

Для цитирования: *Измайлов А.А., Рахимов Р.Р., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Гилязова И.Р., Забелин В.М., Измайлов А.А.* Резистентность к ингибиторам контрольных точек иммунитета в лечении метастатического рака почки. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 109–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-109-117

For citation: *Izmailov A.A., Rakhimov R.R., Sultanbayev A.V., Menshikov K.V., Gilyazova I.R., Zabelin V.M., Izmailov A.A.* Resistance to immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic renal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 109–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-109-117

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНГИБИТОРАМ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

А.А. Измайлов¹, Р.Р. Рахимов¹, А.В. Султанбаев¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, И.Р. Гилязова^{2,3}, В.М. Забелин⁴, А.А. Измайлов⁵

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер»

Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа, Россия¹

Россия, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 73/1. E-mail: izmailov75@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия²

Россия, 450077, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 47²

ФГБНУ Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра

Российской академии наук, г. Уфа, Россия³

Россия, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71³

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия⁴

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1⁴

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,

г. Москва, Россия⁵

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3⁵

Аннотация

В последние 5 лет ингибиторы контрольных точек (ИКК), включая блокаторы анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1, изменили подходы к лекарственной терапии метастатического рака почки. Тем не менее у большого числа больных с распространенным раком почки развивается резистентность к иммунотерапии. В данной статье отражены причины, которые приводят к первичной и приобретенной резистентности к ИКК иммунитета при лечении метастатического рака почки. **Цель исследования** – изучить механизмы появления резистентности к ингибиторам контрольных точек при лечении метастатического рака почки. **Материал и методы.** Произведен поиск публикаций в системе Pubmed с 2010 по 2023 г. Найдено 286 статей, 59 из них использованы для написания обзора. **Результаты.** Существует много факторов, способствующих первичной или приобретенной резистентности к иммуноонкологическим препаратам, включая факторы, свойственные пациенту, факторы, связанные с опухолевой клеткой, факторы, присущие опухолевому микроокружению. **Заключение.** В рамках клинических исследований изучаются инновационные подходы к преодолению резистентности к моноклональным антителам. С появлением новых данных становятся более понятными клеточный состав и роль микроокружения опухоли в появлении резистентности к иммунотерапии. Появляются новые биомаркеры, которые могут выявить наилучших кандидатов для иммунотерапии метастатического рака почки. Однако они требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак почки, резистентность, ингибиторы контрольных точек.

RESISTANCE TO IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN THE TREATMENT OF METASTATIC RENAL CANCER

A.A. Izmailov¹, R.R. Rakhimov¹, A.V. Sultanbayev¹, K.V. Menshikov^{1,2},
I.R. Gilyazova^{2,3}, V.M. Zabelin⁴, A.A. Izmailov⁵

Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan,
Ufa, Russia¹

73/1, Oktyabrya Ave., 450054, Ufa, Russia. E-mail: izmailov75@mail.ru¹

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Ufa, Russia²

47, Zaki Validi St., 450077, Ufa, Russia²

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
Ufa, Russia³

71, Octobrya Ave., 450054, Ufa, Russia³

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia,
Moscow, Russia⁴

1, Ostrovityanova St., 117997, Moscow, Russia⁴

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia⁵

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia⁵

Abstract

Over the past 5 years, checkpoint inhibitors including anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1 blockers have changed approaches to therapy of metastatic renal cell cancer. However, more than 55 % of patients with advanced kidney cancer remain resistant to immunotherapy. This paper reflects the causes that lead to primary and acquired resistance to immune checkpoint inhibitors during the treatment of metastatic renal cell cancer. **The purpose of the study** was to elucidate the mechanisms underlying resistance to checkpoint inhibitors during the treatment of metastatic kidney cancer. **Material and Methods.** A literature search was conducted using Pubmed database in the time interval between 2010 and 2023. We identified 286 publications of which 59 were relevant for our review. **Results.** There are many factors that contribute to primary or acquired resistance to immunotherapy, including factors associated with the tumor cell as well as tumor microenvironment factors. **Conclusion.** Many innovative approaches to overcoming resistance to monoclonal antibodies are being investigated in clinical trials. In connection with the advent of new methods, the cellular composition of the tumor microenvironment and its role in the emergence of tumor resistance to immunotherapy are becoming increasingly clear. New biomarkers are emerging to help identify the best candidates for immunotherapy in metastatic kidney cancer. However, they require further study.

Key words: kidney cancer, resistance, checkpoint inhibitors.

Введение

Рак почки (РП) находится на 10-м месте в структуре смертности в РФ. У лиц мужского пола РП встречается чаще, чем у женщин. Средний возраст пациентов с впервые установленным диагнозом составляет 62,8 года [1]. В последнее время в изучении биологии и лечении РП достигнут значительный прогресс – найдены гистологические подтипы, характеризующиеся разными генетическими и молекулярными изменениями, а также открыты различные пути канцерогенеза рака почки. Согласно международной гистологической классификации опухолей почки от 2016 г., существуют 13 подтипов почечно-клеточного рака (ПКР). Из них светлоклеточный рак почки является наиболее распространенным гистологическим подтипом. Он встречается в 70–75 % случаев рака почки.

До 2000-х гг. терапевтические возможности лечения метастатического рака почки (МРП) были ограничены. Лечение проводилось высокими дозами цитокинов интерлейкина-2 и интерферона. Почти у 10 % пациентов, получавших

интерлейкин-2, был достигнут полный ответ, но профиль безопасности часто ограничен из-за сердечных и респираторных нежелательных явлений. Более глубокое понимание биологии РП привело к появлению новых терапевтических возможностей. Для лечения метастатического ПКР стали использоваться ингибиторы рецептора тирозинкиназы и фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-ТКИ) [2]. Сунитиниб и пазопаниб стали стандартом лечения МРП в первой линии.

В последние годы появились ингибиторы контрольных точек (ИКК) иммунитета PD-1 или лиганда PD-L1, используемые в виде монотерапии или в комбинации с антицитокиновым Т-лимфоцитарно-ассоциированным белком 4 (CTLA-4) или таргетным препаратом [3]. За последние 5 лет опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований, в которых использовалась комбинация ИКК и ингибиторов тирозинкиназы [4]. Например, ниволумаб и кабозантиниб, пембролизумаб и акситиниб, пембролизумаб и ленватиниб, авелумаб и акситиниб.

