

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТИВОРАКОВОГО ИММУНИТЕТА

Дмитриевская М. И.¹, Ибрагимова Д. Н.¹, Усеинова А. Н.¹, Ребик А. А.²

¹Кафедра базисной и клинической фармакологии, ²Центральная научно-исследовательская лаборатория, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Дмитриевская Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

For correspondence: Dmitrievskaya Maria Igorevna, PhD? Associate Professor of the Department of Basic and Clinical Pharmacology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

Information about authors:

Dmitrievskaya M. I., <https://orcid.org/0000-0001-5722-1726>

Ibragimova D. N., <https://orcid.org/0000-0002-5350-7409>

Useinova A. N., <https://orcid.org/0000-0003-0725-5455>

Rebik A. A., <https://orcid.org/0000-0001-5346-3998>

РЕЗЮМЕ

Иммунотерапия в настоящее время становится эффективным направлением в борьбе с разнообразными формами злокачественных новообразований. Это связано с внедрением в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек, противоопухолевое действие которых связано с блокировкой сигнальных путей CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4), PD-1 (programmed cell death protein 1), PD-L1 (programmed cell death ligand 1).

Физиологическая роль иммунных точек заключается в предотвращении аутоиммунного повреждения тканей путём супрессии эффекторов. Однако раковые клетки адаптировались к использованию данного механизма во избежание элиминации с помощью механизмов ускользания от иммунологического надзора. Это дало толчок к разработке лекарственных средств, способных ингибировать контрольные точки, предоставляя возможность собственному иммунитету уничтожать опухолевые клетки.

На сегодняшний день зарегистрировано 7 препаратов, которые по механизму действия можно разделить на три группы: ингибиторы CTLA-4 (пилимумаб), PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб) и PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб). Лекарственное средство первой группы тормозит клеточный ответ на этапе его активации. Механизм действия препаратов второй и третьей групп направлен на блокировку связывания рецептора PD-1 лимфоцитов и моноцитов с лигандами PD-L1 и наоборот.

Следует отметить, что использование ингибиторов иммунных контрольных точек может повлечь за собой возникновение нежелательных иммуноопосредованных реакций, характер и частота которых различаются в зависимости от класса ингибиторов. В связи с этим своевременная диагностика и лечение осложнений являются залогом успеха противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: противоопухолевая терапия, иммунные контрольные точки, ингибиторы иммунных контрольных точек, CTLA-4, PD-1, PD-L1.

THE ROLE OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN ANTITUMORAL IMMUNITY

Dmitrievskaya M. I., Ibragimova D. N., Useinova A. N., Rebik A. A.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Currently immunotherapy is becoming a fairly effective approach in the fight against various forms of malignant neoplasms. This is due to the discovery and use in clinical practice immune checkpoint inhibitors, which antitumoral effect is associated with blockage the signaling pathways CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4), PD-1 (programmed cell death protein 1), PD-L1 (programmed cell death ligand 1).

The physiological role of immune points is to prevent autoimmune tissue damage by suppressing effectors. However, cancer cells have adapted for using this mechanism to avoid elimination by escape mechanisms from immunological surveillance. This gave impetus to the development of drugs that can inhibit checkpoints, enabling the immune system to destroy tumor cells. Actually, 7 drugs have been registered, which can be divided into three groups according to the mechanism of action: CTLA-4 (pilimumab), PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, prolgolimab) and PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) inhibitors. The medicine of the first group inhibits the cellular response at the stage of its activation. The mechanism of action of the second and third groups medicines is aimed at blocking the binding of the PD-1 receptor of lymphocytes and monocytes with PD-L1 ligands and vice versa.

The use of immune checkpoint inhibitors can lead to the occurrence of immune-mediated adverse reactions, the

nature and frequency of which differ depending on the class of inhibitors. In this regard, timely diagnosis and treatment of complications is the key to the success of anticancer therapy.

Key words: antitumor therapy, immune checkpoints, immune checkpoint inhibitors, CTLA-4, PD-1, PD-L1.

