ПОВОЛЖСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК

Том 13, №1. 2022

© К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.Р. Рахматуллина, И.А. Меньшикова, Л.А. Хамматова, Е.В. Попова, Н.И. Султанбаева, Д.О. Липатов, 2022
УДК 616.61-006-033.2-089

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К.В. Меньшиков[1,2], А.В. Султанбаев[1], Ш.И. Мусин[1], И.Р. Рахматуллина[2], И.А. Меньшикова[2], Л.А. Хамматова[3], Е.В. Попова[1], Н.И. Султанбаева[1], Д.О. Липатов[2]

[1]ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа
[3]ГАУЗ «Детская городская поликлиника №9», г. Казань

POSSIBILITIES OF COMBINED IMMUNOTARGETED THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. LITERATURE REVIEW

K.V. Menshikov[1,2], A.V. Sultanbaev[1], Sh.I. Musin[1], I.R. Rakhmatullina[2], I.A. Menshikova[2], L.A. Khammatova[3], E.V. Popova[1], N.I. Sultanbaeva[1], D.O. Lipatov[2]

[1]Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa
[2]Bashkir State Medical University, Ufa
[3]Children's City Polyclinic №9, Kazan

Меньшиков Константин Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; врач-онколог отдела химиотерапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, тел. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779
Menshikov Konstantin V. — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with courses on oncology and pathological anatomy of IAPE of the Bashkir State Medical University; oncologist of the Department of Chemotherapy of the Republican Clinical Oncology Dispensary
73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, tel. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru,
ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

Реферат. По данным GLOBOCAN, в 2018 г. зарегистрировано около 18,1 миллионов новых случаев рака и 9,6 миллиона смертей от злокачественных новообразований. Почечно-клеточная карцинома является третьим урологическим раком, на долю которого приходится 3% всех раковых заболеваний у женщин, 5% у мужчин с заболеваемостью около 400 000 случаев во всем мире. Светлоклеточный ПКР составляет подавляющее большинство ПКР (около 75%). Стратегия терапии метастатического ПКР (мПКР) радикально изменились за последние 20 лет. Первоначально иммунотерапия первого поколения цитокинами: интерлейкины или интерфероны представляли собой стандартные подходы, но с плохими результатами. Развитие тирозинкиназых ингибиторов, в основном ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), в значительной степени улучшили результаты выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости. Появление ингибиторов иммунных контрольных точек как в монорежиме, так и в комбинации (анти CTLA4 и анти PD-1) показали интересные результаты. Иммунотерапия является альтернативой антиангиогенным препаратам, поскольку светлоклеточный мПКР считается иммуногенной опухолью с большим количеством иммунных клеток, таких как инфильтрирующие опухоль лимфоциты. Разработка новых иммуноонкологических терапевтических средств изменила парадигму лечения пациентов с мПКР и изменили роль предыдущих подходов, включающих антиангиогенные агенты, направленные на фактор (VEGF) роста эндотелия сосудов. Терапевтические возможности для пациентов с мПКР за последнее десятилетие быстро расширились. Таргетная иммунотерапия является новым краеугольным камнем. Несколько новых препаратов предназначены для усиления противоопухолевого иммунного ответа и изучаются в текущих исследованиях.
Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, первая линия терапии, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы контрольных точек, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб.

Abstract. According to GLOBOCAN, in 2018 there were about 18.1 million new cases of cancer and 9.6 million deaths from malignant neoplasms. Renal cell carcinoma is the third urologic cancer, accounting for 3% of all cancers in women and 5% in men with an incidence of about 400,000 cases worldwide. Clear cell RCC accounts for the vast majority of RCCs (about 75%). Treatment strategies for metastatic RCC (mRCC) have changed radically over the past 20 years. Initially, first-generation immunotherapy with cytokines: interleukins or interferons were standard approaches, but with poor results. The development of tyrosine kinase inhibitors, mainly vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor inhibitors, has greatly improved progression-free survival and overall survival. The emergence of immune checkpoint inhibitors both alone and in combination (anti-CTLA4 and anti-PD-1) has shown interesting results. Immunotherapy is an alternative to anti-angiogenic drugs because clear cell mRCC is considered an immunogenic tumor with a large number of immune cells, such as tumor-infiltrating lymphocytes. The development of new immuno-oncological therapeutics has changed the paradigm for the treatment of patients with mRCC and has changed the role of previous approaches involving anti-angiogenic agents targeting vascular endothelial growth factor (VEGF). Therapeutic options for patients with mRCC have expanded rapidly over the past decade. Targeted immunotherapy is a new cornerstone. Several new drugs are designed to enhance the antitumor immune response and are being studied in ongoing research.
Key words: metastatic renal cell carcinoma, first-line therapy, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, checkpoint inhibitors, ipilimumab, nivolumab. pembrolizumab, avelumab.

По данным GLOBOCAN, в 2018 г. зарегистрировано около 18,1 миллионов новых случаев рака и 9,6 миллиона смертей от злокачественных новообразований во всем мире [1].

Почечно-клеточная карцинома (ПКР) является третьим урологическим раком, на долю которого приходится 3% всех раковых заболеваний у женщин, 5% у мужчин с заболеваемостью около 400 000 случаев во всем мире [2]. Прогноз неблагоприятный: 30% пациентов имеют метастазы при постановке диагноза, и почти у 30% оставшихся пациентов в последующем будет зарегистрирована прогрессия заболевания [3].

Светлоклеточный ПКР составляет подавляющее большинство ПКР (около 75%). Другие морфологические варианты в основном включают папиллярный (20%) и хромофобный ПКР (5%). Остальные варианты ПКР встречаются очень редко, включая ПКР, связанный с транслокацией, медуллярный ПКР и карциному собирательных трубочек. Для светлоклеточного ПКР характерно частое изменение гена VHL, гена-супрессора опухоли, который в свою очередь приводит к ангиогенезу посредством транскрипции генов, регулируемых HIF, таких как VEGF [4-8]. Папиллярный ПКР включает опухоли с индолентным течением (тип 1) и более агрессивные варианты опухолей (тип 2) [9]. Тип 1 и тип 2 папиллярного ПКР обычно сопровождаются мутациями MET. Однако были обнаружены мутации в генах SETD2, CDKN2A, EGFR, NF2 и TERT, они описаны при 2 типе папиллярного ПКР и предполагает активацию MAP-киназного пути, клеточного цикла и нарушение регуляции ремоделирования хроматина [10]. Хромофобный ПКР редко метастазирует и характеризуется митохондриальными изменениями, частыми мутации p53 и активацией пути mTOR [10]. Транслокация генов при ПКР включает TFE3 и TFEB, членов семейства MiTF [11]. Эти факторы транскрипции имеют множество партнеров, в основном за счет сплайсинга информационной РНК [12]. Другие образования составляют менее 2% опухолей почек. Карцинома собирательных трубочек была описана как иммуногенная опухоль с высокой лимфоцитарной инфильтрацией, возникающая в результате активизации генов, участвующих в активации и пролиферации Т-клеток [13]. Медуллярная карцинома почки характеризуется частой потерей INI1 (SMARCB1), вовлеченного в комплекс ремоделирования хроматина [14]. Среди семейных синдромов ПКР, пациенты с синдромом наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (HLRCC) имеют герминальную мутацию фумаратгидратазы (FH) и в данном случае развиваются клинически агрессивные опухоли [15]. Мутация FH путем инактивации фермента изменяет функцию цикла Кребса. Саркоматоидный компонент может быть обнаружен во всех гистологических подтипах и демонстрирует повышенную нагрузку опухолевых мутаций (TMB) с высокой частотой мутаций p53, CDKN2A и NF2 а также генов, участвующих в ремоделировании хроматина, таких как ARID1A и BAP1 [16].

Стратегия терапии метастатического ПКР (мПКР) радикально изменились за последние 20 лет [17]. Первоначально иммунотерапия первого поколения цитокинами: интерлейкины или интерфероны представляли собой стандартные подходы, но с плохими результатами [18, 19]. Раз-

витие тирозинкиназых ингибиторов, в основном ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), в значительной степени улучшили результаты выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости (ОВ) [20].

Появление ингибиторов иммунных контрольных точек как в монорежиме, так и в комбинации (анти CTLA4 и анти PD-1) показали интересные результаты [21, 22]. Иммунотерапия является альтернативой антиангиогенным препаратам, поскольку светлоклеточный мПКР считается иммуногенной опухолью с большим количеством иммунных клеток, таких как инфильтрирующие опухоль лимфоциты [23-25].