Данные режимы терапии применяются в рутинной клинической практике [5].

С учетом растущих клинических возможностей возникает вопрос о терапевтических последовательностях, которым необходимо следовать. Требуется прогностические биомаркеры для персонализированного подбора терапии метастатического рака почки и построения индивидуальной последовательности лечения данного заболевания [6]. Мутационная нагрузка опухоли и экспрессия PD-L1 не позволили выявить группу больных с ответом на терапию с применением ИКК [7]. За последние 5 лет резко изменился прогноз лечения больных МРП за счет увеличения сроков выживаемости без прогрессирования; увеличения общей частоты ответов до 42 % при комбинации ниволумаба и ипилимумаба, до 55 % – при сочетании пембролизумаба с акситинибом при не подвергавшемся лечению метастатическом светлоклеточном раке почки и до 25 % – при применении ниволумаба во второй линии [8]. Однако значительное число пациентов не реагируют на проводимое лечение, что может быть связано с первичной резистентностью опухоли к ингибиторам контрольных точек иммунитета. Существует много факторов, способствующих первичной или приобретенной резистентности к иммуноонкологическим препаратам, включая факторы, свойственные пациенту, факторы, связанные с опухолевой клеткой, факторы, присущие опухолевому микроокружению [9].

Пол больного можно отнести к внутренним факторам. Несколько исследований проведено по изучению диморфизма иммунного ответа, связанного с полом. F. Conforti et al. опубликовали метаанализ, который включал данные об 11 351 пациенте с метастатическим раком, в основном с меланомой и немелкоклеточным раком легкого. Авторы обнаружили значительную разницу в показателях общей выживаемости между мужчинами и женщинами ($p=0,0019$). У мужчин зарегистрирована большая общая выживаемость. В рандомизированное клиническое исследование Checkmate 025 было включено почти 900 пациентов с МРП, которые получали ниволумаб или эверолимус во второй или последующей линии. Коэффициент риска смерти был ниже у мужчин – 0,7 (0,5–0,9) – по сравнению с женщинами – 0,84 (0,57–1,24) [10]. Существуют несколько гипотез, которые помогут объяснить это различие. Во-первых, воздействие мутагенных факторов, таких как табачный дым или ультрафиолетовое излучение без солнцезащитных мер, чаще встречается у мужчин, чем у женщин [11]. Такое поведение приводит к увеличению мутационной нагрузки опухоли у мужчин. Во-вторых, в результате нескольких исследований на животных была выявлена роль эстрогена в модуляции оси PD-1/PD-L1. M.J. Polanczyk et al. [12, 13] продемонстрировали, что эстроген оказывает влияние на антигенпрезентирующие клетки и регуляторные Т-клетки CD4+ CD25+ Foxp3+. Эстроген может

усилить экспрессию FoxP3 и регуляторную активность Т-клеток CD4+ CD25+ Foxp3+ через рецептор альфа эстрогена. Эстроген также может модулировать экспрессию PD-1 на дендритных клетках, макрофагах и Т-клеток CD4+ CD25+ Foxp3+. Эти выводы нуждаются в более глубоком изучении, и эффективность ИКК у мужчин должна быть подтверждена в дальнейших проспективных исследованиях.

D. Chowell et al. [14, 15] продемонстрировали, что функциональное разнообразие генов человеческого лейкоцитарного антигена класса I (HLA-I) лежит в основе иммунного контроля злокачественных новообразований. Они выдвинули гипотезу, что генотип HLA-I с двумя аллелями с более расходящимися последовательностями позволяет представить больше иммуопептидомов, что может повлиять на результат лечения ИКК. Пациенты с более дивергентными аллелями могут представлять больший набор пептидов для распознавания Т-клетками, чем пациенты с менее дивергентными аллелями HLA-I. Авторы оценили эволюционную дивергенцию герминального HLA-I путем количественного определения расхождения физико-химических последовательностей между аллелями HLA-I генотипа каждого пациента и пришли к выводу, что высокая эволюционная дивергенция HLA-I связана с лучшим ответом на ингибиторы контрольных точек у больных с меланомой, получавших анти-CTLA-4 или анти-PD-(L)1 терапию, и у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших анти-PD-1 препараты. Медиана общей выживаемости у пациентов с меланомой с низкой эволюционной дивергенцией HLA-I была почти 8 мес, медиана общей выживаемости с высокой эволюционной дивергенцией HLA-I – почти 20 мес. Среднее значение эволюционного расхождения HLA-I также коррелировало с количеством ответов по данным компьютерной томографии, составляя 57 % при низкой эволюционной дивергенции HLA-I и 64 % – при высокой. Сопоставимые результаты наблюдались у больных с немелкоклеточным раком легкого.

Долгое время считалось, что саркопения является негативным прогностическим маркером при иммунотерапии [16–18]. В ретроспективном многоцентровом исследовании в реальной клинической практике была проанализирована 1 000 пациентов, из них у 65 % был немелкоклеточный рак легких, у 19 % – меланома, у 15 % – метастатический светлоклеточный рак почки [19]. Все больные получали ингибиторы контрольных точек, медиана наблюдения составила 20,3 мес. При анализе срезов компьютерной томографии на уровне третьего поясничного позвонка для оценки плотности скелетных мышц и расчета индекса скелетных мышц авторы пришли к выводу, что пациенты с низким индексом плотности скелетных мышц имели значительно меньшую общую выживаемость. Комплексный анализ подтвердил,

что индекс скелетных мышц является независимым предиктором общей выживаемости. Связи между индексом скелетных мышц и клиническим ответом не выявлено, поэтому саркопения не может быть предиктором ответа на лечение ИКК.

