

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-2-73-83>

## Прогностические биомаркеры эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

М.В. Киселевский<sup>1</sup>, И.В. Самойленко<sup>1</sup>, О.В. Жаркова<sup>2</sup>, Н.В. Зиганшина<sup>2</sup>, А.А. Петкевич<sup>1</sup>, С.М. Ситдикова<sup>1</sup>,  
А.М. Сулейманова<sup>1</sup>, Г.Б. Сагоян<sup>1</sup>, М.М. Ефимова<sup>1</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Камчатский краевой онкологический диспансер»; Россия, 683024, Петропавловск-Камчатский, ул. Лукашевского, 15

**Контактные данные:** Михаил Валентинович Киселевский e-mail: kisele@inbox.ru

Терапия препаратами ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) является успешной стратегией иммунотерапии (ИТ), обладающей высокой эффективностью у ряда пациентов при меланоме, немелкоклеточном раке легкого, раке мочевого пузыря, раке молочной железы и других формах злокачественных новообразований. Однако существует группа пациентов, доля которой варьируется в зависимости от нозологии, не отвечающих на подобную терапию, что делает актуальным вопрос поиска предиктивных маркеров терапии ИКТ для персонализации ИТ. В отдельную группу можно выделить пациентов детского возраста, для которых показания к терапии и ее эффективность в настоящее время изучаются. В обзоре обобщены теоретические аспекты и результаты клинических испытаний различных вариантов предикторов эффективности ИТ с использованием современных баз данных. В результате проведенного анализа установлено, что основными кандидатами на роль подобных маркеров являются опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ) и лимфоциты периферической крови (ЛПК), а также их субпопуляционный состав. Важное значение для прогноза эффективности данного вида ИТ может иметь также экспрессия маркеров PD1 (рецептор запрограммированной гибели 1) и PDL1 (лиганд рецептора запрограммированной гибели 1) в опухолевой ткани. Наиболее перспективной с точки зрения клинической значимости является комбинация исследования субпопуляционного состава ОИЛ и ЛПК в сочетании с определением уровня экспрессии рецепторов PD1 и PDL1 в образцах опухоли.

Проведен поиск доступных источников литературы, опубликованных в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, РИНЦ. В обзор включены 82 источника.

**Ключевые слова:** терапия ингибиторами иммунных контрольных точек, биомаркеры, предикция

**Для цитирования:** Киселевский М.В., Самойленко И.В., Жаркова О.В., Зиганшина Н.В., Петкевич А.А., Ситдикова С.М., Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Ефимова М.М., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Прогностические биомаркеры эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):73–83.

### Predictive biomarkers of inhibitors immune checkpoints therapy in malignant tumors

M.V. Kiselevsky<sup>1</sup>, I.V. Samoylenko<sup>1</sup>, O.V. Zharkova<sup>2</sup>, N.V. Ziganshina<sup>2</sup>, A.A. Petkevich<sup>1</sup>, S.M. Sitdikova<sup>1</sup>,  
A.M. Suleymanova<sup>1</sup>, G.B. Sagoyan<sup>1</sup>, M.M. Efimova<sup>1</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

<sup>2</sup>Kamchatka Regional Oncological Dispensary; 15 Lukashevsky St., Petropavlovsk-Kamchatsky, 683024, Russia

Immune checkpoint inhibitors (ICT) therapy is a successful immunotherapy (IT) strategy that is quite effective in a number of patients with non-small cell lung cancer, melanoma, bladder cancer, breast cancer and others. Nevertheless, there is a need in predictive markers for ICT therapy for personalized IT as far as there is a large group of patients, the proportion of which varies depending on the tumor, who do not have a clinical response to such therapy. The review summarizes the theoretical aspects and results of clinical trials dedicated to various clinical efficiency predictor using modern databases. As a result of the analysis it is established that the main candidates for the role of such markers are tumor infiltrating lymphocytes and their subpopulations, peripheral blood lymphocytes (PBL) and their subpopulations. PD1 (programmed death receptor 1) and PDL1 (programmed death receptor ligand 1) expression in tumor tissue can also be important for predicting IT efficiency. The most promising predictive biomarker meaning the most clinically relevant is a combination of the PBL subpopulations study and PD1 and PDL1 expression on the tumor cells.

PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, Russian Science Citation Index databases were searched for the available appropriate literature reports. The authors included 82 in the given review.

**Key words:** immune checkpoint inhibitors therapy, biomarkers, prediction

**For citation:** Kiselevsky M.V., Samoylenko I.V., Zharkova O.V., Ziganshina N.V., Petkevich A.A., Sitdikova S.M., Suleymanova A.M., Sagoyan G.B., Efimova M.M., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Predictive biomarkers of inhibitors immune checkpoints therapy in malignant tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):73–83.

**Информация об авторах**

М.В. Киселевский: д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kisele@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>, SPIN-код: 8687-2387  
 О.В. Жаркова: к.м.н., заместитель главного врача Камчатского краевого онкологического диспансера, e-mail: olga-zh1212@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8021-2051>

Н.В. Зиганшина: главный врач Камчатского краевого онкологического диспансера, e-mail: victorya02.06@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1672-4738>  
 И.В. Самойленко: к.м.н. старший научный сотрудник отделения онкодерматологии НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: i.samoylenko@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>, SPIN-код: 3691-8923

А.А. Петкевич: лаборант-исследователь лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: gluksworld@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7722-9821>, SPIN-код: 8620-6202

С.М. Ситдикова: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: suriyasitdikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2840-1186>, SPIN-код: 4124-5769

А.М. Сулейманова: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

М.М. Ефимова: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kivi123987@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

**Information about the authors**

*M.V. Kiselevskiy: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunity Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kisele@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>, SPIN-code: 8687-2387*

*O.V. Zharkova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician of the Kamchatka Regional Oncological Dispensary, e-mail: olga-zh1212@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8021-2051>*

*N.V. Ziganshina: Chief Physician of the Kamchatka Regional Oncological Dispensary, e-mail: victorya02.06@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1672-4738>*

*I.V. Samoylenko: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Surgical Department of Oncodermatology Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: i.samoylenko@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>, SPIN-code: 3691-8923*

*A.A. Petkevich: Research Assistant Laboratory of Cellular Immunity Research Institute Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gluksworld@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7722-9821>, SPIN-code: 8620-6202*

*S.M. Sitdikova: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Cellular Immunity Research Institute Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: suriyasitdikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2840-1186>, SPIN-code: 4124-5769*

*A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>*

*G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: g.sagoyan@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159*

*M.M. Efimova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kivi123987@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>*

*K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370*

*S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>*

**Вклад авторов**

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Authors' contributions**

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Источник финансирования**

Исследование проведено за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания на выполнение экспериментальной научной разработки «Разработка метода иммунного профилирования опухоли для определения прогноза течения заболевания и ответа на лекарственную терапию у пациентов с отдельными формами злокачественных новообразований» № госрегистрации АААА-А18-118022890094-4.

**Source of financing**

The study was carried out at the expense of the federal budget within the framework of the state task for the implementation of an experimental scientific development "Development of a method of immune profiling of a tumor to determine the prognosis of the course of the disease and response to drug therapy in patients with certain forms of malignant neoplasms" state registration No. АААА-А18-118022890094-4.

## Введение

Иммунотерапия (ИТ) на основе ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа открывает новую эру в онкологии, значительно улучшив эффективность лечения пациентов с онкологическими заболеваниями [1, 2]. ИКТ относятся к классу корцепторов, включающему костимулирующие (CD27, CD28 и CD137) и коингибирующие рецепторы (CTLA-4, PD-1, BTLA), которые регулируют эффекторные функции Т-клеток [3]. Наиболее широко распространенные терапевтические стратегии, продемонстрировавшие клиническую эффективность, нацелены на блокирование рецептора запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1), его лиганда PDL-1 [4]. Взаимодействие между рецептором PD-1 цитотоксических Т-лимфоцитов и его лигандом PDL-1 на опухолевой клетке снижает активность Т-клеток благодаря нескольким механизмам, включая ингибирование передачи сигналов Т-клеточных рецепторов [5] и повышение активности  $T_{per}$  [6] при одновременном снижении активности В-клеток и естественных киллеров [7].