Разработка новых иммуноонкологических (ИО) терапевтических средств изменила парадигму лечения пациентов с мПКР и изменили роль предыдущих подходов, включающих антиангиогенные агенты, направленные на фактор (VEGF) роста эндотелия сосудов. 23 ноября 2015 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США одобрило моноклональное антитело к PD-1 для лечения пациентов с мПКР после предшествующей антиангиогенной терапия [26]. 16 апреля 2018 г. FDA одобрило комбинированную иммунотерапию ниволумабом (анти-PD-1) и ипилимумабом (анти-CTLA-4) для лечения первичных пациентов с мПКР со средним или плохим прогнозом. Затем, 19 апреля 2019 г. и 14 мая 2019 г. FDA одобрило пембролизумаб (анти-PD-1) в комбинации с акситинибом (тирозинкиназный ингибитор рецептора VEGF), а также авелумаб (анти-PD-L1) в комбинации с акситинибом соответственно для терапии первой линии пациентов с мПКР. Варианты выбора комбинированных режимов в первой линии терапии мПКР еще больше расширяют и в свою очередь усложняют возможности лечения этой группы пациентов.

Механизмы резистентности при иммунотерапии могут быть первичными или врожденными и вторичными или приобретенными [27]. Они включают потерю неоантигена, дефект презентации антигенов, альтернативные иммунные контрольные точки и дефектную передачу сигналов интерферона. Интерферон-γ является основным механизмом резистентности, усиливая действие экспрессии PD-L1 и индукции экспрессии иммунных ингибирующих молекул [28]. Другие иммунные контрольные точки, такие как TIM-3, LAG-3 и TIGIT, играют роль в резистентности путем ингибирования противоопухолевого иммунного ответа [29]. Новые терапевтические подходы пытаются преодолеть эти механизмы резистентности и находятся на стадии оценки в проводимых клинических исследованиях. Выявление биомаркеров является ключом к лучшему выбору лечения, снижению затрат и улучшению выживаемости у пациентов с метастатическим раком почки. Однако ограниченные возможности наиболее изученных иммуногистохимических биомаркеров: PD-L1 и TMB делают необходимым поиск более надежных маркеров.

Особенности микроокружения опухоли при почечно-клеточном раке

Описано, что ангиогенез играет важную роль в прогрессировании ПКР и приводит к рекрутированию эндотелиальных клеток. Недавние данные свидетельствуют о том, что эндотелиальные клетки при TME отличаются из нормальных эндотелиальных клеток [30]. Akino et al. в своей работе выявили анеуплоидию в одной трети эндотелиальных клеток, при мПКР [31]. Это требует дальнейшего изучения, поскольку может повлиять на результаты применения антиангиогенных препаратов. Более того, Edeline et al. продемонстрировали два различных ангиогенных фенотипа, описываемых как зрелый и незрелый. Эти две модели могут сосуществовать в одной и той же опухоли, демонстрирующей гетерогенность сосудистого компонента [32]. Dufies et al. продемонстрировали в экспериментальных опухолях, что сунитиниб стимулировал развитие лимфатических сосудов. Действительно, эти сосуды имеют решающее значение для набора иммунных клеток [33].

Иммунный компонент

Экспрессия PD-L1 широко представлена при ПКР, что указывает на важную роль PD-1/PD-L1 как контрольной точки с аберрантной экспрессией опухолевых клеток. Действительно, экспрессия PD-L1 была обнаружена в 23% светлоклеточного ПКР, 10% папиллярного ПКР, 5,6% хромофобного ПКР, и 20% карциному собирательных трубочек [34]. Амплификация 9p24.1, локуса PD-L1, недавно была идентифицирована при ПКР с саркоматоидным компонентом, что при-

водит к конститутивной экспрессии PD-L1 [35]. Иммунный компартмент в основном включает Т-клетки, NK-клетки, В-клетки, макрофаги и дендритные клетки, клетки со сложным взаимодействием. Chevrier et al. использовали масс-цитометрию для создания атласа иммунных клеток из 73 образцов ПКР с идентификацией 22 Т-клеток и 17 ассоциированных с опухолью макрофагов [36]. Некоторые макрофаги, такие как M-11 или M-13 ассоциировались с худшим прогнозом и могли представлять собой новые цели для терапии. Фенотип Т-клеток (CD8+) в отношении экспрессии иммунных контрольных точек (PD-1, LAG-3, Tim-3), идентифицированных иммунорегулируемого профиля как более агрессивный тип в когорте из 40 случаев ПКР [37]. При светлоклеточном ПКР плотность В-клеток, определяемая иммуногистохимически была связана с плохим прогнозом [39]. В-клетки могут оказывать проопухолевые эффекты посредством различных механизмов, таких как секреция иммунорегуляторных цитокинов, влияющих на Т-клетки и макрофаги. Чтобы понять иммуномодуляцию ниволумаба, Chouieri et al. исследовал молекулярные изменения при мПКР (n=91) при скрининге и лечении [38]. Иммуногистохимический анализ выявил увеличение CD3+, CD8+ и CD4+ лимфоцитов. Транскрипционный анализ выявил повышенную регуляцию генов, стимулируемых интерфероном γ, с высоким уровнем родственных хемокинов в периферической крови. Авторы сообщили о гистологическом полном ответе на ниволумаб при метастатическом светлоклеточном мПКР [39]. После лечения были обнаружены только фиброзные изменения и CD8+ лимфоциты.

Возможности терапии первой линии

ИО являются новым стандартом в терапевтическом ландшафте рака почки наряду с тирозинкиназными ингибиторами (рис. 1).

Инновационные комбинации ИО или ИО с ингибиторами тирозинкиназ теперь являются частью стратегии лечения и основаны на результатах недавно опубликованных исследований III фазы для первой линии (табл. 1) [21, 41-43].

Исследование Checkmate 214 подтвердило преимущества комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с сунитинибом при метастатическом светлоклеточным ПКР в первой

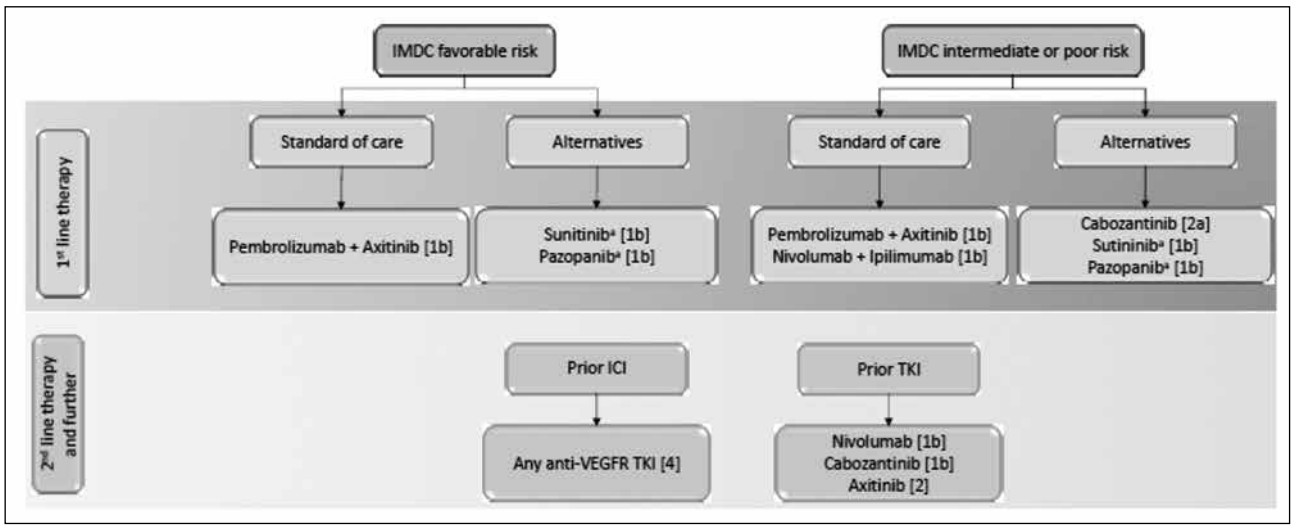

Рис. 1. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по почечно-клеточному раку
Fig. 1. Recommendations of the European Association of Urologists on renal cell carcinoma

Примечание: IMDC — Международный консорциум баз данных по мПКР; ОС — общая выживаемость; Уровень доказательности: [1b] — основано на одном рандомизированном контролируемом исследовании III фазы; [2a] — на основе одного рандомизированного контролируемого исследования II фазы; [2b] — анализ подгрупп рандомизированного контролируемого исследования III фазы; [4] — мнение эксперта. a соответствует H [40]

Note: IMDC — International Consortium of mRCC databases; OS — overall survival; Level of evidence: [1b] — based on one randomized controlled trial of phase III; [2a] — based on one randomized controlled trial of phase II; [2b] — analysis of subgroups of a randomized controlled trial of phase III; [4] — expert opinion. a corresponds to H [40]

Таблица 1. Сравнение основных клинических исследований III фазы с доступными результатами по оценке ингибиторов контрольных точек иммунитета [40]

Table 1. Comparison of the main phase III clinical trials with available results on the evaluation of immune checkpoint inhibitors [40]