В настоящее время онкопатология является одной из ведущих причин смертности в мире, и в ближайшие 10 лет ожидается увеличение количества летальных случаев. Этот факт определяет актуальность изучения и внедрения инновационных подходов к лечению данной группы заболеваний. Вместе с традиционными методами, направленными на эрадикацию делящихся опухолевых клеток, вошла в практику иммунотерапия злокачественных новообразований, которая повышает естественную защиту организма от опухолевых клеток. Новое направление представляет собой применение лекарственных препаратов биологического происхождения или синтетических аналогов для активации иммунной системы с целью распознавания и элиминации опухолевых клеток [1]. В отличие от классического химиотерапевтического подхода к лечению, результаты иммунотерапии демонстрируют продолжительную ремиссию, причем иногда даже при далеко зашедших стадиях онкологических заболеваний.

Противораковый статус зависит от реактивности организма: как недостаточный, так и чрезмерный иммунные ответы оказывают неблагоприятное воздействие. Первый обеспечивает условия для развития опухолей, второй – для аутоиммунных заболеваний [2].

Взаимодействие иммунной системы с раковыми клетками начинается с поглощения антигенпрезентирующей клеткой (АПК) опухолевого антигена, его процессинга и презентации в виде пептидов в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (Major histocompatibility complex, МНС) II класса наивным Т-лимфоцитам. В результате происходит их дифференцировка в эффекторы и клетки иммунологической памяти, но для полной активации Т-киллеров этого недостаточно, необходим также баланс между костимулирующими и коингибирующими сигналами (Рис.1). Рецепторы и лиганды, принимающие участие в реализации этих сигналов, называются иммунными контрольными точками (ИКТ) [3].

Внедрение ингибиторов ИКТ в противоопухолевую терапию значительно улучшило прогнозы относительно 5-летней выживаемости у больных с различными формами злокачественных новообразований [4]. Спектр показаний к применению указанных препаратов с каждым годом расширяется, но вместе с тем появляются сведения о возникновении побочных эффектов вследствие активации иммунной системы.

Целью данной работы является обзор механизмов действия ингибиторов ИКТ, а также анализ последствий их применения.