Другой важной контрольной точкой иммунного ответа является рецептор CTLA-4, который конкурирует за связывание молекул костимуляции В7 с костимулирующим рецептором CD28, снижая активацию Т-клеток [8]. Блокирование рецепторов PD-1 и CTLA-4 восстанавливает противоопухолевый иммунный ответ, индуцируя экспансию истощенных, опухоль-инфильтрирующих  $CD8^+$  Т-клеток. Кроме того, блокада CTLA-4 способствует увеличению пула  $Th1-CD4^+$  Т-клеток и может способствовать формированию Т-клеток памяти, усилению клеточной инфильтрации опухолей и повышению цитолитической активности  $CD8^+$  Т-клеток [9].

ИКТ продемонстрировали эффективность при многих злокачественных опухолях, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак почки, плоскоклеточный рак головы и шеи, лимфому Ходжкина (ЛХ), рак уретры, желудка и шейки матки, гепатоцеллюлярную карциному и др. В настоящее время проводится около 700 клинических испытаний в целях утверждения новых показаний в терапии онкологических заболеваний. Несмотря на наличие объективного иммунного ответа у большинства пациентов, часть больных не реагируют должным образом на терапию ИКТ из-за первичной или приобретенной резистентности к лечению [10, 11]. Среди ИКТ наименее эффективной опцией лечения оказались препараты анти-CTLA-4, клинический ответ на которые отмечался лишь у 15 % пациентов [12]. По данным ряда клинических исследований, показана гораздо большая частота объективного ответа (до 40 % пациентов) при менее выраженных побочных действиях у препаратов анти-PD-1 [13]. Комбинированные схемы ИТ наиболее эффективны (клинический эффект отмечается у 50 % пациентов), но при этом отмечено значительное количество побочных эффектов [1, 14]. Проведенный недавно метаанализ результатов клинических испытаний III фазы показал, что у больных,

получавших ИКТ, в 2 раза чаще отмечался стойкий клинический ответ по сравнению с пациентами из контрольной группы [15].

В этой связи возникает необходимость поиска предикторных маркеров, позволяющих определить группу пациентов, наиболее чувствительных к терапии ИКТ.

## Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты – биомаркеры эффективности терапии препаратами ингибиторов контрольных точек

Инфильтрация опухоли лимфоцитами, как показали ретроспективные исследования, связана с повышением показателей выживаемости у пациентов с различными злокачественными новообразованиями (ЗНО), такими как колоректальный рак, меланома, рак молочной железы (РМЖ) и НМРЛ [16–19]. Наибольшее количество клинических исследований, изучавших прогностическую значимость опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ), было посвящено РМЖ [20, 21]. Было установлено, что выраженная инфильтрация опухоли у больных РМЖ цитотоксическими  $CD8^+$  Т-клетками коррелировала с выживаемостью пациентов [22] и ответом на химиотерапию. Присутствие  $CD4^+$  регуляторных Т-клеток ( $T_{per}$ ) было связано как с хорошим, так и с плохим ответом [23]. Из других субпопуляций  $CD4^+$  Т-клеток  $Th1$ -лимфоциты (основной клеточный источник интерферона- $\gamma$ ) были связаны с благоприятными клиническими исходами, тогда как  $Th2$ -клетки свидетельствовали о прогрессировании опухоли [24].  $Th17$ -клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины семейства интерлейкина-17, по-видимому, имеют неоднозначную прогностическую значимость [25]. Присутствие фолликулярных  $CD4^+$ -хелперов, как было недавно показано, положительно связано с результатом как адьювантной, так и неoadьювантной терапии [26]. Точная роль В-клеток, инфильтрирующих опухоль, в настоящее время остается спорной [27]. Пациенты с III стадией НМРЛ при химиолучевой терапии имеют более длительный безрецидивный период и более высокие показатели выживаемости в тех случаях, когда отмечается высокая плотность  $CD8^+$  ОИЛ в полученных до лечения биоптатах опухоли. Прогностическая значимость ОИЛ была показана и при других формах ЗНО. Предположительно, наличие Т-клеток способствует распознаванию опухоли и в этой связи может рассматриваться как прогностический биомаркер. Изменение концентрации провоспалительных факторов в микроокружении Т-клеток также связывают с клинической эффективностью терапии интерлейкинами и противоопухолевыми вакцинами [28].

Присутствие ОИЛ в тканях различных ЗНО может быть использовано в качестве предиктивного биомаркера при терапии ИКТ [29]. Повышение количества ОИЛ является основным признаком фенотипа иммунного воспаления и является показателем интенсивности иммуноопосредованной элиминации опухолевых клеток.

### Прогностическая значимость субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в прогнозе эффективности терапии ингибиторами контрольных точек

В качестве предиктивного маркера при терапии ингибиторами PDL-1 FDA (Food and Drug Administration, США) и EMA (European Medicines Agency, Нидерланды) одобрили уровень экспрессии рецептора PDL-1 при иммуногистохимическом исследовании опухолевой ткани. А.А. Davis и V.G. Patel обобщили данные 45 одобренных FDA клинических исследований ИКТ и оценили роль экспрессии PD-L1 опухолевыми и/или иммунными клетками в качестве прогностического биомаркера. При исследовании 15 типов опухолей прогностическая значимость показана только в 28,9 % случаев, у 53,3 % пациентов этот параметр не имел прогностического значения, в остальных 17,8 % наблюдений данный маркер не определялся [29] (таблица). При НМРЛ 2 крупных исследования III фазы, включавшие 1034 и 305 пациентов, получавших пембролизумаб, выявили прогностическую значимость экспрессии PD-L1 ( $p < 0,0001$ ) [30, 31]. Однако предиктивная ценность данного биомаркера остается сомнительной, так как значительный процент пациентов с PDL-1-позитивным НМРЛ не отвечает на анти-PDL-1 или анти-PD-1 ИТ [32]. С другой стороны, значительное количество PDL-1- и PD-1-негативных (на лимфоцитах) опухолей оказались чувствительными к терапии анти-PD-L1 и анти-PD-1 антителами [33].

Прогностическая значимость экспрессии PD-L1, установленная в клинических исследованиях ИКТ

Predictive significance of PD-L1 expression established in clinical trials of checkpoint inhibitors

ЗНО Malignant neoplasms	Количество клинических испытаний Number of clinical trials		
	Установлена прогностическая значимость Established prognostic value	Прогностическая значимость не установлена Prognostic value not established	Всего исследований Total research
НМРЛ Non-small cell lung cancer	3	8	11
Мелкоклеточный рак легкого Small cell lung cancer	0	3	3
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	3	2	5
РМЖ Breast cancer	1	—	1
Рак желудка Stomach cancer	1	—	1
Рак шейки матки Cervical cancer	1	—	1
Меланома Melanoma	0	8	8
Рак почки Kidney cancer	0	2	2
ЛХ Hodgkin's lymphoma	0	2	2

Исходное состояние эффекторов иммунитета и их взаимодействие с опухолевыми клетками пациента до лечения в значительной степени определяют эффективность современных иммунотерапевтических методов [11].

Противоопухолевый иммунитет, регулируемый комплексом факторов микроокружения опухоли, может формировать характер лейкоцитарной инфильтрации опухоли и функциональное состояние эффекторов противоопухолевого иммунитета [34]. На основании проведенных гистологических исследований биоптатов опухолей у первичных больных было выделено 3 основных иммунных профиля, коррелирующих с эффективностью терапии анти-PD-L1/анти-PD-1 препаратами. Первым является иммуновоспалительный фенотип, характеризуемый наличием в опухолевой паренхиме CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, часто окруженных миелоидными клетками и моноцитами; иммунные клетки расположены в непосредственной близости от опухолевых клеток. В этих опухолях PD-L1 экспрессируют как ОИЛ, так и опухолевые клетки. В микроокружении этих опухолей обнаруживают преимущественно провоспалительные цитокины [35, 36]. Подобный тип иммунного профиля, по мнению J.E. Rosenberg et al., свидетельствует о подавлении локального противоопухолевого иммунного ответа. Клинические ответы на анти-PD-L1/PD-1-терапию чаще всего встречаются у пациентов с воспалительным типом инфильтрации опухолей. Однако не у всех из них наблюдается клинический ответ, что указывает на то, что инфильтрация иммунными клетками необходима, но недостаточна для индукции противоопухолевого ответа [37].