Исследование	Исследуемый препарат	Препарат сравнения	Фаза	Морфология	Линия терапии	OS (HR, 95% CI, p)	Median PFS (HR, 95% CI)	ORR (%)	CR (%)	Grade 3 (%)
Javelin Renal 101	avelumab + axitinib	sunitinib	III	Светлоклеточный ПКР	Первая линия	12-mo: 86% vs. 83% (0.78; 0.55–1.08; p=0.14)	13.8 vs. 7.2 mo (0.61)	55.2 vs. 25,5	3.4 vs. 1.8	71.2 vs. 71.5
Keynote 426	pembrolizumab+ axitinib	sunitinib	III	Светлоклеточный ПКР	Первая линия	12-mo: 90% vs. 78% (0.53; 0.38–0.74; p<0.0001)	15.1 vs. 11.1 mo (0.69; 0.57–0.84)	59.3 vs. 35.7	5.8 vs. 1.9	75.8 vs. 70.6
CheckMate 214	nivolumab + ipilimumab	sunitinib	III	Светлоклеточный ПКР	Первая линия	30-mo : 60% vs, 47% (0.66; 0.54–0.80; p<0.0001)	11.6 vs. 8.4 mo (0.82; 0.64–1,05)	42 vs. 29	9 vs. 1	47 vs. 64
Immotion 151	atezolizumab + bevacizumab	sunitinib	III	Светлоклеточный ПКР	Первая линия	24 mo : 63% vs. 60% (0.93; 0.76–1.14; p=0.4751)	11.2 vs. 7.7 mo (0.74; 0.57–0.96)	43 vs. 25	9 vs. 4	40 vs. 54

Примечание: OS — общая выживаемость; PFS — выживаемость без прогрессирования; ORR — частота объективных ответов; CR — полный ответ; ccRCC — светлоклеточный почечно-клеточный рак

Note: OS — overall survival; PFS — progression-free survival; ORR — frequency of objective responses; CR — complete response; ccRCC — clear cell renal cell carcinoma

линии у пациентов с промежуточной или плохой группой в соответствии IMDC [41]. Частота ответов (ЧОО) составила 42% по сравнению с 27% в группе сунитинаба, а частота полных ответов (ПОО) составила 11% по сравнению с 1% (p<0,001). Никаких различий не наблюдалось с точки зрения ВБП. Недавнее обновление данных показало интересный факт — увеличение ОВ через 30 месяцев наблюдения в пользу ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (60% против 47%; ОР: 0,66; ДИ от 0,54 до 0,80; p<0,0001) [43]. Данные по ВБП представлены на рисунке 2.

Продолженное наблюдение за комбинированной терапией первой линии ниволумаб и ипилимумаб у пациентов с мПКР продолжает демонстрировать впечатляющую противоопухолевую активность по сравнению с сунитинибом в исследовании CheckMate 214. Улучшение ОВ продолжалось в группе ниволумаб, ипилимумаб по сравнению с сунитинибом как в группе среднего/плохого прогноза, так и в ITT популяции. Также наблюдалось улучшение ВБП при применении комбинации ниволумаб и ипилимумаб по сравнению с сунитинибом при более длительном наблюдении: у 28% пациентов в ITT популяции не было прогрессирования через 30 месяцев. Полный и стойкий ответ наблюдался при применении комбинации ниволумаб и ипилимумаб независимо от прогноза, основанного на оценке риска IMDC. При использовании комбинации ни-

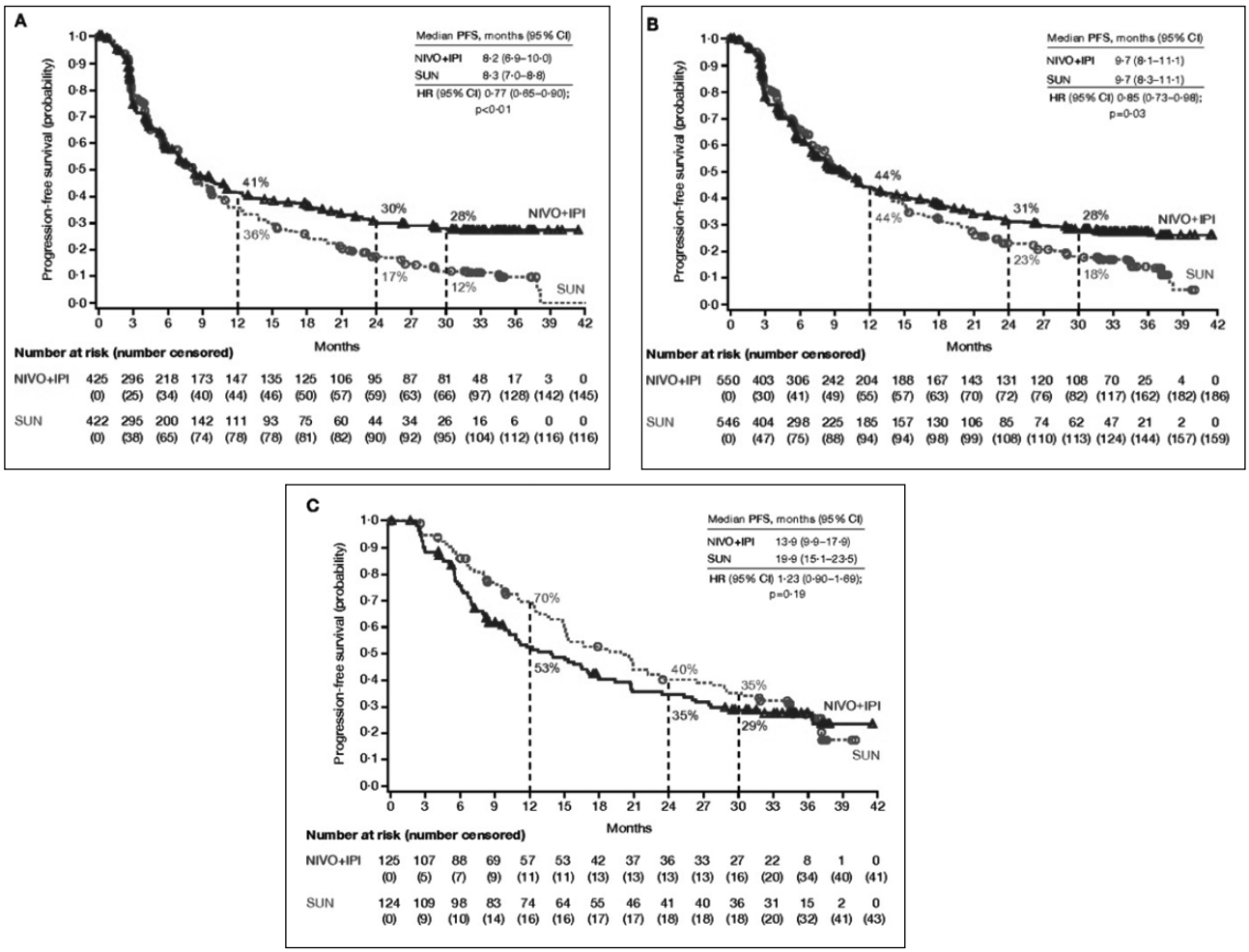

Рис. 2. ВБП по данным исследователей у пациентов среднего/низкого прогноза по IMDC (A), в популяции ITT (B) и у пациентов с IMDC благоприятного прогноза (C) CI — доверительный интервал; NIVO+IPI — ниволумаб плюс ипилимумаб; ВБП — выживаемость без прогрессирования; SUN — сунитиниб [44]

Fig. 2. PFS according to researchers in patients with a medium/low prognosis for IMDC (A), in the ITT (B) population and in patients with a favorable prognosis for IMDC (C) CI — confidence interval; NIVO+IPI — nivolumab plus ipilimumab; IBD — progression-free survival; SUN — sunitinib [44]

волумаб и ипилимумаб профиль нежелательных явлений оставался управляемым. Эти результаты демонстрируют долгосрочные преимущества комбинации ниволумаб и ипилимумаб у пациентов с ранее не леченным мПКР.

Недавно обновленные также подчеркнули преимущества комбинации ИО и ингибитора тирозинкиназ. В исследовании Keynote426, пембролизумаб (анти-PD-1) в комбинации с акситинибом продемонстрировали преимущество в отношении ОВ через 12 месяцев наблюдения (90% против 78%; ЧСС: 0,53; ДИ: 0,38–0,74; p<0,0001), что послужило поводом к одобрению FDA [42]. Данные по ОВ представлены на рисунке 3.

Результаты этого рандомизированного исследования III фазы у пациентов с первичным мПКР показало, что лечение комбинацией пембролизумаб плюс акситиниб приводило к снижению на 47% риска смерти и снижение риска прогрессирования заболевания на 31% в сравнении с сунитинибом. ЧОО была на 23,6% выше в группе пембролизумаб — акситиниб, чем в группе сунитиниба.

Исследование Javelin 101 Renal посвящено сравнению комбинации авелумаба (анти-PD-L1) и акситиниба с сунитинибом в PD-L1-позитивной популяции, определяемой как >1% позитивного окрашивания иммунных клеток в опухоли. Результаты продемонстрировали более длительную ВБП, 13,8 мес. против 8,4 мес. (HR=0,69; 95% ДИ от 0,56 до 0,84; p<0,001) и улучшение ЧОО (55,2% против 25%) [41].