Установлено, что микробиота кишечника значительно влияет на ответ лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета у мышей и у людей с эпителиальными опухолями. В. Routy et al. [20] при изучении метагеномики образцов кала пациентов с раком легких и почек выявили положительную корреляцию между обилием *Akkermansia muciniphila* и ответом на терапию анти-PD-1 ингибиторами у мышей. Трансплантация микробиоты кишечника от пациентов, которые ответили на терапию ИКК, улучшила эффективность иммуноонкологических препаратов у мышей, лишенных микробов, или мышей, получавших антибиотики. Однако трансплантация микробиоты кишечника от пациентов, не ответивших на лечение ИКК, не привела к тому же результату. Тем не менее пероральное введение *Akkermansia muciniphila* повысило чувствительность к иммуноонкологическим препаратам после трансплантации микробиоты кишечника у пациентов, которые ранее не ответили на лечение. Трансплантация микробиоты кишечника от пациентов с ответом на ИКК вызвала накопление Т-клеток CXCR3+ CD4+ в микроокружении опухоли и повысила регуляцию PD-L1 в Т-клетках селезенки. В итоге найдена причинно-следственная связь между противоопухолевой эффективностью блокады PD-1 и доминированием различных видов комменсалов [20].

Применение антибиотиков является основной причиной дисбактериоза, приводит к нарушению регуляции важных комменсальных бактерий. А. Elkrif et al. обобщили имеющиеся в настоящее время доказательства, касающиеся влияния антибиотиков у онкологических больных, получающих ингибиторы контрольных точек иммунитета [21]. В 2018 г. В. Routy et al. [22] изучали пациентов с немелкоклеточным раком легкого, почечно-клеточным раком и уротелиальной карциномой. Они показали, что применение антибиотиков связано со снижением общей выживаемости при однофакторном и многофакторном анализе. Это наблюдение при раке почки подтверждено в трех ретроспективных исследованиях, в которых продемонстрировано негативное влияние антибиотиков со значительным снижением медианы без прогрессирования до 5,5, 1,9 и 2,7 мес соответственно. Также показано значительное снижение медианы общей выживаемости [23–25]. Следовательно, применение антибиотиков может быть независимым прогностическим фактором.

Кортикостероиды широко применяются при симптоматическом лечении онкологических больных. Известно, что назначение стероидов с эквивалентной дозой преднизолона ≥ 10 мг в день вызывает иммуносупрессию, ослабляя активацию

Т-клеток, блокируя экспансию Th1, экспансию макрофагов M2 и изменяя микробиоту [26]. К.С. Arbour et al. сообщили о влиянии глюкокортикостероидов на эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [27]. В этом многоцентровом ретроспективном анализе применение глюкокортикостероидов в дозе ≥ 10 мг в день было связано с меньшей общей частотой объективных ответов (7 vs 18 %), меньшей медианой выживаемости без прогрессирования и медианой общей выживаемости. G. Fusà et al. [28] изучали модуляцию иммунных клеток периферической крови при раннем применении кортикостероидов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших ИКК. Не обнаружено различий между пациентами, которые принимали и не принимали глюкокортикостероиды при лечении иммуноонкологическими препаратами. Однако применение кортикостероидов в течение первого месяца лечения было связано с низкой медианой выживаемости без прогрессирования и медианой общей выживаемости. Насколько нам известно, этот вопрос специально не изучался у пациентов с метастатическим раком почки.

Недостаточная антигенность опухоли является другой причиной резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунитета. Это связано с недостаточным распознаванием Т-клетками опухоли из-за отсутствия опухолевых неоантигенов [29]. Данный факт подтверждается положительной корреляцией между мутационной нагрузкой опухоли и ответом на ИКК [30].

При МРП не наблюдалось положительной корреляции между мутационной нагрузкой опухоли и ответом на ингибиторы контрольных точек. На небольшой когорте из 34 пациентов показано, что ни мутационная нагрузка опухоли, ни экспрессия PD-L1 не коррелировали с исходом заболевания или ответом на иммуноонкологические препараты [31]. Светлоклеточный рак почки содержит самую высокую частоту инсерций и делеций (инделей) ДНК, приводящих к одному из самых высоких потенциалов неоантигенности, что может быть веским аргументом для объяснения высокой частоты ответов на ИКК при метастатическом светлоклеточном раке почки [32]. В двух когортах больных метастатическим светлоклеточным раком почки, получавших анти-PD-1 терапию, наблюдалось большое количество сдвигов рамки считывания, что коррелировало с более высокой медианой общей выживаемости [33].

Эффективный ответ Т-клеток против опухолевого антигена зависит от активации интерферона- γ в микроокружении. В результате трансдусер Янус-киназы (JAK) и активатор транскрипции активируются, что приводит к экспрессии PD-L1 посредством активации регуляторного фактора интерферона-1 (IRF1). Эта экспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых клеток негативно влияет

на противоопухолевый Т-клеточный иммунитет. Генетический дефицит в сигнальных путях интерферона- γ связан с неэффективностью ИКК [34]. Следует отметить, что γ -интерферон усиливает передачу сигналов презентации антигена главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I класса. Путь γ -интерферона также обеспечивает вовлечение иммунных клеток и оказывает прямое антипролиферативное и проапоптотическое действие на опухолевые клетки [35]. Выявлена резистентность, связанная с мутациями потери функции в генах, кодирующих JAK1 или JAK2, ассоциированные с рецептором интерферона. Мутации, приводящие к синтезу укороченных белков JAK1 и JAK2, вызывали отсутствие ответа на γ -интерферон и оказывали антипролиферативное действие на раковые клетки [36].

Недавно идентифицировано несколько сигнальных путей в качестве потенциальных механизмов устойчивости к ингибиторам контрольных точек. Путь Wnt/ β -катенина участвует во многих биологических процессах – от развития гемопоэтических стволовых клеток, эмбриогенеза и дифференцировки клеток до иммунной регуляции [37]. S. Spranger et al. впервые продемонстрировали корреляцию между активацией сигнального пути Wnt/ β -катенина и отсутствием экспрессии сигнатур генов Т-клеток при метастатической меланоме человека. Авторы также показали, что гиперэкспрессия Wnt/ β -катенина ассоциирована с отсутствием Т-клеток и резистентностью к терапии моноклональными антителами против PD(L)-1 и CTLA-4. Это наблюдение подтверждено при других типах опухолей, включая рак яичников, карциному органов головы и шеи и уротелиальную карциному [38–40].

Путь митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) приводит к выработке VEGF, IL-6, IL-8 и IL-10 и оказывает ингибирующее действие на привлечение Т-клеток. Путь МАРК также отвечает за негативную регуляцию антигена экспрессии главного комплекса гистосовместимости и сниженную чувствительность к антипролиферативным эффектам интерферона- γ и фактора некроза опухоли [34, 41].