Второй профиль получил название «иммунное исключение». Он характеризуется наличием большого количества иммунных клеток, группирующихся вокруг стромальных компонентов, окружающих гнезда опухолевых клеток, но не проникающих в паренхиму опухоли. Терапия ИКТ может приводить к активации ассоциированных со стромой Т-клеток, но, как правило, не вызывает инфильтрацию опухоли лимфоцитами, и клинические эффекты у этой группы пациентов встречаются редко. При этом варианте иммунного профиля опухоли активация местного иммунного ответа нивелируется ограничением возможности миграции Т-клеток через опухолевую строму к опухолевым клеткам.

Третий профиль, характеризующийся незначительным количеством Т-клеток в паренхиме или в строме опухоли, называют «иммунным запустеванием» [38]. В формировании данного вида инфильтрации участвуют в основном миелоидные клетки при небольшом количестве или полном отсутствии Т-клеток. Опухоли с подобным типом инфильтрации редко реагируют на терапию анти-PD-L1/PD-1 препаратами [39].

Клинические исследования ипилимумаба у пациентов с метастатической меланомой показали, что

исходный статус ОИЛ не был связан с клинической эффективностью препарата (полный, частичный ответ, стабилизация злокачественного процесса, продолжающаяся  $\geq 24$  нед). Однако увеличение плотности ОИЛ в образцах биопсии опухоли, полученных после 2-го курса терапии, коррелировало со значительно большей клинической эффективностью ипилимумаба, нежели у больных, в биоптатах которых не отмечалось увеличение плотности ОИЛ на фоне ИТ [40]. Р.С. Tumei et al. проанализировали взаимосвязь между ОИЛ и реакцией на пембролизумаб у пациентов с меланомой, зарегистрированных в исследовании KEYNOTE-001 [41]. Плотность ОИЛ определяли количественно как в паренхиме опухоли, так и на границе опухоли с непораженной тканью. Было установлено, что высокая плотность CD8<sup>+</sup> (а не CD4<sup>+</sup>) Т-клеток внутри паренхимы опухолевой массы и по ее краю перед лечением отмечалась чаще у больных с клиническим эффектом, чем у пациентов с прогрессирующим заболеванием на фоне ИТ. К. Wistuba-Hamprecht et al. обнаружили, что у пациентов с меланомой, получавших ипилимумаб, было значительно увеличено содержание ОИЛ по сравнению с исходным уровнем в группе больных, реагирующих на терапию. Это, по мнению авторов, подтверждает предиктивную значимость ОИЛ при терапии ИКТ [42]. Подобно наблюдению случаев с применением ипилимумаба, увеличение плотности CD8<sup>+</sup> Т-клеток отмечали в образцах биопсии опухолей во время лечения другими ИКТ в группе пациентов с клиническим эффектом, но не в группе, где отмечалось прогрессирующее заболевание. Другое исследование, включавшее пациентов с меланомой, получавших анти-PD-1-терапию, выявило умеренную корреляцию между плотностью CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> и CD45RO<sup>+</sup> Т-клеток в образцах биопсий до лечения у пациентов, ответивших на ИТ (ответ был определен как полный, частичный ответ или стабилизация злокачественного процесса более 6 мес), по сравнению с больными без клинического эффекта. Хотя эти результаты свидетельствуют о взаимосвязи лимфоидной инфильтрации опухолей с клинической эффективностью терапии ИКТ, исходная плотность CD8<sup>+</sup> Т-клеток перекрывалась между пациентами с ответной реакцией и пациентами с прогрессирующим заболеванием, что препятствует использованию данного параметра в качестве клинически ценного предиктивного биомаркера [43].

Для выяснения роли иммунных клеток в ответе на лечение ИКТ было проведено исследование лимфатических узлов и кожных/подкожных метастазов у 30 пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб. В нем оценивали 11 субпопуляций иммунных клеток: CD4<sup>+</sup> Т-клетки, CD8<sup>+</sup> Т-клетки, CD20<sup>+</sup> В-клетки, клетки, экспрессирующие маркеры активации CD134 и CD137, FOXP3 + T<sub>per</sub> и NKp46<sup>+</sup>. Семь из исследуемых субпопуляций положительно коррелировали с увеличением общей выживаемости (ОВ). В подкожных и кожных метастазах присутствие

клеток CD16<sup>+</sup> и CD68<sup>+</sup> положительно коррелировало с ответом на терапию по продолжительности ОВ. В лимфатических узлах только клетки CD45RO<sup>+</sup>, PD-1<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> и CD68<sup>+</sup> коррелировали с увеличением продолжительности ОВ. Оценка иммунного профиля с использованием многопараметрической проточной цитометрии у пациентов с метастатической меланомой показала, что PD-1<sup>hi</sup>CTLA-4<sup>hi</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетки могут служить прогностическим фактором ответа на терапию препаратами анти-PD-1. Содержание FOXP3<sup>+</sup> T<sub>per</sub> и соотношение эффекторных Т-клеток к T<sub>per</sub> является предиктивным биомаркером при терапии ИКТ. Внутриопухолевые и периферические CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>PD-1<sup>hi</sup> – нетрадиционные T<sub>per</sub>-клетки у пациентов с НМРЛ и меланомой также рассматриваются как предиктивные биомаркеры при терапии препаратами анти-PD-1 и анти-CTLA-4. Повышение системных T<sub>per</sub> CD4<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup>PD-1<sup>hi</sup> клеток коррелирует с улучшением ответа на противоопухолевую анти-PD-1-терапию. PD-L1<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> T<sub>per</sub> также рассматривались как предикторы клинического ответа на блокаду PD-L1 у пациентов с НМРЛ. Этот эффект связывался с элиминацией супрессорных T<sub>per</sub> при воздействии анти PD-1/PD-L1 препаратов [44–46].

У пациентов с прогрессирующим опухолевым процессом клиническая эффективность пембролизумаба была связана с наличием CD8<sup>+</sup> Т-клеток в опухоли. Наличие ОИЛ с обилием иммунных клеток по краю опухолевой ткани или в строме опухоли также коррелирует с эффективностью ИТ. Локализация CD8<sup>+</sup> Т-клеток также является важным фактором для улучшения результатов лечения. Ретроспективный анализ образцов опухолей у пациентов, подвергающихся PD-1/PD-L1-терапии, показал относительно более высокую распространенность CD8<sup>+</sup> Т-клеток на инвазивных краях опухоли у больных с клиническими эффектами. Эти образцы до лечения демонстрируют локальное увеличение накопления Т-клеток на инвазивном крае без инфильтрации. В группе больных с клиническим ответом на фоне терапии наблюдали увеличение CD8<sup>+</sup> Т-клеток на инвазивном крае, а затем в паренхиме опухоли [41]. Такое увеличение CD8<sup>+</sup> Т-клеток может быть связано с негативной регуляцией супрессорных влияний посредством анти-PD-1/PD-L1-терапии, что привело к инфильтрации опухоли иммунными клетками, очевидно за счет усиленной пролиферации CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Кроме того, сообщалось, что у пациентов с НМРЛ инфильтрация CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток в глубокие слои опухоли коррелировала с более длительной ОВ [47]. У пациенток с метастатическим РМЖ, получавших атезолизумаб, наблюдали увеличение объективных ответов, коррелирующее с содержанием стромальных ОИЛ [48]. Прогностический потенциал стромальных ОИЛ был подтвержден в исследовании KEYNOTE-086. Более высокие уровни стромальных ОИЛ были связаны с ответом на анти-PD-1-терапию у пациенток с метастатическим тройным негативным РМЖ [49].