В приведенном выше исследовании, в период с 29 марта 2016 г. по 19 декабря 2017 г. 886 пациентов были рандомизированы в группу авелумаб плюс акситиниб (N=442) и группу сунитиниб (N=444), всего у 560 (63,2%) пациентов были опухоли PD-L1+ (N=270 в группе комбинированной терапии и N=290 в группе сунитиниба). Среди пациентов в популяции PD-L1+ ВБП была значительно дольше в группе комбинированной терапии, в сравнении с группой сунитиниба (ОР 0,62 (95% ДИ 0,490–0,777). Данные по ВБП представлены на рисунке 4.

Результаты в общей популяции соответствовали таковым у популяции PD-L1+, демонстрируя значительно более продолжительную ВБП в группе комбинированной терапии по сравнению с группой сунитиниба (ОР 0,69 (95% ДИ 0,574e). Среди пациентов в популяции PD-L1+ ЧОО соста-

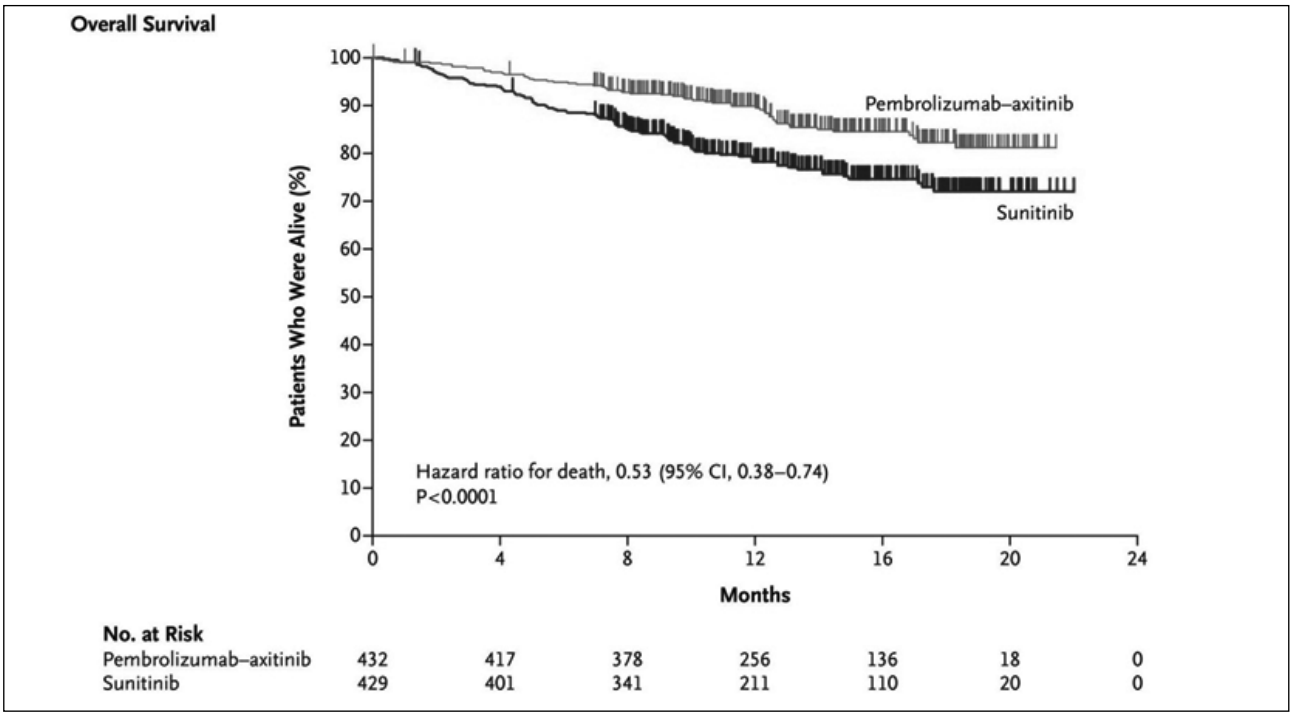

Рис. 3. Общая выживаемость в группе пациентов, получавших лечение. Оценки Каплана — Мейера общей выживаемости [42]

Fig. 3. Overall survival in the group of patients treated. Kaplan — Meyer's estimates overall survival rate [42]

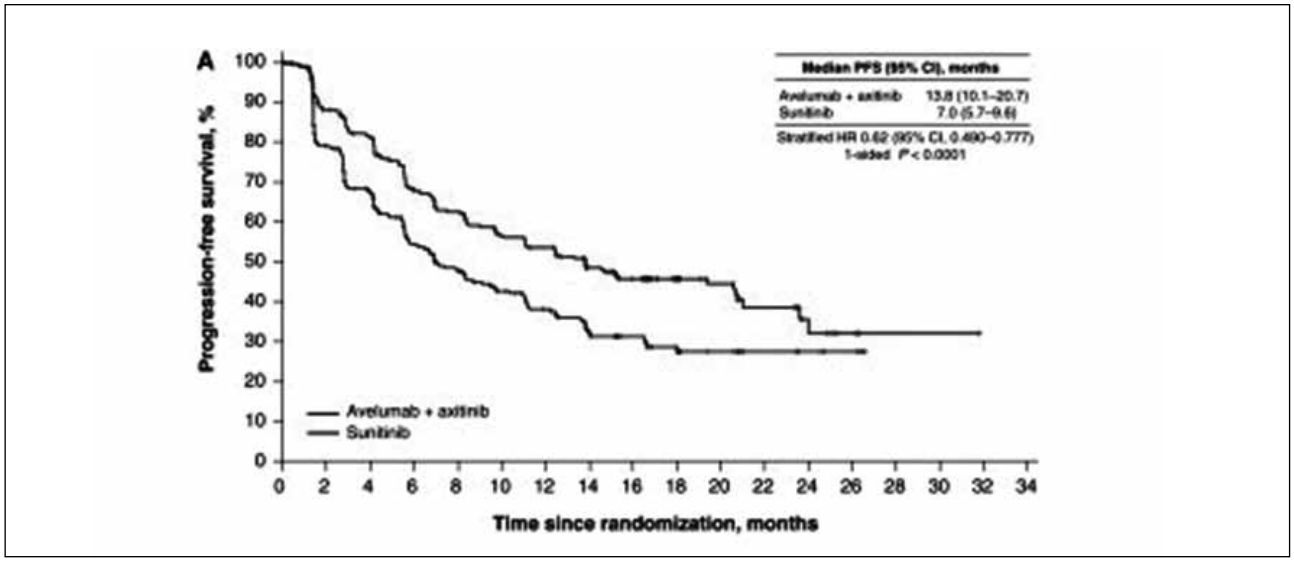

Рис. 4. ВБП в популяции PD-L1+. Каплана — Мейер [45]
Fig. 4. PFS in the PD-L1+ population. Kaplan — Meyer [45]

вила 0,83 (95% ДИ 0,596–1,151). Смерть от любой причины наблюдалась у 66 пациентов (24,4%) в комбинированной группе и 79 пациентов (27,2%) в группе сунитиниба. Средняя продолжительность наблюдения за ОВ составила 19,3 месяца (95% ДИ 18,6–20,0) в комбинированной группе и 19,2 месяца (95% ДИ 18,3–19,8) в группе сунитиниба.

Следует отметить, что обновленные результаты исследования Javelin 101 Renal согласуются с теми, о которых сообщалось ранее, и демонстрируют, что авелумаб в комбинации с акситинибом имеет клинически значимую и статистически значимую пользу в увеличении ВБП и приводит к приблизительному удвоению ЧОО по сравнению с сунитинибом в терапии первой линии пациентов с мПКР. Это преимущество наблюдалось в нескольких подгруппах, включая все группы прогностического риска IMDC.

В исследовании IMmotion 151 проводилось сравнение комбинации атезолизумаба (анти-PD-L1) и бевацизумаба для пациентов с мПКР имеющим экспрессию PD-L1 оцененную иммуногистохимическим методом более 1% отсечкой [43]. В это многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование III фазы включались пациенты со светлоклеточным или саркоматоидным гистологическим компонентом, которые ранее не получали лечения. Набор пациентов проходил в 152 медицинских центрах в 21 стране, в основном в Европе, Северной Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы атезолизумаба 1200 мг в комбинации с бевацизумабом 15 мг/кг, либо в группу сунитиниба 50 мг. Первичными конечными точками были оцениваемая исследователем ВБП в PD-L1-позитивной популяции и ОВ в ITT популяции.