Циклинзависимые киназы 4 и 6 (CDK4/6) и их кофакторы циклины D-типа способствуют продвижению клеточного цикла от G1 к S фазе. За последние несколько лет в 4 исследованиях подчеркнуто влияние ингибирования CDK4/6 на иммунный ответ. Показано, что ингибитор CDK4/6 абемациклиб в комбинации с моноклональным антителом анти-PD-L1 обладает большей эффективностью на моделях рака молочной железы у мышей, чем любой из препаратов по отдельности [42, 43].

Потеря молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов может происходить с помощью множества генетических и эпигенетических механизмов [44], что приводит к нераспознаванию опухолевых клеток цитотоксическими

Т-лимфоцитами и дальнейшему «иммунному побегу». Нонсенс-мутация в гене, кодирующем B2M, приводит к потере поверхностной экспрессии ГКГС класса I. В итоге зафиксировано отсутствие ответа на лечение ИКК у пациентов с меланомой [36]. M. Sade-Feldman et al. также продемонстрировали, что потеря гетерозиготности в локусе B2M коррелировала с более низкой медианой общей выживаемости у пациентов с меланомой, получавших ИКК [45].

Почечно-клеточный рак – злокачественное новообразование, наиболее обогащенное Т-клетками по сравнению с другими типами опухолей. Высокая плотность CD8+ лимфоцитов в опухоли связана с плохим прогнозом [46, 47]. CD8 при раке почки в основном истощаются из-за совместной экспрессии PD-1 и гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3) [48].

В рандомизированном исследовании III фазы JAVELIN RENAL 101 сравнивались комбинация авелумаба (анти-PD-L1) с акситинибом и сунитиниб, при этом было показано, что высокая инфильтрация CD8 связана с меньшей медианой выживаемости без прогрессирования у пациентов, получавших сунитиниб, но не у больных, получавших комбинацию авелумаба с акситинибом. Однако в клиническом исследовании NIVOREN-GETUG AFU 26 высокая инфильтрация CD8 была связана с худшей медианой выживаемости без прогрессирования у пациентов, получавших ниволумаб. M.H. Voss et al. не обнаружили связи между плотностью CD8 и клинической пользой у больных метастатическим светлоклеточным раком почки, принимавших ИКК [38]. Анализ иммунной инфильтрации при почечно-клеточном раке из атласа генома рака показал более высокую долю регуляторных Т-клеток у пациентов с худшим исходом.

M.H. Voss et al. сообщили о корреляции количества противовоспалительных макрофагов M2 (CD163+) с длительным клиническим эффектом от терапии анти-PD-1. Эта ассоциация не обнаружена у пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы [33]. Во вспомогательной когорте клинического исследования NIVOREN больные, получавшие ниволумаб, с CD163 (макрофаги M2) с более высокой плотностью на границе инвазии, имели наибольший период без прогрессирования.

Проведенный анализ транскриптомных данных образцов опухоли с помощью подсчета популяций клеток микроокружения показывает более высокий уровень генов, связанных с В-клетками, в опухоли больных, которые ответили на лечение иммуноонкологическими препаратами при меланоме и светлоклеточном раке почки [49]. Пациенты с саркомой, экспрессирующие высокий уровень сигнатуры плазматических клеток, демонстрируют лучший прогноз при лечении анти-PD-1 [50].

Почечно-клеточный рак является одной из гиперваскулярных опухолей, который состоит

из дезорганизованных сосудов. Таким образом, потребление питательных веществ и кислорода является недостаточным, что приводит к гипоксии и снижению рН. Оба эти фактора способствуют прогрессированию опухоли [51]. Гипоксия индуцирует повышенную регуляцию различных генов, участвующих в метаболизме глюкозы, клеточный ангиогенез, клеточную пролиферацию и инфильтрацию клеток-супрессоров миелоидного происхождения, приводящих к ингибированию CD3+ Т-клеток и цитотоксических функций CD8+ Т-клеток [10, 52]. Следовательно, вызванное гипоксией высвобождение факторов 1a и 2a (HIF-1a и HIF-2a) индуцирует повышенную экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках [53, 54]. Высокий уровень HIF-1 и HIF-2 способствует образованию VEGF, который действует как путь иммунного побега через увеличение экспрессии иммунных контрольных точек CTLA4, TIM3, LAG3 на Т-клетках и PD-L1 на дендритных клетках [55].

Белок полибромо-1 (PBRM-1) является основным компонентом полибром-ассоциированной формы BAF комплекса хроматина SWI/SNF. Показано, что инактивация PBRM1 повышает чувствительность клеток меланомы мыши к активации Т-клеток [56]. Мутации в гене *PBRM1* встречаются у 40 % пациентов со светлоклеточным раком почки [57]. Мутация с потерей функции в гене *PBRM1* была связана с лучшим прогнозом у 35 пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки, получавших моноклональные антитела против PD-1. Потеря функции *PBRM1* чаще встречалась в опухолях у пациентов, имеющих благоприятный прогноз. Это было подтверждено в независимой валидационной когорте [58] и в анализе архивных образцов опухолевой ткани 382 пациентов, включенных в клиническое исследование Checkmate 025 III фазы. Мутации гена *PBRM1* коррелировали с большим периодом без прогрессирования и медианой общей выживаемости

у пациентов, получавших ниволумаб [59]. По результатам определения статуса белка PBRM1 у 324 пациентов, получавших ниволумаб в рамках клинического исследования NIVOREN II фазы, показано, что большая одногодичная общая выживаемость наблюдалась при потере PBRM1 – 83,7 vs 74 %. По данным клинического исследования CheckMate-010 II фазы, клетки CD8+PD-1+TIM3-LAG-3 в опухоли ассоциированы с высоким уровнем активации Т-клеток, более длительной медианой выживаемости без прогрессирования и более высокой частотой объективных ответов у пациентов, получавших ниволумаб.