**Предикторная значимость экспрессии PD-1 и PDL-1**

Прямая оценка экспрессии PDL-1 на опухолевых и иммунных клетках является логическим биомаркером для прогнозирования ответа на анти-PD-1 или анти-PDL-1-терапию. Клиническое исследование ниволумаба у пациентов с меланомой, НМРЛ, почечно-клеточным раком, раком предстательной железы или колоректальным раком подтвердили потенциальную прогностическую значимость экспрессии опухолевыми клетками PD-L1, оцененную в образцах биопсий опухолей иммуногистохимическим методом. Используя в качестве прогностического критерия порог в 5 % PD-L1-позитивных опухолевых клеток, авторы установили, что 9 (36 %) из 25 пациентов с PD-L1-позитивными опухолями продемонстрировали объективный ответ на ниволумаб, тогда как ни у одного из больных с PD-L1-негативными ЗНО не было зарегистрировано клинического ответа на ИТ. Последующие исследования, как правило, показывали более высокую долю пациентов с объективным ответом на терапию анти-PD-1 или анти-PDL-1 в популяциях с PD-L1-позитивными опухолями. Также было показано улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания и ОВ у пациентов с прогрессирующей меланомой и НМРЛ при сравнении PD-L1-позитивных и PD-L1-негативных подгрупп [50]. Примечательно, что иммуногистохимическое исследование уровня PD-L1 одобрено FDA для использования у больных с прогрессирующим НМРЛ и раком мочевого пузыря и является необходимым условием для лечения пембролизумабом пациентов с НМРЛ. Однако у пациентов с PD-L1-негативными опухолями в 11–20 % также наблюдаются клинические эффекты при лечении анти-PD-1 или анти-PDL-1, при клинической эффективности в общей группе, равной 41 % при монотерапии ниволумабом, и 54 % при комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Эти данные показывают, что отрицательная прогностическая ценность анти-PD-1- или анти-PDL-1-терапии является неоптимальной и составляет всего 58 % для ниволумаба и 45 % для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом для больных меланомой [51]. Низкая надежность уровня экспрессии PD-L1 в качестве биомаркера для терапии анти-PD-1 или анти-PDL-1, вероятно, обусловлена рядом факторов. Во-первых, экспрессия PD-L1 регулируется различными механизмами и эпигенетическими факторами. PD-L1 также может экспрессироваться иммунными клетками микроокружения опухоли. Кроме того, экспрессия PD-L1 в опухоли может быть временной и/или гетерогенной.

Недавно биологические и прогностические роли PD-L1 были проанализированы вместе с некоторыми функциональными аспектами потенциальных прогностических биомаркеров, которые, вероятно, являются ключевыми детерминантами чувствительности опухоли к ИТ на основе ИКТ. В этом контексте микроокружение опухоли и ОИЛ играют критическую роль. В частности, плотность CD8<sup>+</sup> Т-клеток

и соотношение CD8<sup>+</sup> Т-клетки/CD3<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>-клетки, клональность Т-клеточных рецепторов, мутационная или неоантигенная нагрузка и продукция интерферона- $\gamma$  могут влиять на ответ на ИТ на основе ИКТ. Следовательно, эффективность ИТ анти-PD-L1 или анти-PD-1 ограничена сложными иммуносупрессивными механизмами, которые присутствуют в микроокружении опухоли [52].

Образцы перед лечением, полученные от пациентов с эффектом от терапии (группа клинического ответа), показали более высокую плотность клеток CD8<sup>+</sup> на инвазивном крае опухоли по сравнению с образцами от больных с прогрессированием во время терапии (группа прогрессии). Образцы опухоли на фоне лечения продемонстрировали параллельное увеличение плотности клеток CD8<sup>+</sup> как на инвазивном крае, так и в опухолевом центре в группе клинического ответа (корреляция Спирмена  $r = 0,71$ ,  $p < 0,001$ ), но не в группе прогрессирования. У 2 пациентов наблюдались замедленные реакции ОИЛ на ИТ, но у этих больных отмечали поэтапное накопление CD8<sup>+</sup> Т-клеток, ограниченное инвазивным краем, с последующей мобилизацией ОИЛ в паренхиму опухоли [41].

Недавно было установлено, что опухолевые мутации и статус микросателлитной нестабильности являются более информативными биомаркерами для прогнозирования ответа на анти-PDL-1 ИТ, чем иммуногистохимическое определение PD-L1 [42].

В отличие от PD-1 и PDL-1, CTLA-4 преимущественно функционирует на ранних этапах иммунного ответа, во время праймирования и активации Т-клеток и усиливает иммуносупрессивную активность T<sub>per</sub>. Он оказывает значительное влияние на иммунную систему; следовательно, биомаркеры ответа и устойчивости к анти-CTLA-4-терапии могут отличаться от других ИКТ, которые имеют разные механизмы действия. Показана прогностическая значимость инфильтратов Т-клеток при различных типах опухолей, в частности CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> Т-клетки ассоциированы с хорошим прогнозом эффективности ИТ [53].

При анти-PD-1-терапии меланомы плотность CD8<sup>+</sup> Т-клеток на краю инвазивной опухоли коррелировала с ответом на лечение анти-PD-1. Доминирующим механизмом, который имеет отношение к ответу препарата против PD-1, является экспрессия PD-L1, который обычно экспрессируется субпопуляцией макрофагов и может индуцироваться на активированных лимфоцитах (Т-, В- и НК-клетках), эндотелиальных клетках и других типах нетрансформированных клеток в воспалительной среде как часть физиологического процесса, направленного на подавление иммунного ответа [54]. Опухолевые клетки и связанные с ними стромальные клетки также могут экспрессировать PD-L1, тем самым отключая эффекторные Т-клетки. Иммунные инфильтраты в PD-L1<sup>+</sup> и PD-L1<sup>-</sup> меланоме сравнивались по профилю экспрессии мРНК цитокинов Т-хелперами 1-го типа (Th1). Было установлено, что экспрессия интерферона- $\gamma$  была идентифицирована в PD-L1<sup>+</sup> меланоме [55].

### Роль состояния системного иммунитета в прогнозе эффективности ингибиторов контрольных точек

Клинические исследования показали, что при различных ЗНО прогностическое значение имеет не только увеличение ОИЛ, но и абсолютное количество лимфоцитов периферической крови (ЛПК), которое также может использоваться в качестве прогностического биомаркера эффективности терапии ИКТ [56]. Роль ЛПК как прогностического биомаркера была подтверждена у пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб. Больные с увеличением содержания ЛПК в 1,35 раза от исходного уровня в первые 2 нед лечения имели значительно более высокую ОВ. Очевидно, что сочетание раннего увеличения ЛПК с последующим отсроченным увеличением CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток у одного и того же пациента характеризует благоприятную перестройку иммунной системы и может отражать клинически значимый переход от неспецифического (врожденного) к специфическому (адаптивному) иммунному ответу. Вместе с тем динамическая оценка различных субпопуляций лейкоцитов: количества эозинофилов, CD4<sup>+</sup> Ki-67<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Ki-67<sup>+</sup> Т-клеток, CD127<sup>low</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> T<sub>рег</sub> и Lin-CD14-CD16<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> моноцитов у больных меланомой на фоне терапии ингибиторами ИКТ не выявила никакой ассоциации стабилизации заболевания ни с одним из этих показателей [57].