Из 915 пациентов, включенных в исследование в период с 20 мая 2015 г. по 12 октября 2016 г., 454 были рандомизированы в группу атезолизумаба и бевацизумаба, а 461 — в группу сунитиниба. 362 (40%) из 915 пациентов имели PD-L1-позитивное заболевание. Медиана наблюдения составила 15 месяцев при первичном анализе ВБП и 24 месяца при промежуточном анализе ОВ. В PD-L1-позитивной популяции медиана ВБП составила 11,2 месяца в группе атезолизумаба с бевацизумабом по сравнению с 7,7 месяца в группе сунитиниба (отношение рисков [ОР] 0,74 [95% ДИ 0,57–0,96]; p=0,0217). В ITT популяции медиана ОВ имела HR 0,93 (0,76–1,14), и результаты не пересекали границу значимости при промежуточном анализе. 182 (40%) из 451 пациента в группе атезолизумаба с бевацизумабом и 240 (54%) из 446 пациентов в группе сунитиниба имели связанные с лечением нежелательные явления 3-4 степени: 24 (5%) в группе атезолизумаба с бевацизумабом и 37 (8%) в группе сунитиниба имели связанные с лечением нежелательные

явления всех степеней тяжести, что привело к прекращению лечения.

Исследование CheckMate 9ER III фаза, рандомизированного, открытого исследования посвящено также комбинации ИО и ТКИ. В нем случайным образом рандомизированы пациеты с ранее не леченной светлоклеточным мПКР в группы либо ниволумаба в комбинации с кабозантинибом либо в группу сунитиниба. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными точками — ОВ, ЧОО по данным независимой оценки и безопасность.

651 пациент был рандомизирован в исследование, ниволумаб в комбинации с кабозантинибом (323 пациента) или сунитиниб (328 пациентов). При медиане наблюдения 18,1 мес. ВБП составила 16,6 мес. (95% доверительный интервал [ДИ], 12,5–24,9) при применении комбинации ниволумаб и кабозантиниб и 8,3 мес. (95% ДИ, от 7,0 до 9,7) в группе сунитиниба (отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти, 0,51; 95% ДИ от 0,41 до 0,64; P<0,001). Вероятность ОВ через 12 мес. был 85,7% (95% ДИ, от 81,3 до 89,1) для ниволумаба в комбинации с кабозантинибом и 75,6% (95% ДИ, от 70,5 до 80,0) в группе сунитиниба (отношение риска смерти, 0,60; 98,89% ДИ, 0,40). Объективный ответ наблюдался у 55,7% пациентов, получавших ниволумаб с кабозантинибом, и у 27,1% пациентов, получавших сунитиниб (P<0,001). Преимущества эффективности ниволумаба в сочетании с кабозантинибом были постоянными по подгруппам. Данные по ВБП представлены на рисунке 5.

Нежелательные явления по любой причине степени 3 и выше возникали у 75,3% из 320 пациентов, получавших ниволумаб с кабозантинибом, и 70,6% из 320 пациентов, получавших сунитиниб. В целом 19,7% пациентов в комбинированной группе прекратили прием хотя бы одного из исследуемых препаратов из-за нежелательных явлений и 5,6% прекратили прием обоих препаратов.

Выбор терапии первой линии остается достаточно сложным. На сегодняшний день рекомендации по выбору лечения основаны на IMDC модели риска для стратификации пациентов с мПКР, не получавших лечения, или ранее получавших таргетные препараты первой линии терапии [47].

Новые препараты в текущих исследованиях при мПКР

Анергия Т-клеток обычно понимается как результат последовательной передачи сигналов, вовлечение иммунных контрольных точек в иммунный синапс (рис. 6).

Если CTLA4 и PD-1 являются наиболее распространенными и хорошо изученными, появляются другие, которые могут быть связаны с резистентностью к традиционным ИО. Ген 3, ассоциированный с лимфоцитами (LAG3), представляет собой трансмембранный белок, в основном экспрессирующийся в активированных Т клетках и

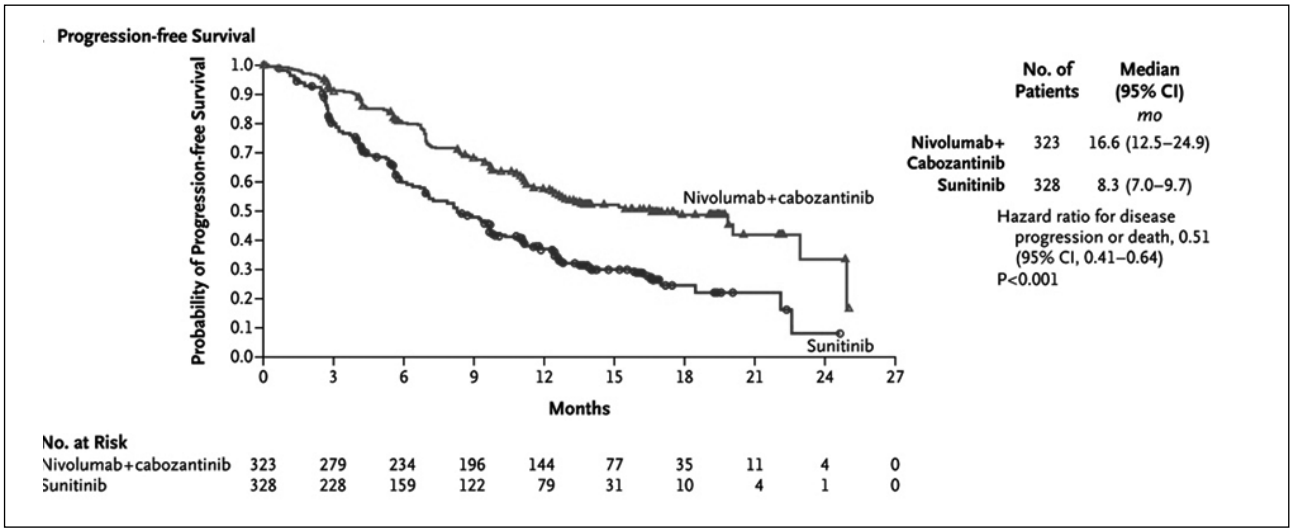

Рис. 5. ВБП в группе пациентов, получавших лечение. График по Каплан — Мейеру [46]
Fig. 5. PFS in a group of patients receiving treatment. Kaplan — Meyer graph [46]

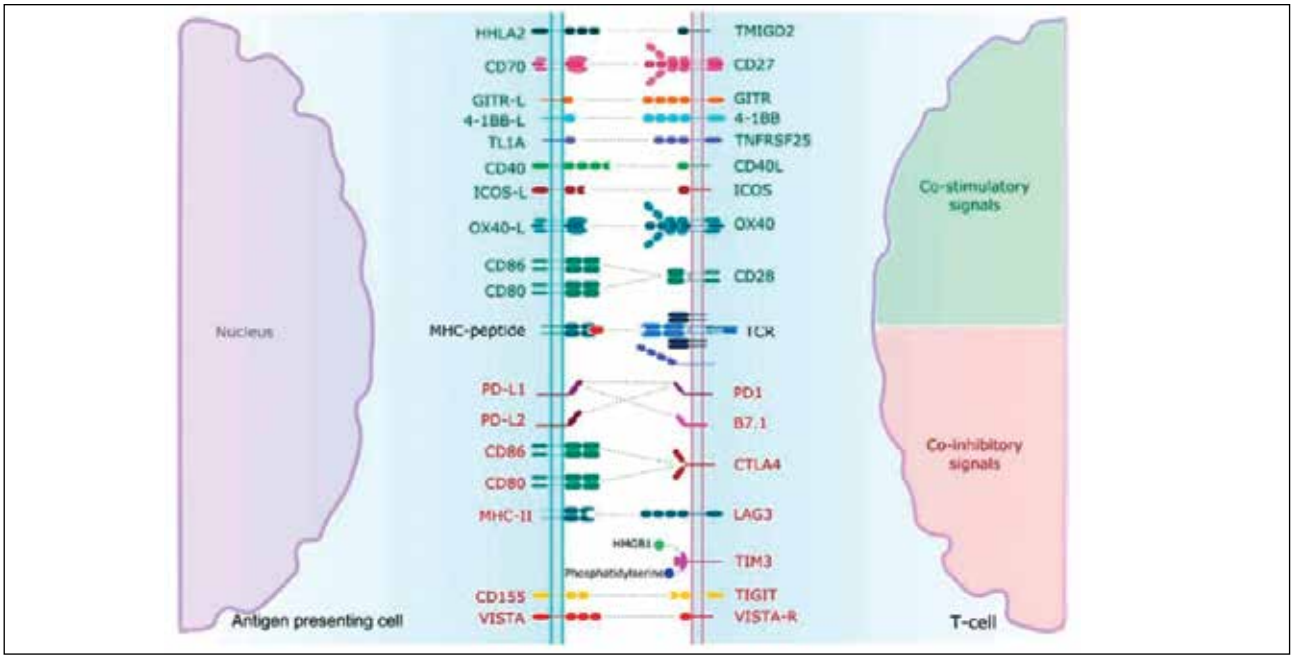

Рис. 6. Активация или ингибирование Т-клеток является результатом комплексного и последовательного внутриклеточного сигнала. Каскад после узнавания MHC-пептида TCR

Fig. 6. Activation or inhibition of T-cells is the result of a complex and consistent intracellular signal. Cascade after recognition of MHC-peptide TCR