Закключение

Прогноз у пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки значительно улучшился за последние несколько лет. Впечатляющие показатели ответа, включая полный ответ, наблюдаются при использовании ингибиторов контрольных точек, применяемых либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с другими моноклональными антителами или ингибиторами тирозинкиназы. Однако не все пациенты поддаются лечению, что отражает первичную резистентность, а длительность ответа на лечение остается малой. Механизмы резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунитета многообразны, включая факторы, свойственные пациенту, факторы, присущие опухолевой клетке, факторы, связанные с микроокружением опухоли. В рамках клинических исследований изучаются инновационные подходы к преодолению резистентности к моноклональным антителам. С появлением новых данных становятся более понятными клеточный состав и роль микроокружения опухоли в появлении резистентности к иммунотерапии. Появляются новые биомаркеры, которые помогут выявить лучших кандидатов для иммунотерапии метастатического рака почки. Однако они требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
2. Тимофеев И.В. Ниволумаб: 5 лет со дня международной регистрации иммунотерапии метастатического рака почки. Злокачественные опухоли. 2020; 10(4): 21–9. [*Timofeev I.V. Nivolumab: 5 years from the day of international registration of immunotherapy of metastatic kidney cancer. Malignant Tumours. 2020; 10(4): 21–9. (in Russian)*]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-21-29.
3. Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А., Герштейн Е.С., Кадагидзе З.Г., Матвеев В.Б. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. Онкоурология. 2018; 14(2): 54–67. [*Kushlinskii N.E., Fridman M.V., Morozov A.A., Gershtein E.S., Kadagidze Z.G., Matveev V.B. Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. Cancer Urology. 2018; 14(2): 54–67. (in Russian)*]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67.
4. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Ольшанская А.С. Изменение позиций иммунотерапии при распространенном раке почки: ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в 1-й линии лечения. Онкоурология. 2019; 15(1): 125–30. [*Matveev V.B., Volkova M.I., Olshanskaya A.S. Changing paradigm of immuno-oncology in advanced kidney cancer: nivolumab and ipilimumab combination in the first line therapy. Cancer Urology. 2019; 15(1): 125–30. (in Russian)*]. doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-125-130.

5. Саяпина М.С., Савёлов Н.А., Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Носов Д.А. Потенциальные биомаркеры эффективности терапии ниволумабом при метастатическом почечно-клеточном раке. Онкоурология. 2018; 14(1): 16–27. [*Sayapina M.S., Savolov N.A., Lyubimova N.V., Timofeev Yu.S., Nosov D.A. Potential biomarkers for nivolumab therapy of metastatic renal cell carcinoma. Cancer Urology. 2018; 14(1): 16–27. (in Russian)*]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-1-16-27>.
6. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tsykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellan D., Choueiri T.K., Gurney H., Donkov F., Bono P., Wagstaff J., Gaudel T.C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F.A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J.S., Xu L.A., Waxman I.M., Sharma P.; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1803–13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
7. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F., Arén Frontera O., Hammers H.J., Carducci M.A., Salman P., Escudier B., Beuselinck B., Amin A., Porta C., George S., Neiman V., Bracarda S., Tsykodi S.S., Barthélémy P., Leibowitz-Amir R., Plimack E.R., Oosting S.F., Redman B., Melichar B., Powles T., Nathan P., Oudard S., Pook D., Choueiri T.K., Donkov F., Grimm M.O., Gurney H., Heng D.Y.C., Kollmannsberger C.K., Harrison M.R., Tomita Y., Duran I., Grünwald V., McHenry M.B., Mekan S., Tannir N.M.; CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, con-