У пациентов, получавших ипилимумаб, ОВ без прогрессирования заболевания была позитивно связана с низким значением лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови ( $\leq 1,2$  раза), низким абсолютным количеством моноцитов ( $< 650$  клеток/мкл), низким количеством миелоидных клеток-супрессоров ( $< 50$  клеток/мкл), содержанием ЛПК не менее 10,5 % и уровнем CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> T<sub>рег</sub> не превышающим 1,5 %. Многочисленные исследования, подтверждающие применимость ЛДГ в качестве прогностического биомаркера, показали, что пациенты с повышенным уровнем ЛДГ также реагировали на ИКТ. J. Manola et al. показали, что ЛДГ можно использовать в качестве потенциального прогностического биомаркера для ОВ, но не в качестве прогностического биомаркера для ИТ ИКТ [58]. Другие биомаркеры также используют в мониторинге лечения ипилимумабом, включая Ki-67, маркер для делящихся клеток, экспрессия которого, как было показано, увеличивается на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетках во время и после терапии ипилимумабом [59]. Подобно Ki-67, индуцибельная экспрессия Т-клеточного костимулятора (ICOS) на CD4<sup>+</sup> Т-клетках также была описана как фармакодинамический маркер для терапии ипилимумабом. Пациенты с увеличением количества циркулирующих ICOS<sup>+</sup> Т-клеток на 7-й неделе терапии имели лучшие показатели ОВ [60].

Иммунное профилирование образцов периферической крови, полученных у пациентов с меланомой после лечения анти-CTLA-4 и анти-PD-1 препаратами, проведенное методом CyTOF, основанном на принципе масс-спектрометрии и проточной цитоме-

трии, показало, что увеличение CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти, высокое содержание CD69<sup>+</sup> и MIP1 $\beta$ <sup>+</sup>NK-клеток является прогностическим биомаркером для анти-PD-1-терапии. Анализ CyTOF пациентов с меланомой, леченных анти-PD-1, показал участие CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>HLA-DR<sup>hi</sup> (макрофаги) в ответе на терапию и выживаемость без прогрессирования заболевания [61]. Увеличение количества циркулирующих CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-клеток и абсолютного количества лимфоцитов через 2–8 нед после начала лечения ипилимумабом было зарегистрировано у пациентов с меланомой с лучшими клиническими эффектом [62]. Помимо циркулирующих CD8<sup>+</sup> Т-клеток, CD8<sup>+</sup> эффекторные Т-клетки памяти 1-го типа также были описаны в качестве прогностических биомаркеров для больных меланомой IV стадии на фоне лечения ипилимумабом [63].

### Экспрессия PD-L1/PD-1 в детской онкологии. Подходы к терапии

Исторически ИКТ разрабатывались для взрослых пациентов, однако со временем были предприняты попытки оценить возможность применения этого класса терапевтических средств у детей со ЗНО. Важно отметить, что клинические исследования с применением ИКТ у пациентов педиатрической когорты немногочисленны, однако уже сейчас продемонстрированы многообещающие результаты.

PD-L1 экспрессируется чаще при онкогематологических заболеваниях у детей [64–66]. В исследовании под руководством L.A. Karim et al. проанализирована экспрессия PD-L1 при различных гематологических ЗНО. Было показано, что в 100 % (10/10) случаев ЛХ отмечалась экспрессия PD-L1, тогда как для диффузной В-крупноклеточной лимфомы этот показатель составил 80 % (8/10). В группе пациентов с острым миелоидным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом позитивная экспрессия PD-L1 составила 24 % и 38 % соответственно [67]. В ряде работ продемонстрирована корреляция между экспрессией PD-L1 у больных ЛХ (65–87 %) и плохой выживаемостью [68, 69], а у пациентов с глиомой в 75–100 % корреляция с тяжестью заболевания [70, 71]. Таким образом, экспрессия PD-L1 – важный прогностический маркер. Однако важно отметить, что существует ряд проблем с использованием ИКТ у детей, и связано это с низкой экспрессией PD-L1 и PD-L2 во многих солидных опухолях. Более того, усиленный иммунный ответ, вызванный ИКТ, связан с определенным паттерном побочных эффектов и токсичностью, также известных как иммунные побочные эффекты.

В исследовании N. Pinto et al. были проанализированы 124 образца ткани опухоли пациентов с диагнозами: нейробластома (НБ) ( $n = 31$ ), нефробластома (опухоль Вильмса) ( $n = 25$ ), рабдомиосаркома (РМС) ( $n = 23$ ), саркома Юинга ( $n = 20$ ) и остеосаркома ( $n = 25$ ) [72]. Было показано, что экспрессия PD-1, PD-L1, PD-L2 в качестве предполагаемых биомаркеров в данной группе пациентов является низкой.

В исследовании под руководством J.C. Routh et al. было продемонстрировано наличие экспрессии PD-L1 у пациентов с опухолью Вильмса в 11/81 случаях (14 %). При этом было показано, что экспрессия PD-L1 коррелирует с биологическими характеристиками опухоли и связана с высокой вероятностью развития рецидива заболевания у больных с благоприятным гистологическим типом [73]. Экспрессия PD-L1 у педиатрических пациентов с РМС была проанализирована в исследовании G. Bertolini et al. [74]. Экспрессия PD-L1 при иммуногистохимическом анализе в опухолевых клетках отсутствовала во всех исследуемых образцах, однако в 60 % (15/25) отмечалась экспрессия в клетках иммунного окружения. Стоит отметить, что, несмотря на неоднородность данной группы, авторы высказываются об отсутствии корреляции между статусом транскрипта и экспрессией PD-L1. Другим интересным наблюдением является реактивация иммунного окружения опухоли, индуцированного химиотерапевтическим лечением, что в свою очередь может указывать на возможность использования в будущем ИКТ со стандартными схемами полихимиотерапии у пациентов с РМС [74].

В детской практике использование ИКТ в качестве терапевтической опции ограничено небольшим количеством клинических исследований и крайне скудным представлением о прогностических значениях экспрессии PD-1/PD-L1 в опухолях детей. Исследование I/II фазы ниволумаба при рецидивирующих и рефрактерных солидных опухолях у детей и подростков не показало объективных ответов на терапию, при этом стабилизация заболевания была зарегистрирована в 33 % (11/33) в группе пациентов с саркомами и в 50 % (5/10) в группе с НБ [75]. Однако исследования на клеточных линиях НБ показали возможное появление или усиление экспрессии PD-L1 клетками НБ в присутствии цитокинов. Так, в исследовании A. Dondero et al. была продемонстрирована восприимчивость нейробластов к стимуляции интерфероном- $\gamma$ , что в свою очередь индуцировало экспрессию PD-L1 *in vivo* [76]. Согласно данным исследования на доклинической модели НБ, использование комбинации моноклонального анти-GD2-антитела с ИКТ PD-1/PD-L1 приводит к синергическим эффектам лечения, тем самым представляя новую эффективную стратегию лечения НБ высокого риска [77].

Эффективность терапии ИКТ в сочетании с динутксимабом бета в клинической практике была показана в работе K. Ehlert et al. у 2 пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ [78].

В опубликованных исследованиях описаны эффективность и профиль побочных эффектов ИКТ у педиатрических пациентов [79]. В исследовании

I фазы ипилимумаба у детей с рефрактерными формами ЗНО включены 33 больных в возрасте от 28 месяцев до 21 года [80]. В 55 % случаев отмечалось развитие побочных эффектов, связанных с терапией, в 27 % наблюдались побочные эффекты III или IV степени. Иммуноопосредованные побочные эффекты были похожи на те, что наблюдались у взрослых пациентов — пневмонит, эндокринопатии и колит. В 6/33 случаях отмечалась стабилизация заболевания в течение 4–10 циклов терапии.

Терапия ИКТ в комбинации с другими методами лечения, включая ИТ, стандартные схемы ПХТ уже показали свою эффективность. Данные наблюдения лишь подчеркивают необходимость дальнейшего изучения прогностического влияния экспрессии PD-1/PD-L1 в детской онкологии у пациентов на различных этапах терапии и на большей когорте больных.

### Заключение

В настоящее время исследование прогностических биомаркеров эффективности ИКТ у онкологических больных все еще находится в фазе экспериментальных разработок, поэтому делать окончательные выводы о целесообразности их применения представляется преждевременным. Тем не менее уже сейчас можно отметить, что перспективными биомаркерами для прогнозирования ответа на лечение ИКТ являются характер лимфоидной инфильтрации опухолей и локализация иммунцитов, а также содержание активированных CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Очевидно, что прогностическая значимость ОИЛ может быть увеличена за счет оценки экспрессии PD-1 на лимфоцитах, а также PDL-1 на опухолевых и иммунных клетках.