Примечание: GITR — индуцируемый глюкокортикоидами TNF рецептор, ICOS — индуцируемый костимулятор, OX40 CD134, TCR — Т-клеточный рецептор, CTLA4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4, LAG3 — ген 3, ассоциированный с лимфоцитами, TIM3 — Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина-3, TIGIT — Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM [40]

Note: GITR — glucocorticoid-induced TNF receptor, ICOS — induced costimulator, OX40 CD134, TCR — T-cell receptor, CTLA4 — cytotoxic T-lymphocytic antigen-4, LAG3 — gene 3 associated with lymphocytes, TIM3 — T-cell immunoglobulin and mucin-3 domain, TIGIT — T-cell immunoglobulin and the ITIM domain [40]

естественных клетках-киллерах (NK). LAG3 расположен на Т-клетках. Он гомологичен CD4 и связывает его лиганд, главный комплекс гистосовместимости класса II (MHCII) с более высоким сродством. Кроме того, блокада LAG3 приводит к увеличению продукции гамма-интерферона (INFγ), фактора некроза опухоли альфа (TNFα) и провоспалительных интерлейкинов [48]. Появляются другие ИО. Среди них Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен 3 (TIM3), экспрессируемые на широкий спектр иммунных клеток. TIM3 способствует иммунной толерантности, подавляя активацию Т-клеток, в основном за счет усиления апоптоза [49]. Интересно, что может быть синергетический эффект с PD-1-PD-L1 блокадой, обращая вспять истощение Т-клеток и улучшая противоопухолевый иммунный ответ [50]. Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM (TIGIT) в основном обнаруживаются на TIL и являются иммуносупрессивным путем нарушения продукции интерлейкинов и созревания антигенпрезентирующих клеток (АПК) [51]. Два лиганда, нектин-2 и CD155, экспрессируются в различных типах клеток, от опухолевых до иммунных клеток. Сходные результаты с точки зрения истощения Т-клеток наблюдались в пути B7-H3 [52]. Супрессор v-домена иммуноглобулина активации Т-клеток (VISTA) преимущественно экспрессируется на супрессивных клетках миелоидного происхождения (MDSC) и APC и подавляет активацию Т-клеток [53]. Примечательно, что блокада VISTA, по-видимому, ингибирует регуляторные иммуносупрессивные функции Т-клеток [54].

Опухолеспецифический иммунный ответ, опосредованный Т-клетками, уравновешен как ингибирующими, так и костимулирующими факторами. Если ИО в основном используются для восстановления иммунного ответа, то препараты-агонисты разрабатываются для повышения костимулирующих сигналов и должны стиму-

лировать иммунный ответ. Как и ИО, несколько препаратов коактивирующих иммунные контрольные точки исследуются в настоящее время. Известно, что на Т-клетках, CD28 доставляет активирующий сигнал при связывании CD80/86 после TCR распознавания главного комплекса гистосовместимости (MHC). Индуцибельный костимулятор (ICOS) в основном расположен на CD4+ Т-клетках принадлежит к семейству иммуноглобулинов, а также к CD28 и вызывает цитокины воспаления. Его внутрицитоплазматическая структура имеет сильное сродство к

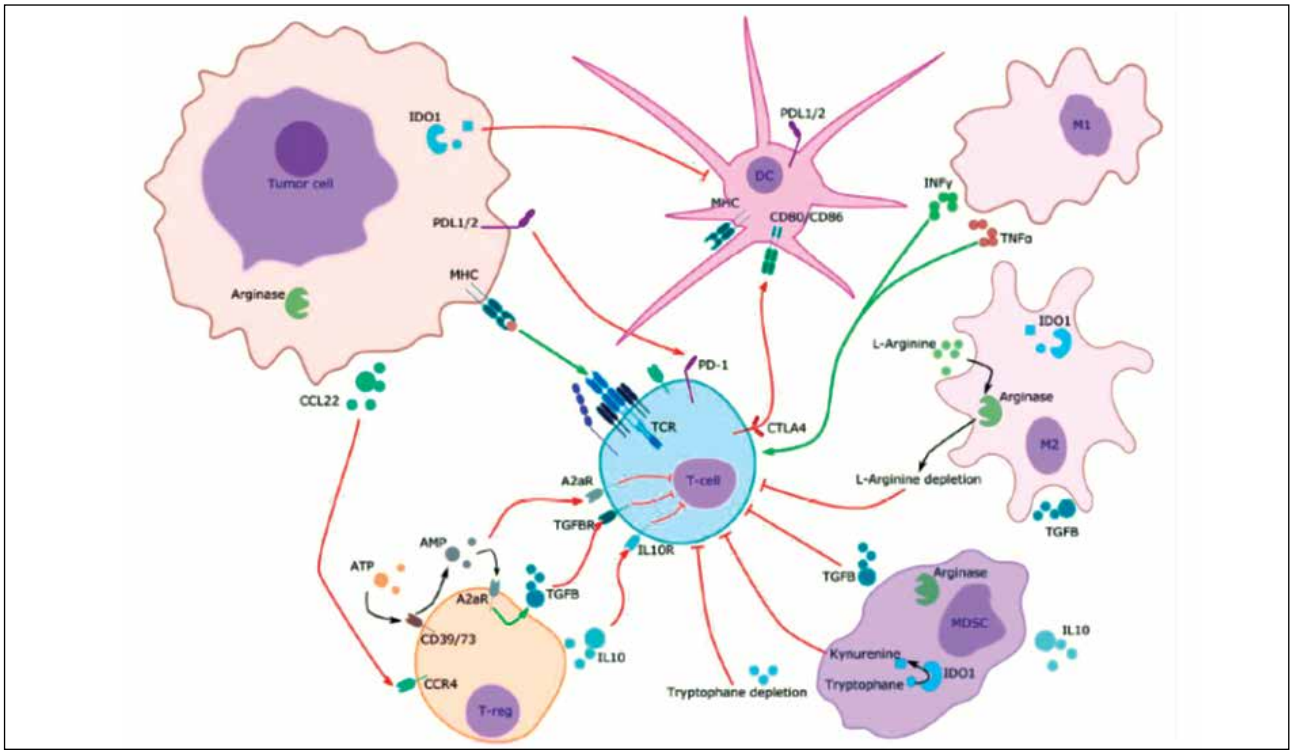

Рис. 7. Микроокружение опухоли обычно определяется как сосуществование опухолевых клеток, взаимодействующих друг с другом, с резидентными и инфильтрирующими клетками-хозяевами, секретируемыми факторами и белками внеклеточного матрикса. Среди них, иммуносупрессивные клетки рекрутируются в микроокружении опухоли путем хемотаксиса и ответственны за усиление продукции иммуномодулирующих цитокинов и снижение доступности эссенциальных аминокислот, в результате чего создаются благоприятные условия для роста опухоли

Fig. 7. Tumor microenvironment is usually defined as the coexistence of tumor cells interacting with each other, with resident and infiltrating host cells, secreted factors and extracellular matrix proteins. Among them, immunosuppressive cells are recruited in the tumor microenvironment by chemotaxis and are responsible for enhancing the production of immunomodulating cytokines and reducing the availability of essential amino acids, resulting in favorable conditions for tumor growth

Примечание: MDSC — супрессивные клетки миелоидного происхождения, Т-клетка — Т-лимфоцит; T-reg — регуляторный лимфоцит, M2 — макрофаги 2 типа, DC — дендритная клетка, TGBβ — фактор роста опухоли β; A2aR — рецептор аденозина 2а, ATP — аденозин трифосфат, AMP — аденозинмонофосфат, IL10 — интерлейкин-10, MHC — основная гистосовместимость, PD1 — белок запрограммированной клеточной смерти 1, PDL1 — лиганд 1 запрограммированной клеточной смерти, IDO1 — индоламин 2,3-диоксигеназа 1, CTLA4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4, CCL22 — хемокиновый лиганд, CCR4 — хемокиновый рецептор 4, M1 — макрофаги 1 типа; INF — интерферон, TNF — фактор некроза опухоли [58]

Note: MDSC — suppressive cells of myeloid origin, T-cell — T-lymphocyte; T-reg — regulatory lymphocyte, M2 — type 2 macrophages, DC — dendritic cell, TGBß — tumor growth factor β; A2aR — adenosine receptor 2a, ATP — adenosine triphosphate, AMP — adenosine monophosphate, IL10 — interleukin-10, MHC — basic histocompatibility, PD1 — programmed cell death protein 1, PDL1 — programmed cell death ligand 1, IDO1 — indolamine 2,3-dioxygenase 1, CTLA4 — cytotoxic T-lymphocytic antigen-4, CCL22 — chemokine ligand, CCR4 — chemokine receptor 4, M1 — type 1 macrophages; INF — interferon, TNF — tumor necrosis factor [58]

фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), благоприятствуя сигналу пролиферации в лимфоцитах [55]. Суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли (TNF) представлено группой как растворимых, так и трансмембранных рецепторов, участвующих в воспалительных процессах и способных связывать различные лиганды, такие как TNFα, TNFβ и лиганд OX40 [56]. При связывании своего лиганда, OX40 стимулирует Т-клетки, для пролиферации и выживаемости, особенно CD4+ и CD8+ Т-клеток, путем усиления провоспалительных цитокинов и антиапоптотических молекул. Другие рецепторы TNF, такие как CD40, CD27 и 4-1BB способствуют усилению реакции, опосредованной цитотоксическими Т-клетками, посредством апоптоза или дифференциации клеток памяти. Глюкокортикоид-индуцированный рецептор TNF (GITR), расположенный на CD4+ и CD8+ Т-клетках и преимущественно на регуляторных Т-клетках FoxP3+, как известно, повышает иммунитет к опухолям за счет ослабления эффекторной активности иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток [57].