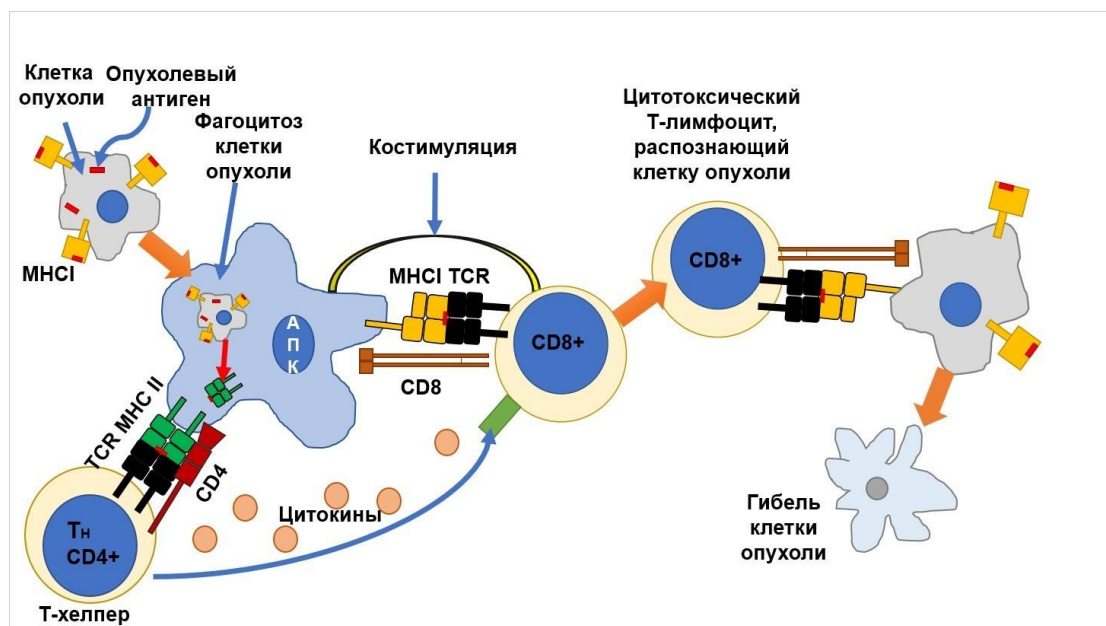


Рис. 1. Взаимодействие иммунной системы с раковыми клетками.

Наиболее изученные и значимые механизмы действия ингибиторов ИКТ в противоопухолевой терапии реализуются за счёт воздействия на рецепторы CTLA-4 и PD-1.

CTLA-4 регулирует активацию недифференцированных Т-клеток путём конкуренции с рецептором CD28 за связывание с лигандом B7 (CD80 и CD86), который экспрессируется АПК. В отличие от CD28, стимулирующего Т-лимфоциты, CTLA-4 блокирует передачу сигналов через Т-клеточный рецептор (TCR). CTLA-4 обладает более высоким, по сравнению с CD28, сродством к B7, что говорит о преобладании сигналов ингибирования при инициации иммунного ответа. Для активации Т-клеток необходимо связывание B7 с CD28, обеспечивающее положительные стимулирующие сигналы. Следовательно, конкурентное ингибирование вышеуказанного взаимодействия с помощью CTLA-4 снижает уровень активации Т-лимфоцитов [5; 6].

Белок PD-1 экспрессируется на поверхности уже активированных Т-лимфоцитов и осуществляет регуляцию иммунного ответа на эффекторной стадии. Имеет лиганды PD-L1 и PD-L2 (programmed cell death ligand 2), которые могут локализоваться как на поверхности АПК, так и на опухолевых клетках. Индукция экспрессии PD-L1 происходит в результате воздействия интерферонов I и II типов, JAK2 (Янус-киназа 2) - ассоциированных цитокинов и лигандов [7]. PD-1, связываясь на внутриклеточном уровне с лигандом, инактивирует сигнальный путь TCR, что приводит к уменьшению высвобождения цитокинов, включая интерферон- γ и интерлейкин-2, снижению активности Т-клеток и их самоуничтожению. Таким образом, роль вышеописанных сигнальных путей заключается в предупреждении слишком сильного иммунного ответа в лимфоидных тканях в местах активации иммунного ответа (CTLA-4) и в тканях на периферии (PD-1) [8; 9].

Однако, выживающие после действия иммунной системы опухолевые клетки приспособились к уклонению от надзора с помощью различных механизмов. Один из них реализуется путём подавления образования опухолевых антигенов. Второй направлен на подавление активности Т-лимфоцитов опухолевыми клетками. Как раз, одна из разновидностей второго механизма предполагает воздействие злокачественных клеток на ИКТ с подавлением функции Т-киллеров [10; 11]. Поэтому внедрение препаратов, блокирующих иммунотолерантность опухолевых клеток, приводит к их уничтожению.

Классификация ингибиторов контрольных точек основана на механизме действия препа-

ратов, согласно которому их подразделяют на три группы: ингибиторы CTLA-4 (ипилимумаб); ингибиторы PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб); ингибиторы PD-L1 (авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб).

Первым иммунотерапевтическим препаратом, который был одобрен в 2011 году Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения метастатической меланомы, стал ипилимумаб. Он представляет собой полностью гуманизированный иммуноглобулин (Ig) класса G1 к CTLA-4 [1]. Назначают препарат в дозе 3 мг/кг раз в три недели в четыре введения. Ипилимумаб – один из немногих препаратов, при применении которого удается добиться выраженного эффекта. Следует отметить, что повторное прибегание к такой терапии у больных, ранее ответивших на лечение, эффективнее, чем первое [12].