- trolled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): 1370–85. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30413-9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019; Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(6). Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(11).
8. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R., Hawkins R., Nosov D., Pouliot F., Alekseev B., Soulières D., Melichar B., Vynnychenko I., Kryzhanivska A., Bondarenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., Szczylik C., Markus M., McDermott R.S., Bedke J., Tartas S., Chang Y.H., Tamada S., Shou Q., Perini R.F., Chen M., Atkins M.B., Powles T.; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(12): 1116–27. doi: 10.1056/NEJMoa1816714.
9. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M.T., Venugopal B., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J.L., Vasiliev A., Miller W.H., Gurney H., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M.B., Bedke J., Alekseev B., Wang J., Mariani M., Robbins P.B., Chudnovsky A., Fowst C., Hariharan S., Huang B., di Pietro A., Choueiri T.K. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(12): 1103–15. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.
10. Khan K.A., Kerbel R.S. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(5): 310–24. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.9.
11. Conforti F., Pala L., Bagnardi V., De Pas T., Martinetti M., Viale G., Gelber R.D., Goldhirsch A. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018; 19(6): 737–46. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30261-4.
12. Polanczyk M.J., Hopke C., Vandembark A.A., Offner H. Estrogen-mediated immunomodulation involves reduced activation of effector T cells, potentiation of Treg cells, and enhanced expression of the PD-1 costimulatory pathway. *J Neurosci Res.* 2006; 84(2): 370–8. doi: 10.1002/jnr.20881.
13. Polanczyk M.J., Hopke C., Vandembark A.A., Offner H. Treg suppressive activity involves estrogen-dependent expression of programmed death-1 (PD-1). *Int Immunol.* 2007; 19(3): 337–43. doi: 10.1093/intimm/dx1151.
14. Chowell D., Krishna C., Pierini F., Makarov V., Rizvi N.A., Kuo F., Morris L.G.T., Riaz N., Lenz T.L., Chan T.A. Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy. *Nat Med.* 2019; 25(11): 1715–20. doi: 10.1038/s41591-019-0639-4.
15. Chowell D., Morris L.G.T., Grigg C.M., Weber J.K., Samstein R.M., Makarov V., Kuo F., Kendall S.M., Requena D., Riaz N., Greenbaum B., Carroll J., Garon E., Hyman D.M., Zehir A., Solit D., Berger M., Zhou R., Rizvi N.A., Chan T.A. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science.* 2018; 359(6375): 582–7. doi: 10.1126/science.aao4572.
16. Jouinot A., Vazeille C., Goldwasser F. Resting energy metabolism and anticancer treatments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018; 21(3): 145–51. doi: 10.1097/MCO.0000000000000457.
17. Soldati L., Di Renzo L., Jirillo E., Ascierio P.A., Marincola F.M., De Lorenzo A. The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 75. doi: 10.1186/s12967-018-1448-0.
18. Schmid D., Leitmann M.F. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2014; 25(7): 1293–311. doi: 10.1093/annonc/mdl012.
19. Cortellini A., Bozzetti F., Palumbo P., Brocco D., Di Marino P., Tinari N., De Tursi M., Agostinelli V., Patruno L., Valdesi C., Mereu M., Verna L., Lanfuiti Baldi P., Venditti O., Cannita K., Masciocchi C., Barile A., McQuade J.L., Ficarella C., Porzio G. Weighing the role of skeletal muscle mass and muscle density in cancer patients receiving PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors: a multicenter real-life study. *Sci Rep.* 2020; 10: 1456. doi: 10.1038/s41598-020-58498-2.
20. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillère R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flamant C., Poirier-Colame V., Opolon P., Klein C., Iribarren K., Mondragón L., Jacquelinot N., Qu B., Ferrere G., Clémenson C., Mezquita L., Masip J.R., Naltet C., Brosseau S., Kaderbhai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Ryffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deusch E., Loriot Y., Ghiringhelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M.D., Eggermont A., Raouf D., Albiges L., Kroemer G., Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018; 359(6371): 91–7. doi: 10.1126/science.aan3706.
21. Elkrief A., Derosa L., Kroemer G., Zitvogel L., Routy B. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1572–9. doi: 10.1093/annonc/mdz206.
22. Routy B., Gopalakrishnan V., Daillère R., Zitvogel L., Wargo J.A., Kroemer G. The gut microbiota influences anticancer immunosurveillance and general health. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(6): 382–96. doi: 10.1038/s41571-018-0006-2.
23. Derosa L., Hellmann M.D., Spaziano M., Halpenny D., Fidelle M., Rizvi H., Long N., Plodkowski A.J., Arbour K.C., Chaff J.E., Rouche J.A., Zitvogel L., Zalcman G., Albiges L., Escudier B., Routy B. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(6): 1437–44. doi: 10.1093/annonc/ndy103.
24. Sanmamed M.F., Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. *Cell.* 2018; 175(2): 313–26. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.035. Erratum in: *Cell.* 2019; 176(3): 677.
25. Tinsley N., Zhou C., Tan G., Rack S., Lorigan P., Blackhall F., Krebs M., Carter L., Thistlethwaite F., Graham D., Cook N. Cumulative Antibiotic Use Significantly Decreases Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist.* 2020; 25(1): 55–63. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0160.
26. Mahata B., Zhang X., Kolodziejczyk A.A., Proserpio V., Haim-Vilmovsky L., Taylor A.E., Hebenstreit D., Dingler F.A., Moignard V., Göttgens B., Arlt W., McKenzie A.N., Teichmann S.A. Single-cell RNA sequencing reveals T helper cells synthesizing steroids de novo to contribute to immune homeostasis. *Cell Rep.* 2014; 7(4): 1130–42. doi: 10.1016/j.celrep.2014.04.011.
27. Arbour K.C., Mezquita L., Long N., Rizvi H., Auclin E., Ni A., Martínez-Bernal G., Ferrara R., Lai W.V., Hendriks L.E.L., Sabari J.K., Caramella C., Plodkowski A.J., Halpenny D., Chaff J.E., Planchard D., Riely G.J., Besse B., Hellmann M.D. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(28): 2872–8. doi: 10.1200/JCO.2018.79.0006.
28. Fucà G., Galli G., Poggi M., Lo Russo G., Proto C., Imbimbo M., Ferrara R., Zilembo N., Ganzinelli M., Sica A., Torri V., Colombo M.P., Vernieri C., Balsari A., de Braud F., Garassino M.C., Signorelli D. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2019; 4(1). doi: 10.1136/esmoopen-2018-000457.
29. Gubin M.M., Zhang X., Schuster H., Caron E., Ward J.P., Noguichi T., Ivanova Y., Hundal J., Arthur C.D., Krebber W.J., Mulder G.E., Toebes M., Vesely M.D., Lam S.S., Korman A.J., Allison J.P., Freeman G.J., Sharpe A.H., Pearce E.L., Schumacher T.N., Aebbersold R., Rammensee H.G., Melief C.J., Mardis E.R., Gillanders W.E., Artyomov M.N., Schreiber R.D. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature.* 2014; 515(7528): 577–81. doi: 10.1038/nature13988.
30. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017; 377(25): 2500–1. doi: 10.1056/NEJMc1713444.
31. Labriola M.K., Zhu J., Gupta R.T., McCall S., Jackson J., Kong E.F., White J.R., Cerqueira G., Gerding K., Simmons J.K., George D., Zhang T. Characterization of tumor mutation burden, PD-L1 and DNA repair genes to assess relationship to immune checkpoint inhibitors response in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1). doi: 10.1136/jitc-2019-000319. Erratum in: *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1).
32. Turajlic S., Litchfield K., Xu H., Rosenthal W., McGranahan N., Reading J.L., Wong Y.N.S., Rowan A., Kanu N., Al Bakir M., Chambers T., Salgado R., Savas P., Loi S., Birkbak N.J., Sansregret L., Gore M., Larkin J., Quezada S.A., Swanton C. Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8): 1009–21. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30516-8.
33. Voss M.H., Novik J.B., Hellmann M.D., Ball M., Hakim A.A., Miao D., Margolis C., Horak C., Wind-Rotolo M., De Velasco G., Tannir N.M., Tamboli P., Appleman L.J., Rathmell K., Hsieh J.J., Allaf M., Choueiri T.K., VanAllen E., Snyder A., Motzer R.J. Correlation of degree of tumor immune infiltration and insertion-and-deletion (indel) burden with outcome on programmed death 1 (PD1) therapy in advanced renal cell cancer (RCC). *J Clin Oncol.* 2018; 36(15s): 4518. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4518.
34. Kalbasi A., Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(1): 25–39. doi: 10.1038/s41577-019-0218-4.
35. Platanius L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5(5): 375–86. doi: 10.1038/nri1604.
36. Zaretsky J.M., Garcia-Diaz A., Shin D.S., Escuin-Ordinas H., Hugo W., Hu-Lieskovan S., Torrejon D.Y., Abril-Rodriguez G., Sandoval S., Barthly L., Saco J., Homet Moreno B., Mezzadra R., Chmielowski B., Ruchalski K., Shintaku I.P., Sanchez P.J., Puig-Saus C., Cherry G., Seja E., Kong X., Pang J., Berent-Maoz B., Comin-Anduix B., Graeber T.G., Tumeo P.C., Schumacher T.N., Lo R.S., Ribas A. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2016; 375: 819–29. doi: 10.1056/NEJMoa1604958.
37. Spranger S., Bao R., Gajewski T.F. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature.* 2015; 523(7559): 231–5. doi: 10.1038/nature14404.
38. Sweis R.F., Spranger S., Bao R., Paner G.P., Stadler W.M., Steinberg G., Gajewski T.F. Molecular Drivers of the Non-T-cell-Inflamed

Tumor Microenvironment in Urothelial Bladder Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2016; 4(7): 563–8. doi: 10.1158/2326-6066.CCR-15-0274.