Метаболические изменения влияют на TME, обеспечивая иммуносупрессивные метаболиты и благоприятствуя росту опухоли в условиях гипоксии, как показано на рисунке 7 [60].

Было идентифицировано несколько ферментов в качестве ключевых регуляторов иммунного ответа цитотоксических Т-клеток и в настоящее время они находятся на стадии клинических испытаний. Среди них индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), внутриклеточный фермент, катализирует превращение триптофана в кинуренин [59]. Истощение триптофана, вызванное экспрессией IDO1 приводит к истощению Т-клеток и апоптозу. Кроме того, высокая концентрация кинуренина способствует пролиферации иммунотолерантных дендритных клеток и регуляторных Т-клеток [60]. Аденозин представляет собой пуриновое основание, которое, как известно, связывается с рецепторами аденозина, связанными с G-белком, активируется в активированных иммунных клетках [61]. Рецептор аденозина 2a (A2aR) запускает активацию аденилатциклазы, активность которой приводит к увеличению концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Он имеет глубокое иммуномодулирующее действие на иммунные клетки за счет различных механизмов, включая ингибирование ZAP70 в передаче сигналов TCR, подавление IL2, усиление экспрессии FoxP3 на регуляторных Т-клетках и выраженную секрецию TGFß [62].

При ПКР применяются различные инновационные стратегии иммунотерапии. Конформация гистонов влияет на транскрипцию и регулируется посредством фосфорилирования, сумоилирования, убиквитинирования, ацетилирования и деацетилирования [63].

Несколько вакцин изучаются при раке с общей целью воздействия неоантигенов на иммунную систему, особенно за счет улучшения фазы примирования Т-клеток [64]. В настоящее время исследуются три типа вакцин, включая вакцины на основе ДНК/РНК и пептидов, клеточные вакцины с обнадеживающими результатами при ПКР. Интересными альтернативами являются онколитические вирусы, предназначенные для заражения опухолевых клеток и захвата клеточного механизма для индукции экспрессии трансгена. Т-клетки химерного антигенного рецептора (CAR) представляют собой Т-клетки, генетически сконструированные для производства искусственного антигена. Т-клеточный рецептор, который сочетает в себе как антигенсвязывающую, так и активирующую Т-клетки функции. Применение клеток CART при ПКР затрудняется гетерогенностью опухоли. CAR Т-клетки в настоящее время тестируются при почечно-клеточной карциноме, нацеливание на различные антигены, такие как ROR2, AXL, CD70, VEGFR2, MET или CAIX. Более того, доклинические данные предполагают целесообразность сочетания CAR Т-клеток с ИТК или лучевой терапией [65].

Заключение

Почечно-клеточная карцинома включает различные злокачественные новообразования со специфическими молекулярными изменениями. Среди них светлоклеточный мПКР наиболее частый, особенно характеризующийся его ангиогенным и иммуногенным TME со сложным взаимодействием стромальных и иммунных клеток. Терапевтические возможности для пациентов с мПКР за последнее десятилетие быстро расширились. Таргетная иммунотерапия является новым краеугольным камнем. Несколько новых препаратов предназначены для усиления противоопухолевого иммунного ответа и изучаются в текущих исследованиях. С увеличением числа

доступных вариантов лечения необходимо понимание о биомаркерах для лучшей стратификации пациентов и определения оптимального отбора пациентов и последовательности лечения. Внедрение новых технологий в будущем позволит раскрыть понимание внутриопухолевой гетерогенности, определить прогностические биомаркеры и открыть новые возможности лечения мПКР.

Информация о спонсорстве
Данная работа не спонсировалась.

Информация о конфликте интересов
Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. — 2018. — 68 (6). — P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.
2. Siegel R.L.; Miller K.D.; Jemal A. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. — 2019. — 69. — P. 7-34. [CrossRef] [PubMed].
3. Ljungberg B.; Campbell S.C.; Choi H.Y.; et al. The epidemiology of renal cell carcinoma // Eur. Urol. — 2011. — 60. — P. 615-621. [CrossRef] [PubMed].
4. Gossage L.; Eisen T.; Maher E.R. Vhl, the story of a tumour suppressor gene // Nat. Rev. Cancer. — 2015. — 15. — P. 55-64. [CrossRef] [PubMed]
5. Akaza H.; Fukuyama T. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma // Expert Opin. Pharmacother. — 2014. — 15. — P. 283-297. [CrossRef]
6. Motzer R.J.; Hutson T.E.; Cella D.; et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2013. — 369. — P. 722-731. [CrossRef]
7. Choueiri T.K.; Escudier B.; Powles T.; et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2015. — 373. — P. 1814-1823. [CrossRef]
8. Rini B.I.; Pal S.K.; Escudier B.J.; et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (tivo-3): A phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study // Lancet Oncol. — 2020. — 21. — P. 95-104. [CrossRef].
9. Moch H.; Cubilla A.L.; Humphrey P.A.; et al. The 2016 who classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: Renal, penile, and testicular tumours // Eur. Urol. — 2016. — 70. — P. 93-105. [CrossRef].
10. Cancer Genome Atlas Research, N.; Linehan, W.M.; Spellman, P.T.; Ricketts, C.J.; et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2016. — 374. — P. 135-145. [CrossRef].
11. Argani P. Mit family translocation renal cell carcinoma // Semin. Diagn. Pathol. — 2015. — 32. — P. 103-113. [CrossRef].
12. Malouf G.G.; Monzon F.A.; Couturier J.; et al. Genomic heterogeneity of translocation renal cell carcinoma // Clin. Cancer Res. — 2013. — 19. — P. 4673-4684. [CrossRef] [PubMed].
13. Malouf G.G.; Comperat E.; Yao H.; et al. Unique transcriptomic profile of collecting duct carcinomas relative to upper tract urothelial carcinomas and other kidney carcinomas // Sci. Rep. — 2016. — 6. — P. 30988. [CrossRef] [PubMed].
14. Carlo M.I.; Chaim J.; Patil S.; et al. Genomic characterization of renal medullary carcinoma and treatment outcomes // Clin. Genitourin. Cancer. — 2017. — 15. — P. e987-e994. [CrossRef] [PubMed].
15. Chen Y.B.; Brannon A.R.; Toubaji A.; et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: Recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry // Am. J. Surg. Pathol. — 2014. — 38. — P. 627-637. [CrossRef].
16. Malouf G.G.; Ali S.M.; Wang K.; et al. Genomic characterization of renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation pinpoints recurrent genomic alterations // Eur. Urol. — 2016. — 70. — P. 348-357. [CrossRef].
17. Albiges L.; Powles T.; Staehler M.; et al. Updated european association of urology guidelines on renal cell carcinoma: Immune checkpoint inhibition is the new backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma // Eur. Urol. — 2019. — 76. — P. 151-156. [CrossRef].
18. Motzer R.J.; Bacik J.; Murphy B.A.; et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. — 2002. — 20. — P. 289-296. [CrossRef]
19. Fyfe G.; Fisher R.I.; Rosenberg S.A.; et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy // J. Clin. Oncol. — 1995. — 13. — P. 688-696. [CrossRef].
20. Motzer R.J.; Hutson T.E.; Tomczak P.; et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2007. — 356. — P. 115-124. [CrossRef].
21. Motzer R.J.; Tannir N.M.; McDermott D.F.; et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2018. — 378. — P. 1277-1290. [CrossRef]
22. Motzer R.J.; Escudier B.; McDermott D.F.; et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2015. — 373. — P. 1803-1813. [CrossRef] [PubMed].
23. Leite K.R.; Reis S.T.; Junior J.P.; et al. Pd-l1 expression in renal cell carcinoma clear cell type is related to unfavorable prognosis // Diagn. Pathol. — 2015. — 10. — P. 189. [CrossRef] [PubMed].