В связи с тем, что иммунотерапия ингибиторами CTLA-4 сопровождается увеличением размеров опухолевых очагов, обусловленных инфильтрацией иммунными клетками, а не прогрессированием опухоли, были предложены новые критерии оценки эффективности иммунологических препаратов. Дифференцировка истинного и ложного прогрессирования новообразований возможна при динамическом наблюдении пациента, проведении повторных исследований спустя месяц после лечения и оценке его общего состояния [13].

Применение ипилимумаба в клинических исследованиях 2-3 фазы продемонстрировало возможность существенного увеличения общей выживаемости отдельных пациентов – примерно 20 % имеют шансы прожить более 3 лет, у некоторых продолжительность жизни увеличивается до 10 лет [14].

Ингибиторы PD-1 и PD-L1 были зарегистрированы в США в 2014–2017 годах. Ниволумаб – первый иммуноонкологический препарат, доказавший эффективность и зарегистрированный в России для лечения сразу 3 видов опухолей. Он представляет собой человеческое моноклональное антитело класса G4, блокирующее взаимодействие между белком запрограммированной клеточной гибели 1 и его лигандами. В исследованиях по трём зарегистрированным показаниям (немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ), почечно-клеточный рак, метастатическая или неоперабельная меланома) препарат показал более высокую эффективность по сравнению с классической терапией, как в рамках многочисленных клинических исследований, так и в масштабной программе расширенного доступа [1].

Пембролизумаб – это человеческий моноклональный IgG4 к PD-1, который был одобрен в 2014 году для лечения прогрессирующей меланомы. В 2016-2017 годах его стали применять для лечения НМРЛ, рака головы и шеи, уротелиальной карциномы [15]. В 2016 году пембролизумаб зарегистрирован в России для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой и НМРЛ, у которых подтверждена экспрессия PD-L1 раковыми клетками и наблюдается прогрессирование заболевания во время или после терапии препаратами платины [16].

Пролголимаб (Фортека) — первый российский ингибитор PD-1, представляющий собой моноклональное антитело изотипа IgG1 с Fc-фрагментом, модифицированным методом генной инженерии. В апреле 2020 года препарат был одобрен Министерством здравоохранения России для терапии одного из наиболее агрессивных видов рака — метастатической или неоперабельной меланомы [17]. В июле 2020 года препарат вышел на российский рынок и стал доступен для пациентов. С 2021 года включен в перечень жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов. Пролголимаб доказал свою эффективность в монотерапии метастатической меланомы и подтвердил благоприятный профиль безопасности. В настоящее время препарат исследуется для терапии таких заболеваний, как рак шейки матки, рак легкого и другие злокачественные новообразования. Пролголимаб вошёл в Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек», в стандарт специализированной медицинской помощи при меланоме Министерства Здравоохранения РФ [18; 19].

В 2016 году FDA было одобрено применение еще трех новых ингибиторов ИКТ. Все препараты – моноклональные IgG1 к PD-L1, селективно блокирующие взаимодействие PD-L1 с PD-1, при этом не затрагивая взаимодействие между PD-1 и PD-L2 [20]. Атезолизумаб был зарегистрирован в России для лечения НМРЛ и уротелиального рака. Исследования показали, что его использование в отношении НМРЛ более фармакоэкономически целесообразно, чем применение вышеописанных препаратов второй группы. Рекомендованная доза составляет 1200 мг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели. Дурвалумаб – ещё одно средство третьей группы ингибиторов ИКТ, показаниями к применению которого являются уротелиальная карцинома и НМРЛ [1]. Применяют препарат внутривенно, режим дозирования устанавливается индивидуально, с учетом переносимости и безопасности средства. Авелумаб применяют в противоопухолевой терапии карциномы Меркеля и уротелиальной карциномы.

Следует учитывать, что спектр показаний к применению ингибиторов ИКТ расширяется по мере изучения препаратов [1]. Применение авелумаба следует продолжать в соответствии с рекомендуемой схемой до тех пор, пока наблюдается эффект или не возникнут неприемлемые токсические проявления.