39. *Seiwert T.Y., Zuo Z., Keck M.K., Khattri A., Pedamallu C.S., Stricker T., Brown C., Pugh T.J., Stojanov P., Cho J., Lawrence M.S., Getz G., Brägelmann J., DeBoer R., Weichselbaum R.R., Langerman A., Portugal L., Blair E., Stenson K., Lingen M.W., Cohen E.E., Vokes E.E., White K.P., Hammerman P.S.* Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(3): 632–41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3310.

40. *Jiménez-Sánchez A., Memon D., Pourpe S., Veeraraghavan H., Li Y., Vargas H.A., Gill M.B., Park K.J., Zivanovic O., Konner J., Ricca J., Zamarin D., Walther T., Aghajanian C., Wolchok J.D., Sala E., Merg-houb T., Snyder A., Miller M.L.* Heterogeneous Tumor-Immune Microenvironments among Differentially Growing Metastases in an Ovarian Cancer Patient. *Cell.* 2017; 170(5): 927–38. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.025.

41. *Boni A., Cogdill A.P., Dang P., Udayakumar D., Njauw C.N., Sloss C.M., Ferrone C.R., Flaherty K.T., Lawrence D.P., Fisher D.E., Tsao H., Wargo J.A.* Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. *Cancer Res.* 2010; 70(13): 5213–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0118.

42. *Goel S., DeCristo M.J., Watt A.C., BrinJones H., Sceneay J., Li B.B., Khan N., Ubellacker J.M., Xie S., Metzger-Filho O., Hoog J., Ellis M.J., Ma C.X., Ramm S., Krop I.E., Winer E.P., Roberts T.M., Kim H.J., McAllister S.S., Zhao J.J.* CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature.* 2017; 548(7668): 471–5. doi: 10.1038/nature23465.

43. *Jerby-Arnon L., Shah P., Cuoco M.S., Rodman C., Su M.J., Melms J.C., Leeson R., Kanodia A., Mei S., Lin J.R., Wang S., Rabasha B., Liu D., Zhang G., Margolis C., Ashenberg O., Ott P.A., Buchbinder E.I., Haq R., Hodi F.S., Boland G.M., Sullivan R.J., Frederick D.T., Miao B., Moll T., Flaherty K.T., Herlyn M., Jenkins R.W., Thummalapalli R., Kowalczyk M.S., Cañadas I., Schilling B., Cartwright A.N.R., Luoma A.M., Malu S., Hwu P., Bernatchez C., Forger M.A., Barbie D.A., Shalek A.K., Tirosch I., Sorger P.K., Wucherpfennig K., Van Allen E.M., Schadendorf D., Johnson B.E., Rojtem A., Rozenblatt-Rosen O., Garraway L.A., Yoon C.H., Izar B., Regev A.* A Cancer Cell Program Promotes T Cell Exclusion and Resistance to Checkpoint Blockade. *Cell.* 2018; 175(4): 984–97. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.006.

44. *Wang X., Zhang H., Chen X.* Drug resistance and combating drug resistance in cancer. *Cancer Drug Resist.* 2019; 2(2): 141–60. doi: 10.20517/cdr.2019.10.

45. *Sade-Feldman M., Jiao Y.J., Chen J.H., Rooney M.S., Barzily-Rokni M., Eliane J.P., Bjorgaard S.L., Hammond M.R., Vitzthum H., Blackmon S.M., Frederick D.T., Hazar-Rethinam M., Nadres B.A., Van Seventer E.E., Shukla S.A., Yizhak K., Ray J.P., Rosebrock D., Livitz D., Adalsteinsson V., Getz G., Duncan L.M., Li B., Corcoran R.B., Lawrence D.P., Stemmer-Rachamimov A., Boland G.M., Landau D.A., Flaherty K.T., Sullivan R.J., Hacohen N.* Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 1136. doi: 10.1038/s41467-017-01062-w.

46. *Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J.* The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.

47. *Becht E., Giraldo N.A., Lacroix L., Buttard B., Elarouci N., Petitprez F., Selves J., Laurent-Puig P., Sautès-Fridman C., Fridman W.H., de Reyniès A.* Estimating the population abundance of tissue-infiltrating immune and stromal cell populations using gene expression. *Genome Biol.* 2016; 17(1): 218. doi: 10.1186/s13059-016-1070-5. Erratum in: *Genome Biol.* 2016; 17(1): 249.

48. *Giraldo N.A., Becht E., Pagès F., Skliris G., Verkarre V., Vano Y., Mejean A., Saint-Aubert N., Lacroix L., Natario I., Lupo A., Alfano M., Damotte D., Cazes A., Triebel F., Freeman G.J., Dieu-Nosjean M.C., Oudard S., Fridman W.H., Sautès-Fridman C.* Orchestration and Prognostic

Significance of Immune Checkpoints in the Microenvironment of Primary and Metastatic Renal Cell Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(13): 3031–40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2926.

49. *Helmkink B.A., Reddy S.M., Gao J., et al.* B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response. *Nature.* 2020; 577(7791): 549–55. doi: 10.1038/s41586-019-1922-8.

50. *Petitprez F., de Reyniès A., Keung E.Z., Chen T.W., Sun C.M., Calderaro J., Jeng Y.M., Hsiao L.P., Lacroix L., Bougouin A., Moreira M., Lacroix G., Natario I., Adam J., Lucchesi C., Laizet Y.H., Toulmonde M., Burgess M.A., Bolejack V., Reinke D., Wani K.M., Wang W.L., Lazar A.J., Roland C.L., Wargo J.A., Italiano A., Sautès-Fridman C., Tawbi H.A., Fridman W.H.* B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature.* 2020; 577(7791): 556–60. doi: 10.1038/s41586-019-1906-8.