24. Thompson R.H.; Dong H.; Kwon E.D. Implications of b7-h1 expression in clear cell carcinoma of the kidney for prognostication and therapy // Clin. Cancer Res. — 2007. — 13. — P. 709s-715s. [CrossRef].
25. Thompson R.H.; Dong H.; Lohse C.M.; et al. Pd-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma // Clin. Cancer Res. — 2007. — 13. — P. 1757-1761. [CrossRef].
26. Xu J.X., et al. FDA approval summary: Nivolumab in advanced renal cell carcinoma after anti-Angiogenic therapy and exploratory predictive biomarker analysis // Oncologist. — 2017. — 22 (3). — P. 311-7.
27. Sharma P.; Hu-Lieskovan S.; Wargo J.A.; et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy // Cell. — 2017. — 168. — P. 707-723. [CrossRef].
28. Dunn G.P.; Bruce A.T.; Ikeda H.; et al. Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape // Nat. Immunol. — 2002. — 3. — P. 991-998. [CrossRef].
29. Anderson A.C.; Joller N.; Kuchroo V.K. Lag-3, tim-3, and tigit: Co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation // Immunity. — 2016. — 44. — P. 989-1004. [CrossRef].
30. Lambrechts D.; Wauters E.; Boeckx B.; et al. Phenotype molding of stromal cells in the lung tumor microenvironment // Nat. Med. — 2018. — 24. — P. 1277-1289. [CrossRef].
31. Akino T.; Hida K.; Hida Y.; et al. Cytogenetic abnormalities of tumor-associated endothelial cells in human malignant tumors // Am. J. Pathol. — 2009. — 175. — P. 2657-2667. [CrossRef] [PubMed].
32. Edeline J.; Mottier S.; Vigneau C.; et al. Description of 2 angiogenic phenotypes in clear cell renal cell carcinoma // Hum. Pathol. — 2012. — 43. — P. 1982-1990. [CrossRef] [PubMed].
33. Dufies M.; Giuliano S.; Ambrosetti D.; et al. Sunitinib stimulates expression of vegfc by tumor cells and promotes lymphangiogenesis in clear cell renal cell carcinomas // Cancer Res. — 2017. — 77. — P. 1212-1226. [CrossRef] [PubMed].
34. Choueiri T.K.; Fay A.P.; Gray K.P.; et al. Pd-l1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma // Ann. Oncol. — 2014. — 25. — P. 2178-2184.[CrossRef]
35. Gupta S.; Cheville J.C.; Jungbluth A.A.; et al. JAK2/PD-L1/PD-L2 (9p24.1) amplifications in renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation: Implications for clinical management // Mod. Pathol. — 2019. — 32. — P. 1344-1358. [CrossRef] [PubMed].
36. Chevrier S.; Levine J.H.; Zanotelli V.R.T.; et al. An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma // Cell. — 2017. — 169. — P. 736-749. [CrossRef].
37. Giraldo N.A.; Becht E.; Vano Y.; et al. Tumor-infiltrating and peripheral blood t-cell immunophenotypes predict early relapse in localized clear cell renal cell carcinoma // Clin. Cancer Res. — 2017. — 23. — P. 4416-4428. [CrossRef].
38. Choueiri T.K.; Fishman M.N.; Escudier B.; et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma // Clin. Cancer Res. — 2016. — 22. — P. 5461-5471. [CrossRef].
39. Shirotake S.; Kaneko G.; Nagata K.; et al. Histological complete response with nivolumab for renal cell carcinoma with multiple metastases: A case report // Mol. Clin. Oncol. — 2019. — 10. — P. 244-248. [CrossRef] [PubMed].
40. Deleuze A., Saout J., Dugay F., et al. Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now // Int. J. Mol Sci. — 2020 Apr 5. — 21 (7). — P. 2532. doi: 10.3390/ijms21072532. PMID: 32260578; PMCID: PMC7177761.
41. Motzer R.J.; Penkov K.; Haanen J.; et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2019. — 380. — P. 1103-1115. [CrossRef].
42. Rini B.I.; Plimack E.R.; Stus V.; et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2019. — 380. — P. 1116-1127. [CrossRef].
43. Rini B.I.; Powles T.; Atkins M.B.; et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (immotion151): A multicentre, open-label, phase 3, randomized controlled trial // Lancet. — 2019. — 393. — P. 2404-2415. [CrossRef].
44. Motzer R.J.; Rini B.I.; McDermott D.F.; et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. — 2019. — 20. — P. 1370-1385. [CrossRef].
45. Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I., et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma // Ann Oncol. — 2020 Aug. — 31 (8). — P. 1030-1039. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.010. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32339648; PMCID: PMC8436592.
46. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M., et al.; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2021 Mar 4. — 384 (9). — P. 829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982. PMID: 33657295; PMCID: PMC8436591.
47. Lalani A.A.; McGregor B.A.; Albiges L.; et al. Systemic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: Current paradigms, use of immunotherapy, and future directions // Eur. Urol. — 2019. — 75. — P. 100-110. [CrossRef] [PubMed].
48. Benci J.L.; Xu B.; Qiu Y.; et al. Tumor interferon signaling regulates a multigenic resistance program to immune checkpoint blockade // Cell. — 2016. — 167. — P. 1540-1554. [CrossRef].
49. Gao X.; Zhu Y.; Li G.; et al. Tim-3 expression characterizes regulatory t cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression // PLoS ONE. — 2012. — 7. — e30676. [CrossRef] [PubMed].

50. Sakuishi K.; Apetoh L.; Sullivan J.M.; et al. Targeting tim-3 and pd-1 pathways to reverse t cell exhaustion and restore anti-tumor immunity // J. Exp. Med. — 2010. — 207. — P. 2187-2194. [CrossRef] [PubMed].
51. Casado J.G.; Pawelec G.; Morgado S.; et al. Expression of adhesion molecules and ligands for activating and costimulatory receptors involved in cell-mediated cytotoxicity in a large panel of human melanoma cell lines // Cancer Immunol. Immunother. — 2009. — 58. — P. 1517-1526. [CrossRef] [PubMed].
52. Inamura K.; Amori G.; Yuasa T.; et al. Relationship of b7-h3 expression in tumor cells and tumor vasculature with foxp3+ regulatory t cells in renal cell carcinoma // Cancer Manag. Res. — 2019. — 11. — P. 7021-7030. [CrossRef] [PubMed].
53. Wang L.; Rubinstein R.; Lines J.L.; et al. Vista, a novel mouse ig superfamily ligand that negatively regulates t cell responses // J. Exp. Med. — 2011. — 208. — P. 577-592. [CrossRef] [PubMed].
54. Le Mercier I.; Chen W.; Lines J.L.; et al. Vista regulates the development of protective antitumor immunity // Cancer Res. — 2014. — 74. — P. 1933-1944. [CrossRef].
55. Fos C.; Salles A.; Lang V.; et al. Icos ligation recruits the p50alpha pi3k regulatory subunit to the immunological synapse // J. Immunol. — 2008. — 181. — P. 1969-1977. [CrossRef].
56. Aspeslagh S.; Postel-Vinay S.; Rusakiewicz S.; et al. Rationale for anti-ox40 cancer immunotherapy // Eur. J. Cancer. — 2016. — 52. — P. 50-66. [CrossRef].
57. Shevach E.M.; Stephens G.L. The gitr-gitrl interaction: Co-stimulation or contrasuppression of regulatory activity? // Nat. Rev. Immunol. — 2006. — 6. — P. 613-618. [CrossRef].
58. Ramapriyan R.; Caetano M.S.; Barsoumian H.B.; et al. Altered cancer metabolism in mechanisms of immunotherapy resistance // Pharmacol. Ther. — 2019. — 195. — P. 162-171. [CrossRef].
59. Chen J.Y.; Li C.F.; Kuo C.C.; et al. Cancer/stroma interplay via cyclooxygenase-2 and indoleamine 2,3-dioxygenase promotes breast cancer progression // Breast Cancer Res. — 2014. — 16. — P. 410. [CrossRef] [PubMed].
60. Cheong J.E.; Sun L. Targeting the ido1/tdo2-kyn-ahr pathway for cancer immunotherapy — challenges and opportunities // Trends Pharmacol. Sci. — 2018. — 39. — P. 307-325. [CrossRef] [PubMed].
61. Leone R.D.; Emens L.A. Targeting adenosine for cancer immunotherapy // J. Immunother. Cancer. — 2018. — 6. — 57. [CrossRef] [PubMed].
62. Linnemann C.; Schildberg F.A.; Schurich A.; et al. Adenosine regulates cd8 t-cell priming by inhibition of membrane-proximal t-cell receptor signaling // Immunology. — 2009. — 128. — P. e728-e737. [CrossRef].
63. Dawson M.A.; Kouzarides T. Cancer epigenetics: From mechanism to therapy // Cell. — 2012. — 150. — P. 12-27. [CrossRef].
64. Pan R.Y.; Chung W.H.; Chu M.T.; et al. Recent development and clinical application of cancer vaccine: Targeting neoantigens // J. Immunol. Res. — 2018. — 2018. — 4325874. [CrossRef].
65. Li H.; Ding J.; Lu M.; et al. Caix-specific car-t cells and sunitinib show synergistic effects against metastatic renal cancer models // J. Immunother. — 2020. — 43. — P. 16-28. [CrossRef].