Однако следует учитывать, что прогностическое значение ОИЛ может зависеть от типа опухоли, локализации лимфоцитов, субпопуляционных иммунных клеток и состояния их активации. Кроме того, супрессорные миелоидные клетки, ассоциированные с опухолью, такие как макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, также играют важную роль в модулировании активности лимфоцитов [81, 82]. Значительную сложность в сравнении различных клинических исследований вносит отсутствие единого подхода к оценке ОИЛ и их субпопуляционного состава, а также прогностически значимых уровней инфильтрации опухоли лимфоцитами.

Поэтому необходимо проведение многоцентровых исследований с использованием стандартизованных протоколов оценки ОИЛ и автоматизированных методов подсчета субпопуляционного состава лимфоцитов для определения биомаркеров прогнозирования эффективности ИКТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzales R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Dummer R., Smylie M., Rutkowski P., Ferrucci P.F., Hill A., Wagstaff J., Carlino M.S., Haanen J.B., Maio M., Marquez-Rodas I., McArthur G.A., Ascierto P.A., Long G.V., Callahan M.K., Postow M.A., Grossmann K., Sznol M., Dreno B., Bastholt L., Yang A., Rollin L.M., Horak C., Hodi F.S., Wolchok J.D. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
- Capalbo C., Scafetta G., Filetti M., Marchetti P., Bartolazzi A. Predictive Biomarkers for Checkpoint Inhibitor-Based Immunotherapy: The Galectin-3 Signature in NSCLCs. *Int J Mol Sci* 2019;20(7):E1607. doi: 10.3390/ijms20071607.
- Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3(11):991–8. doi: 10.1038/ni1102-991.
- Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565–70. doi: 10.1126/science.1203486.
- Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Canc* 2012;12(4):252–64. doi: 10.1126/science.1203486.
- Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271(5256):1734–6. doi: 10.1126/science.271.5256.1734.
- Curran M.A., Montalvo W., Yagita H., Allison J.P. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(9):4275–80. doi: 10.1073/pnas.0915174107.
- Shi L.Z., Fu T., Guan B. Interdependent IL-7 and IFN-gamma signalling in T-cell controls tumour eradication by combined alpha-CTLA-4+alpha-PD-1 therapy. *Nat Commun* 2016;7:12335. doi: 10.1038/ncomms12335.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
- Ma W., Gilligan B.M., Yuan J., Li T. Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy. *J Hematol Oncol* 2016;9:47. doi: 10.1186/s13045-016-0277-y.
- Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A., Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell* 2017;168:707–23. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
- Thorsson V., Gibbs D.L., Brown S.D. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity* 2018;48:812–30. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.023.
- Weber S., D'Angelo S.P., Minor D., Hodi F.S., Gutzmer R., Neyns B., Hoeller C., Khushalani N.I., Miller W.H. Jr, Lao C.D., Linette G.P., Thomas L., Lorigan P., Grossmann K.F., Hassel J.C., Maio M., Sznol M., Ascierto P.A., Mohr P., Chmielowski B., Bryce A., Svane I.M., Grob J.-J., Krackhardt A.M., Horak C., Lambert A., Yang A.S., Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
- Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. Postow M.A., Rizvi N.A., Lesokhin A.M., Segal N.H., Ariyan C.E., Gordon R.A., Reed K., Burke M.M., Caldwell A., Kronenberg S.A., Agunwamba B.U., Zhang X., Lowy I., Inzunza H.D., Feely W., Horak C.E., Hong Q., Korman A.J., Wigginton J.M., Gupta A., Sznol M. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl Med* 2013;369:122–33. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
- Pons-Tostivint E., Latouche A., Vaflard P., Ricci F., Loirat D., Hescot S., Sablin M.-P., Rouzier R., Kamal M., Morel C., Lecerf C., Servois V., Paoletti X., Le Tourneau C. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1–10. doi: 10.1200/po.18.0011415.
- Maibach F., Sadozai H., Seyed Jafari S.M., Hunger R.E., Schenk M. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Front Immunol* 2020;11:2105. doi: 10.3389/fimmu.2020.0210.
- Nelson M.A., Ngamcherdrakul W., Luoh S.W., Yantasee W. Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2021. doi: 10.1007/s10555-021-09968-0.
- Geng Y., Shao Y., He W., Hu W., Xu Y., Chen J., Wu C., Jiang J. Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Cancer: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* 2015;37(4):1560–71. doi: 10.1159/00043852.
- Nosho K., Baba Y., Tanaka N., Shima K., Hayashi M., Meyerhardt J.A., Giovannucci E., Dranoff G., Fuchs C.S., Ogino S. Tumor-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol* 2010;222(4):350–66. doi: 10.1002/path.2774.
- Schirosi L., Saponaro C., Giotta F., Popescu O., Pastena M.I., Scarpi E., Mangia A. Tumor Infiltrating Lymphocytes and NHERF1 Impact on Prognosis of Breast Cancer Patients. *Transl Oncol* 2020;13(2):186–92. doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.020.
- Dieci M.V., Radosevic-Robin N., Fineberg S., van den Eynden G., Ternes N., Penault-Llorca F., Pruneri G., D'Alfonso T.M., Demaria S., Castaneda C., Sanchez J., Badve S., Michiels S., Bossuyt V., Rojo F., Singh B., Nielsen T., Viale G., Kim S.R., Hewitt S., Wienert S., Loibl S., Rimm D., Symmans F., Denkert C., Adams S., Loi S., Salgado R. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immunology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018;52(Pt 2):16–25. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003.
- Liu S., Foulkes W.D., Leung S., Lau S., Kos Z., Nielsen T.O. Prognostic significance of FOXP3<sup>+</sup> tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Res* 2014;16(5):432. doi: 10.1186/s13058-014-0432-8.
- Barnes T.A., Amir E. HYPE or HOPE: the prognostic value of infiltrating immune cells in cancer. *Br J Cancer* 2017;117:451–60. doi: 10.1038/bjc.2017.220.
- Teschendorff A.E., Gomez S., Arenas A., El-Ashry D., Schmidt M., Gehrman M., Caldas C. Improved prognostic classification of breast cancer defined by antagonistic activation patterns of immune response pathway modules BMC. *Cancer* 2010;10:604. doi: 10.1186/1471-2407-10-604.
- Denkert C., Loibl S., Noske A., Roller M., Müller B.M., Komor M., Budczies J., Darb-Esfahani S., Kronenwett R., Hanusch C., von Törne C., Weichert W., Engels K., Solbach C., Schrader I., Diel M., von Minckwitz G. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:105–13. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370.
- Qi W., Huang X., Wang J. Correlation between Th17 cells and tumor microenvironment. *Cell Immunol* 2013;285:18–22. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.06.001.
- Mahmoud S.M., Lee A.H., Paish E.C., Macmillan R.D., Ellis I.O., Green A.R. The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:545–53. doi: 10.1007/s10549-011-1620-1.
- Mansfield A.S., Murphy S.J., Peikert T., Yi E.S., Vasmataz G., Wigle D.A., Aubry M.C. Heterogeneity of programmed cell death ligand 1 expression in multifocal lung cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:2177–82. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2246.
- Pagès F., Berger A., Camus M., Sanchez-Cabo F., Costes A., Molitor R., Mlecnik B., Kirilovsky A., Nilsson M., Damotte D., Meatchi T., Bruneval P., Cugnenc P.H., Trajanoski Z., Fridman W.H., Galon J. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2654–66. doi: 10.1056/NEJMoa051424.
- Davis A.A., Patel V.G. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2019;7:278. doi: 10.1186/s40425-019-0768-9.
- Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Czoszi T., Fulop A. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–33. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
- Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Perez-Gracia J.L., Han J.Y., Molina J., Kim J.H., Arvis C.D., Ahn M.J., Majem M., Fidler M.J., de Castro G. Jr, Garrido M., Lubiniecki G.M., Shentu Y., Im E., Dolled-Filhart M., Garon E.B. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540–50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)02181-7.
- Rizk E.M., Gartrell R.D., Barker L.W., Esancy C.L., Finkel G.G., Bordbar D.D., Saenger Y.M. Prognostic and Predictive Immunohistochemistry-Based Biomarkers in Cancer and Immunotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(2):291–9. doi: 10.1016/j.hoc.2018.12.005.