Несмотря на то, что ингибиторы ИКТ обладают достаточно высокой клинической эффективностью, их применение может повлечь нарушения в работе различных органов и систем на разных стадиях лечения: от начальных этапов вплоть до периода после прекращения терапии. Частота развития иммуноопосредованных побочных эффектов выше при использовании препаратов, блокирующих CTLA-4 по сравнению с ингибиторами PD-1/PD-L1 [21]. Так, при лечении ингибиторами CTLA-4 чаще наблюдаются кожные реакции (зуд, сыпь), поражения эндокринной системы (гипофизит), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (диарея, колит). Терапия препаратами, блокирующими PD-1, характеризуется нарушениями со стороны дыхательной системы (пневмонит), реже – ЖКТ, кожи и эндокринных желез. Блокаторы PD-L1 вызывают развитие пневмонита. У пациентов, получающих терапию ингибиторами ИКТ, может развиваться состояние, известное как синдром высвобождения цитокинов, которое, помимо других симптомов, может сопровождаться лихорадкой, тахикардией, снижением артериального давления и др. Синдром вызван большим и быстрым высвобождением цитокинов в кровь из иммунных клеток, на которые воздействует иммунотерапия. Синдром высвобождения цитокинов обычно развивается в течение нескольких часов или дней после инфузии; у большинства пациентов возможна незначительная реакция на инфузию, но у некоторых – более тяжелая: пациенты могут испытывать неврологические симптомы, такие как спутанность сознания, тремор. Для устранения тяжёлых иммуноопосредованных явлений применяют глюкокортикоиды, при более лёгком течении прибегают к симптоматическому лечению; в зависимости от течения основного и сопутствующих заболеваний консилиум специалистов принимает решение о продолжении или прекращении иммунотерапии. Следует отметить, что время появления побочных эффектов, связанных с иммунотерапией, менее предсказуемо, чем при использовании других видов лечения рака. У пациентов, получающих иммунотерапию, могут развиваться побочные эффекты вскоре после приема первой дозы лекарства или спустя долгое время после окончания курса лечения. При иммунотерапии, даже после однократной инъекции, возможно

развитие неожиданных осложнений, таких как сахарный диабет I типа, риск развития туберкулеза и т.п., поэтому пациенты, получающие ингибиторы контрольных точек, должны находиться под пристальным наблюдением, чтобы на ранней стадии можно было диагностировать и лечить потенциально опасные для жизни осложнения.

Понимание патогенеза и клинической картины нежелательных реакций не только поможет клиницистам управлять этими событиями более эффективно, но и позволит прогнозировать безопасность возобновления лечения после их разрешения. Необходимо принимать во внимание неоднородную клиническую картину пациентов с побочными проявлениями и широкий спектр пораженных органов, что свидетельствует о том, что ведение пациентов с побочными реакциями часто выходит за рамки онкологии и требует междисциплинарного подхода [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ингибиторов ИКТ становится актуальным направлением противоопухолевой терапии. Несмотря на то, что исследования находятся лишь в начале пути, уже стало понятно, что контрольные точки, точнее их угнетение, оказывают влияние на активацию противоракового иммунитета. В связи с риском развития осложнений иммунотерапии своевременная диагностика и лечение нарушений являются залогом успеха лечения злокачественных новообразований.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

Funding. This work was financially supported by state task No FZEG-2020-0060 of the Russian Ministry of Science in the field of scientific research on the topic «Algorithms for molecular-genetic diagnosis of malignant neoplasms and approaches to their targeted therapy using cellular and genetic technologies».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шубникова Е. В., Букатина Т. М., Вельц Н. Ю., Каперко Д. А., Кутехова Г. В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса

противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):9-22. doi:10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22.

2. Насонов Е. Л. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):5–9. doi:10.14412/1995-4484-2018-5-9.

3. Thommen D.S., Schumacher T.N. T cell dysfunction in cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(4):547-562. doi:10.1016/j.ccell.2018.03.012.