51. *Stubbs M., McSheehy P.M., Griffiths J.R., Bashford C.L.* Causes and consequences of tumour acidity and implications for treatment. *Mol Med Today.* 2000; 6(1): 15–9. doi: 10.1016/s1357-4310(99)01615-9.

52. *Sormendi S., Wielockx B.* Hypoxia Pathway Proteins As Central Mediators of Metabolism in the Tumor Cells and Their Microenvironment. *Front Immunol.* 2018; 9: 40. doi: 10.3389/fimmu.2018.00040.

53. *García-Lora A., Algarra I., Garrido F.* MHC class I antigens, immune surveillance, and tumor immune escape. *J Cell Physiol.* 2003; 195(3): 346–55. doi: 10.1002/jcp.10290.

54. *Tatli Dogan H., Kiran M., Bilgin B., Kiliçarslan A., Sendur M.A.N., Yalçın B., Ardiçoğlu A., Atmaca A.F., Gumuskaya B.* Prognostic significance of the programmed death ligand 1 expression in clear cell renal cell carcinoma and correlation with the tumor microenvironment and hypoxia-inducible factor expression. *Diagn Pathol.* 2018; 13(1): 60. doi: 10.1186/s13000-018-0742-8.

55. *Zhang J., Shi Z., Xu X., Yu Z., Mi J.* The influence of microenvironment on tumor immunotherapy. *FEBS J.* 2019; 286(21): 4160–75. doi: 10.1111/febs.15028.

56. *Pan D., Kobayashi A., Jiang P., Ferrari de Andrade L., Tay R.E., Luoma A.M., Tsoucas D., Qiu X., Lim K., Rao P., Long H.W., Yuan G.C., Doench J., Brown M., Liu X.S., Wucherpfennig K.W.* A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing. *Science.* 2018; 359(6377): 770–5. doi: 10.1126/science.aao1710.

57. *Varela I., Tarpey P., Raine K., Huang D., Ong C.K., Stephens P., Davies H., Jones D., Lin M.L., Teague J., Bignell G., Butler A., Cho J., Dalglish G.L., Galappaththige D., Greenman C., Hardy C., Jia M., Latimer C., Lau K.W., Marshall J., McLaren S., Menzies A., Mudie L., Stebbings L., Largaespada D.A., Wessels L.F., Richard S., Kahnoski R.J., Anema J., Tuveson D.A., Perez-Mancera P.A., Mustonen V., Fischer A., Adams D.J., Rust A., Chan-on W., Subimer C., Dykema K., Furge K., Campbell P.J., Teh B.T., Stratton M.R., Futreal P.A.* Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature.* 2011; 469(7331): 539–42. doi: 10.1038/nature09639. Erratum in: *Nature.* 2012; 484(7392): 130.

58. *Miao D., Margolis C.A., Gao W., Voss M.H., Li W., Martini D.J., Norton C., Bossé D., Wankowicz S.M., Cullen D., Horak C., Wind-Rotolo M., Tracy A., Giannakis M., Hodi F.S., Drake C.G., Ball M.W., Allaf M.E., Snyder A., Hellmann M.D., Ho T., Motzer R.J., Signoretti S., Kaelin W.G., Choueiri T.K., van Allen E.M.* Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. *Science.* 2018; 359(6377): 801–6. doi: 10.1126/science.aan5951.

59. *Braun D.A., Ishii Y., Walsh A.M., Van Allen E.M., Wu C.J., Shukla S.A., Choueiri T.K.* Clinical Validation of PBRM1 Alterations as a Marker of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2019; 5(11): 1631–3. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3158.

Поступила/Received 07.04.2023
Одобрена после рецензирования/Revised 09.08.2023
Принята к публикации/Accepted 16.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Измайлов Адель Альбертович, доктор медицинских наук, главный врач, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0002-8461-9243.

Рахимов Радмир Радимович, кандидат медицинских наук, врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). E-mail: radmir-rr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2488-597X.

Султанбаев Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-0996-5995.

Меньшиков Константин Викторович, кандидат медицинских наук, врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-3734-27791.

Гилязова Ирина Ришатовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ФГБНУ Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0001-9499-5632.

Забелин Вадим Максимович, студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0000-8375-3953.

Измайлов Альберт Аделевич, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5836-0066.

ВКЛАД АВТОРОВ

Измайлов Адел Альбертович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Рахимов Радмир Радимович: постановка научно-клинической задачи, написание статьи.

Султанбаев Александр Валерьевич: написание статьи, анализ литературных данных.

Меньшиков Константин Викторович: анализ литературных данных.

Гилязова Ирина Ришатовна: разработка научной концепции работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Забелин Вадим Максимович: обзор литературы, отбор публикаций.

Измайлов Альберт Аделевич: обзор литературы, отбор публикаций.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00392. URL: <https://rscf.ru/project/23-25-00392/>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Adel A. Izmailov, MD, DSc, Chief Physician, Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). E-mail: izmailov75@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8461-9243.

Radmir R. Rakhimov, MD, PhD, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). E-mail: radmir-rr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2488-597X.

Alexander V. Sultanbaev, MD, PhD, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-0996-5995.

Konstantin V. Menshikov, MD, PhD, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; Associate Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-3734-27791.

Irina R. Gilyazova, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Senior Researcher of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0001-9499-5632.

Vadim M. Zabelin, student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0000-8375-3953.

Albert A. Izmailov, MD, Postgraduate, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5836-0066.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Adel A. Izmailov: critical revision with introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

Radmir R. Rakhimov: formulation of scientific and clinical problem, writing of the manuscript.

Alexander V. Sultanbaev: writing of the manuscript, data analysis.

Konstantin V. Menshikov: data analysis.

Irina R. Gilyazova: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

Vadim M. Zabelin: literature review, selection of publications.

Albert A. Izmailov: literature review, selection of publications.

Funding

The research was carried out under the grant of the Russian Science Foundation No 23-25-00392. URL: <https://rscf.ru/project/23-25-00392/>.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.