34. Lança T., Silva-Santos B. The split nature of tumor-infiltrating leukocytes: Implications for cancer surveillance and immunotherapy. *Oncoimmunol* 2012;1(5):717–25. doi: 10.4161/onci.20068.
35. Yatim N., Jusforgues-Saklani H., Orozco S., Schulz O., Barreira da Silva R., Reis e Sousa C., Green D.R., Oberst A., Albert M.L. RIPK1 and NF- $\kappa$ B signaling in dying cells determines cross-priming of CD8<sup>+</sup> T cells. *Science* 2015;350:328–34. doi: 10.1126/science.aad0395.
36. Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M., Hida T., Gandara D.R., Cortinovis D.L., Barlesi F., Yu W., Matheny C., Ballinger M., Park K. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837–46. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0.
37. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., Balar A.V., Necchi A., Dawson N., O'Donnell P.H., Balmanoukian A., Loriot Y., Srinivas S., Retz M.M., Grivas P., Joseph R.W., Galsky M.D., Fleming M.T., Petrylak D.P., Perez-Gracia J.L., Burris H.A., Castellano D., Canil C., Bellmunt J., Bajarin D., Nickles D., Bourgon R., Frampton G.M., Cui N., Mariathasan S., Abidoye O., Fine G.D., Dreicer R. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909–20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
38. Hegde P.S., Karanikas V., Evers S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. *Clin Cancer Res* 2016;22:1865–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1507.
39. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A., McDermott D.F., Powderly J.D., Gettinger S.N., Kohrt H.E., Horn L., Lawrence D.P., Rost S., Leabman M., Xiao Y., Mokatriin A., Koeppen H., Hegde P.S., Mellman I., Chen D.S., Hodi F.S. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. A compilation of biomarker results from a series of people with cancer who were treated with the anti-PD-L1 antibody atezolizumab; this was the first study to clearly document that the expression of PD-L1 in tumours enriches for people who will respond to therapy, and that responders exhibit an influx of canonically activated T cells. *Nature* 2014;515:563–7. doi: 10.1038/nature14011.
40. Hamid O., Schmidt H., Nissán A., Ridolfi L., Aamdal S., Hansson J., Guida M., Hyams D.M., Gómez H., Bastholt L., Chasalow S.D., Berman D. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J Transl Med* 2011;9:204. doi: 10.1186/1479-5876-9-204.
41. Tumeq P.C., Harview C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J., Robert L., Chmielowski B., Spasic M., Henry G., Ciobanu V., West A.N., Carmona M., Kivork C., Seja E., Cherry G., Gutierrez A.J., Grogan T.R., Mateus C., Tomasic G., Glaspy J.A., Emerson R.O., Robins H., Pierce R.H., Elashoff D.A., Robert C., Ribas A. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568–71. doi: 10.1038/nature13954.
42. Wistuba-Hamprecht K., Martens A., Heubach F., Romano E., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M., Wong P., Mallardo D., Schilling B., Di Giacomo A.M., Khammari A., Dreno B., Maio M., Schadendorf D., Ascierto P.A., Wolchok J.D., Blank C.U., Garbe C., Pawelec G., Weide B. Peripheral CD8 effector memory type 1 T-cells correlate with outcome in ipilimumab-treated stage IV melanoma patients. *Eur J Cancer* 2017;73:61–70. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.011.
43. Chen P.L., Roh W., Reuben A., Spencer C.N., Prieto P.A., Miller J.P., Bassett R.L., Gopalakrishnan V., Wani K., De Macedo M.P., Austin-Breneman J.L., Jiang H., Chang Q., Reddy S.M., Chen W.S., Tetzlaff M.T., Broaddus R.J., Davies M.A., Gershenwald J.E., Haydu L., Lazar A.J., Patel S.P., Hwu P., Hwu W.J., Diab A., Glitza I.C., Woodman S.E., Vence L.M., Wistuba I.I., Amaria R.N., Kwong L.N., Prieto V., Davis R.E., Ma W., Overwijk W.W., Sharpe A.H., Hu J., Futreal P.A., Blando J., Sharma P., Allison J.P., Chin L., Wargo J.A. Analysis of immune signatures in longitudinal tumor samples yields insight into biomarkers of response and mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade. *Cancer Discov* 2016;6:827–37. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1545.
44. Darvin P., Toor S.M., Sasidharan Nair V., Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med* 2018;50(12):1–11. doi: 10.1038/s12276-018-0191-1.
45. Balatoni T., Mohos A., Papp E., Sebestyén T., Liszky G., Oláh J., Varga A., Lengyel Z., Emri G., Gaudi I., Ladányi A. Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67:141–51. doi: 10.1007/s00262-017-2072-1.
46. Zappasodi R., Budhu S., Hellmann M.D., Postow M.A., Senbabaoglu Y., Manne S., Gamsi B., Liu C., Zhong H., Li Y., Huang A.C., Hirschhorn-Cymerman D., Panageas K.S., Wherry E.J., Merghoub T., Wolchok J.D. Non-conventional inhibitory CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>PD-1hi T cells as a biomarker of immune checkpoint blockade activity. *Cancer Cell* 2018;33(6):1017–32. doi: 10.1016/j.ccell.2018.05.009.
47. Geng Y., Shao Y., He W., Xu Y., Chen J., Wu C., Jiang J. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer: A meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2015;37:1560–71. doi: 10.1159/000438523.
48. Schmid P., Cruz C., Braiteh F.S., Eder J.P., Tolaney S., Kuter I., Nanda R., Chung C., Cassier P., Delord J.-P., Gordon M., Li Y., Liu B., O'Hear C., Fassio M., Molinero L., Emens L.A. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. *Cancer Res* 2017;77(13):2986. doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-2986.
49. Loi S., Schmid P., Adams S., Cortés J., Cescon D.W., Winer E.P., Toppmeyer D.L., Rugo H.S., De Laurentiis M., Nanda R., Iwata H., Awada A., Tan I.A., Wang A., Aktan G., Karantz V., Salgado R. LBA13 relationship between tumor infiltrating lymphocyte (TIL) levels and response to pembrolizumab (pembro) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Results from KEYNOTE-086. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl. 5). doi:10.1093/annonc/mdx440.005.
50. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlhäuf M., Arietta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R. Jr, Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
51. Gibney G.T., Weiner L.M., Atkins M.B. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol* 2016;17(12):e542–e551. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30406-5.
52. Tokito T., Azuma K., Kawahara A., Ishii H., Yamada K., Matsuo N., Kinoshita T., Mizukami N., Ono H., Kage M., Hoshino T. Predictive relevance of PD-L1 expression combined with CD8<sup>+</sup> TIL density in stage III non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2016;55:7–14. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.020.
53. Di Caro G., Bergomas F., Grizzi F., Doni A., Bianchi P., Malesci A., Laghi L., Allavena P., Mantovani A., Marchesi F. Occurrence of tertiary lymphoid tissue is associated to T-cell infiltration and predicts better prognosis in early-stage colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 2014;20:2147–58. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2590.
54. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., Tamura H., Hirano F., Flies D.B., Roche P.C., Lu J., Zhu G., Tamada K., Lennon V.A., Celis E., Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002;8:793–800. doi: 10.1038/nm730.
55. Taube J.M., Young G.D., McMiller T.L., Salas J.T., Pritchard T.S., Xu H., Meeker A.K., Fan J., Cheadle C., Berger A.E., Pardoll D.M., Topalian S.L. Differential expression of immune-regulatory genes associated with PD-L1 display in melanoma: implications for PD-1 pathway blockade. *Clin Cancer Res* 2015;21:3969–76. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0244.
56. Simeone E., Gentilecore G., Giannarelli D., Chen S., Salas J.T., Pritchard T.S., Xu H., Meeker A.K., Fan J., Cheadle C., Berger A.E., Pardoll D.M., Topalian S.L. Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63:675–83. doi: 10.1007/s00262-014-1545-8.
57. Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Yuan J., Postow M.A., Wong P., Capone M., Madonna G., Khammari A., Schilling B., Sucker A., Schadendorf D., Martus P., Dreno B., Ascierto P.A., Wolchok J.D., Pawelec G., Garbe C., Weide B. Increases in Absolute Lymphocytes and Circulating CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T Cells Are Associated with Positive Clinical Outcome of Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(19):4848–58. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0249.
58. Manola J., Atkins M., Ibrahim J., Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of eastern cooperative oncology group trials. *J Clin Oncol* 2000;18:3782–93. doi: 10.1200/JCO.2000.18.22.3782.
59. Wang W., Yu D., Sarnaik A.A., Hall M., Morelli D., Zhang Y., Zhao X., Weber J.S. Biomarkers on melanoma patient T cells associated with ipilimumab treatment. *J Transl Med* 2012;10:146. doi: 10.1186/1479-5876-10-146.
60. Ng Tang D., Shen Y., Sun J., Wen S., Wolchok J.D., Yuan J., Allison J.P., Sharma P. Increased frequency of ICOS<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cells as a pharmacodynamic biomarker for anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Immunol Res* 2013;1:229–34. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0020.