4. Волков Н. М. Иммунотерапия. Практическая онкология. 2018;19(3):226-235. doi:10.31917/1903226.

5. Sakamuri D., Glitza I.C., Betancourt Cuellar S.L., Subbiah V., Fu S., Tsimberidou A.M., et al. Phase I dose-escalation study of anti-CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in patients with advanced cancers. *Mol Cancer Ther*. 2018;17(3):671-676. doi:10.1158/1535-7163.

6. Simmons D., Lang E. The most recent oncologic emergency: what emergency physicians need to know about the potential complications of immune checkpoint inhibitors. *Cureus*. 2017;9(10):e1774. doi:10.7759/cureus.1774.

7. Лепик К. В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):303-312. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312.

8. Саяпина М. С. Иммунорегуляторные функции ингибиторов PD-1/PD-L1 и развитие к ним резистентности. Злокачественные опухоли. 2017;(2):94-99. doi:10.18027/2224-5057-2017-2-94-99.

9. Boussiotis V.A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1767-1778. doi:10.1056/NEJMra1514296.

10. Болотина Л. В., Каприн А. Д. Иммунонкология: новые возможности лекарственной терапии солидных опухолей. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;6(5):74-80. doi:10.17116/onkolog20176574-80.

11. Южакова Д. В., Ширманова М. В., Сергеева Т. Ф., Загайнова Е.В., Лукьянов К.А. Иммунотерапия злокачественных новообразований. Современные технологии в медицине. 2016;8(1):173-182. doi:10.17691/stm2016.8.1.23.

12. Новик А. В. Современная иммунотерапия меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2017;(1):26-31.

13. Юдин Д. И., Лактионов К. К., Саранцева К. А., Бредер В. В., Реутова Е. В., Борисова О. И. Ардзинба. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии. Медицинский совет. 2019;(10):10-14. doi:10.21518/2079-701X-2019-10-10-14

14. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C., Weber J.S., Margolin K., Hamid O., et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;33(17):1889-1894. doi:10.1200/JCO.2014.56.2736

15. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med.* 2015;372(26):2521-2532. doi:10.1056/NEJMoa1503093.
16. Румянцев А. Г., Тюлядин С. А. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология.* 2016;17(2):74-89.
17. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др. Иммуноterapia метастатической меланомы вчера, сегодня, завтра. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(11):22–28. doi:10.33978/2307-3586-2021-17-11-22-28.
18. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ “Меланома кожи и слизистых оболочек”, 2020. Доступно по: https://melanomapro.ru/uploads/docs/CR_melanoma_2020_final_compressed.pdf. Ссылка активна на 24.06.2021.
19. Строяковский Д. Л., Абрамов М. Е., Демидов Л. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. 2020;10(3s2):266-281. doi:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-16.
20. Mann J.E. Atezolizumab (Tecentriq®). *Oncology Times.* 2017;39(4):31. doi:10.1097/01.cot.0000513325.52233.f1
21. Baxi S., Yang A., Gennarelli R.L., Khan N., Wang Z., Boyce L., Korenstein D. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;(360):k793. doi:10.1136/bmj.k793.
22. Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P., Lamine F., Maillard M., Fraga M., Shabafrouz K., Ribi C., Cairoli A., Guex-Crosier Y., Kuntzer T., Michielin O., Peters S., Coukos G., Spertini F., Thompson J.A., Obeid M. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(9):563-580. doi:10.1038/s41571-019-0218-0.

REFERENCES

1. Shubnikova E. V., Bukatina T. M., Velts N. Yu., Kaperko D. A., Kutekhova G. V. Immune Checkpoint Inhibitors: New Risks of a New Class of Antitumour Agents. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(1):9-22. (In Russ.). doi:10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22.
2. Nasonov E.L. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):5-9. (In Russ.). doi:10.14412/1995-4484-2018-5-9.
3. Thommen D.S., Schumacher T.N. T cell dysfunction in cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(4):547-562. doi:10.1016/j.ccell.2018.03.012.
4. Volkov N.M. Immunotherapy. *Practical oncology.* 2018;19(3):226-235. (In Russ.). doi:10.31917/1903226.
5. Sakamuri D., Glitza I.C., Betancourt Cuellar S.L., Subbiah V., Fu S., Tsimberidou M., et al. Phase I

dose-escalation study of anti-CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in patients with advanced cancers. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(3):671-676. doi:10.1158/1535-7163.