61. Bendall S.C., Simonds E.F., Qiu P., Amir El-Ad., Krutzik P.O., Finck R., Bruggner R.V., Melamed R., Trejo A., Ornatsky O.L., Balderas R.S., Plevritis S.K., Sachs K., Pe'er D., Tanner S.D., Nolan G.P. Single-cell mass cytometry of differential immune and drug responses across a human hematopoietic continuum. *Science* 2011;332(6030):687–96. doi: 10.1126/science.1198704.
62. Subrahmanyam P.B., Dong Z., Gusenleitner D., Giobbie-Hurder A., Severgnini M., Zhou J., Manos M., Eastman L.M., Maecker H.T., Hodi F.S. Distinct predictive biomarker candidates for response to anti-CTLA-4 and anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):18. doi: 10.1186/s40425-018-0328-8.
63. de Coaña Y.P., Wolodarski M., Poschke I., Yoshimoto Y., Yang Y., Nyström M., Edbäck U., Eghyazi Brage S., Lundqvist A., Masucci G.V., Hansson J., Kiessling R. Ipilimumab treatment decreases monocytic MDSCs and increases CD8 effector memory T cells in long-term survivors with advanced melanoma. *Oncotarget* 2017;8:21539–53. doi: 10.18632/oncotarget.15368.
64. Park J.A., Cheung N.V. Limitations and opportunities for immune checkpoint inhibitors in pediatric malignancies. *Cancer Treat Rev* 2017;58:22–33. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.05.006.
65. van Dam L.S., de Zwart V.M., Meyer-Wentrup F.A. The role of programmed cell death-1 (PD-1) and its ligands in pediatric cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(2):190–7. doi: 10.1002/pbc.25284.
66. Lussier D.M., O'Neill L., Nieves L.M., McAfee M.S., Holechek S.A., Collins A.W., Dickman P., Jacobsen J., Hingorani P., Blattman J.N. Enhanced T-cell immunity to osteosarcoma through antibody blockade of PD1/PD-L1 interactions. *J Immunother* 2015;38(3):96–106. doi: 10.1097/CJI.0000000000000065.
67. Karim L.A., Wang P., de Guzman J., Higgins B., Chahine J., Sheehan C., Kallakury B., Ross J.S. PDL1 protein expression and tumor mutation burden in hematologic malignancies: correlation with Hodgkin and high grade lymphoma. *Cancer Res* 2017;77(13 Suppl):3724.
68. Shi L., Chen S., Yang L., Li Y. The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2013;6(1):74. doi: 10.1186/1756-8722-6-74.
69. Andorsky D.J., Yamada R.E., Said J., Pinkus G.S., Betting D.J., Timmerman J.M. Programmed death ligand 1 is expressed by non-Hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor-associated T cells. *Clin Cancer Res* 2011;17(13):4232–44. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2660.
70. Yao Y., Tao R., Wang X., Wang Y., Mao Y., Zhou L.F. B7-H1 is correlated with malignancy-grade gliomas but is not expressed exclusively on tumor stem-like cells. *Neuro Oncol* 2009;11(6):757–66. doi: 10.1215/15228517-2009-014.
71. Wintterle S., Schreiner B., Mitsdoerffer M., Schneider D., Chen L., Meyermann R., Weller M., Wiendl H. Expression of the B7-related molecule B7-H1 by glioma cells: a potential mechanism of immune paralysis. *Cancer Res* 2003;63(21):7462–7. PMID: 14612546.
72. Pinto N., Park J.R., Murphy E., Yearley J., McClanahan T., Annamalai L., Hawkins D.S., Rudzinski E.R. Patterns of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression in pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(11). doi: 10.1002/pbc.26613.
73. Routh J.C., Ashley R.A., Sebo T.J., Lohse C.M., Husmann D.A., Kramer S.A., Kwon E.D. B7-H1 expression in Wilms tumor: correlation with tumor biology and disease recurrence. *J Urol* 2008;179:1954–9. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.056.
74. Bertolini G., Bergamaschi L., Ferrari A., Renne S.L., Collini P., Gardelli C., Barisella M., Centonze G., Chiaravalli S., Paolino C., Milione M., Massimino M., Casanova M., Gasparini P. PD-L1 assessment in pediatric rhabdomyosarcoma: a pilot study. *BMC Cancer* 2018;18(1):652. doi: 10.1186/s12885-018-4554-8.
75. Davis K.L., Fox E., Merchant M.S., Reid J.M., Kudgus R.A., Liu X., Minard C.G., Voss S., Berg S.L., Weigel B.J., Mackall C.L. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): A multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:541–50. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30023-1.
76. Dondero A., Pastorino F., Della Chiesa M., Corrias M.V., Morandi F., Pistoia V., Olive D., Bellora F., Locatelli F., Castellano A., Moretta L., Bottino C., Castriconi R. PD-L1 expression in metastatic neuroblastoma as an additional mechanism for limiting immune surveillance. *Oncoimmunol* 2016;5:e1064578. doi: 10.1080/2162402X.2015.1064578.
77. Siebert N., Zumpfe M., Jüttner M., Troschke-Meurer S., Lode H. PD-1 blockade augments anti-neuroblastoma immune response induced by anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. *Oncoimmunol* 2017;6:e1343775. doi: 10.1080/2162402X.2017.1343775.
78. Ehler K., Hansjuergens I., Zinke A., Otto S., Siebert N., Henze G., Lode H. Nivolumab and dinutuximab beta in two patients with refractory neuroblastoma. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000540. doi: 10.1136/jitc-2020-000540.
79. Lucchesi M., Sardi I., Puppo G., Chella A., Favre C. The dawn of “immune-revolution” in children: early experiences with checkpoint inhibitors in childhood malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80(6):1047–53. doi: 10.1007/s00280-017-3450-2.
80. Merchant M.S., Wright M., Baird K., Wexler L.H., Rodriguez-Galindo C., Bernstein D., Delbrook C., Lodish M., Bishop R., Wolchok J.D., Streicher H., Mackall C.L. Phase I clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2016;22(6):1364–70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0491.
81. van der Woude L.L., Gorris M.A.J., Halilovic A., Figdor C.G., de Vries I.J.M. Migrating into the tumor: a roadmap for T cells. *Trends Cancer* 2017;3:797–808. doi: 10.1016/j.trecan.2017.09.006.
82. Awad R.M., de Vlaeminck Y., Maebe J., Goyvaerts C., Breckpot K. Turn back the TIME: targeting tumor infiltrating myeloid cells to revert cancer progression. *Front Immunol* 2018;9:1977. doi: 10.3389/fimmu.2018.01977.

Статья поступила в редакцию: 11.05.2021. Принята в печать: 12.06.2021.

Article was received by the editorial staff: 11.05.2021. Accepted for publication: 12.06.2021.