6. Simmons D., Lang E. The most recent oncologic emergency: what emergency physicians need to know about the potential complications of immune checkpoint inhibitors. *Cureus.* 2017;9(10): e1774. doi:10.7759/cureus.1774.
7. Lepik K. V. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Lymphomas. *Clinical oncohematology.* 2018;11(4):303-312. (In Russ.). doi:10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312.
8. Sayapina M. S. Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. *Malignant tumours.* 2017;(2):94-99. (In Russ.). doi:10.18027/2224-5057-2017-2-94-99
9. Boussiotis V.A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1767-1778. doi:10.1056/NEJMra1514296.
10. Bolotina L. V., Kaprin A. D. Immuno-oncology: new possibilities of drug therapy for solid tumors. *P. A. Herzen Journal of Oncology.* 2017;6(5):74-80. (In Russ.). doi:10.17116/onkolog20176574-80.
11. Yuzhakova D. V., Shirmanova M. V., Sergeeva T.F., Zagaynova E.V., Lukyanov K.A. Immunotherapy of cancer (review). *Modern Technologies in Medicine.* 2016;8(1):173-182. (In Russ.). doi:10.17691/stm2016.8.1.23.
12. Novik A. V. Modern Immunotherapy of Skin Melanoma. *Effectivnaya farmacoterapiya.* 2017;(1):26-31. (In Russ.).
13. Yudin D. I., Laktionov K. K., Sarantseva K. A., Breder V. V., Reutova E. V., Borisova O. I., Ardzinba M. S. Pseudoprogression in patients on immunotherapy. *Meditinsky Sovet.* 2019;(10):10-14. (In Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2019-10-10-14.
14. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C., Weber J.S., Margolin K., Hamid O., et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2016;33(17):1889-1894. doi:10.1200/JCO.2014.56.2736.
15. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med.* 2015;372(26):2521-2532. doi:10.1056/NEJMoa1503093.
16. Rummyantsev A. A., Tjulandin S.A. Efficiency of immune checkpoints inhibitors in the treatment of solid tumors. *Practical Oncology.* 2016;17(2):74-89. (In Russ.).
17. Zhukova N.V., Orlova R.V., Kaledina E.A. et al. Immunotherapy of metastatic melanoma yesterday, today, tomorrow. *Effective pharmacotherapy.* 2021;17(11):22–28. doi:10.33978/2307-3586-2021-17-11-22-28.
18. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Melanoma of the skin and mucous membranes», 2020. Available at: <https://melanomapro.ru/>

uploads/docs/CR_melanoma_2020_final_compressed.pdf. Link is active on 24.06.2021.

19. Stroyakovsky D.L., Abramov M.E., Demidov L.V. Practical recommendations for drug treatment of skin melanoma. *Malignant Tumors: Practical Recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology*. 2020;10(3s2):266-281. doi:10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-16.

20. Mann J.E. Atezolizumab (Tecentriq®). *Oncology Times*. 2017;39(4):31. doi:10.1097/01.cot.0000513325.52233.f1.

21. Baxi S., Yang A., Gennarelli R.L., Khan N., Wang Z., Boyce L., Korenstein D. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;(360):k793. doi:10.1136/bmj.k793.

22. Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P., Lamine F., Maillard M., Fraga M., Shabafrouz K., Ribí C., Cairolí A., Guex-Crosier Y., Kuntzer T., Michielin O., Peters S., Coukos G., Spertini F., Thompson J.A., Obeid M. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563-580. doi:10.1038/s41571-019-0218-0.