

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-25-34



Ингибиторы иммунных контрольных точек при опухолевых заболеваниях системы крови у детей

И. В. Грибкова

ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

Контакты: Ирина Владимировна Грибкова igribkova@yandex.ru

Использование ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве терапии взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями привело к увеличению общей выживаемости. Исследования применения данных препаратов в детской онкологии только начинаются. Однако уже полученные результаты свидетельствуют о возможности успешного применения ингибиторов иммунных контрольных точек у детей с лимфомой Ходжкина и некоторыми вариантами неходжкинских лимфом. В данном обзоре проанализированы результаты исследований применения ниволумаба и пембролизумаба для лечения детей с лимфомами. Поиск доступных источников литературы осуществляли в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary, Cyberleninka. Также в обзоре рассматривается вопрос о возможных предикторах ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек у детей.

Ключевые слова: ингибитор иммунных контрольных точек, ниволумаб, пембролизумаб, гемобластозы, лимфома, дети

Для цитирования: Грибкова И. В. Ингибиторы иммунных контрольных точек при опухолевых заболеваниях системы крови у детей. Онкогематология 2023;18(2):25–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-25-34

Immune checkpoint inhibitors in pediatric hematologic malignancies

I. V. Gribkova

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department;
9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

Contacts: Irina Vladimirovna Gribkova igribkova@yandex.ru

The use of immune checkpoint inhibitors as therapy in adult patients with malignancy has resulted in an improvement in overall survival. Research on the use of these drugs in pediatric oncology is just beginning. However, the results already obtained indicate the possibility of successful use of checkpoint inhibitors in children with Hodgkin's lymphoma and some subtypes of non-Hodgkin's lymphomas. This review analyzes the results of studies on the use of nivolumab and pembrolizumab for the treatment of children with lymphomas. The search for available literature sources was carried out in the databases PubMed, Scopus, eLibrary, Cyberleninka. The review also addresses the issue of possible predictors of response to immune checkpoint inhibitor therapy in children.

Keywords: immune checkpoint inhibitor, nivolumab, pembrolizumab, hemoblastoses, lymphoma, children

For citation: Gribkova I.V. Immune checkpoint inhibitors in pediatric hematologic malignancies. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(2):25–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-25-34

Введение

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) является одним из основных достижений современной онкологии, ведущих к увеличению общей выживаемости пациентов с рецидивирующими и рефрактерными (р/р) формами злокачественных новообразований [1]. Метод заключается в ингибировании иммунных контрольных точек (CTLA-4, PD-1

и PD-L1) — белков, ключевых регуляторов иммунной системы, которые при их стимуляции могут ослабить иммунный ответ на иммунологический стимул. Так, взаимодействие PD-1, в основном экспрессируемого на активированных Т-клетках, с его лигандом PD-L1 (на опухолевых клетках) ингибирует пролиферацию, выживаемость и эффекторные функции Т-лимфоцитов (цитотоксичность, высвобождение цитокинов).

Блокирование этого пути антителами против PD-1 предотвращает подавление эффекторных функций Т-клеток и позволяет Т-клеткам сохранять свою противоопухолевую функциональность и способность опосредовать гибель опухолевых клеток [2, 3]. Примерами ИКТ являются ниволумаб и пембролизумаб – гуманизированные моноклональные антитела иммуноглобулина G4 к PD-1.

Данные препараты продемонстрировали значительную эффективность при некоторых запущенных стадиях злокачественных новообразований у взрослых, что привело к их одобрению регулирующими органами в качестве вариантов лечения 1-й или 2-й линии [4]. В настоящее время они широко применяются у пациентов с солидными опухолями, а также с некоторыми гематологическими злокачественными новообразованиями у взрослых [5–7]. Наилучшая частота ответов была достигнута у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Так, было показано, что при лечении р/р ЛХ объективный ответ достигается у 69–87 % пациентов [8–10]. Среди неходжкинских лимфом (НХЛ) отмечено, что ИКТ могут быть эффективны в лечении ABC (activated B-cell) варианта диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ), первичной ДВКЛ центральной нервной системы и первичной лимфомы яичка [11]. При терапии пембролизумабом пациентов с р/р ПМВКЛ частота общего ответа (ЧОО) составила 41–45 % [12]. В исследовании с участием 4 пациентов с р/р первичной ДВКЛ центральной нервной системы и 1 пациента с р/р первичной лимфомой яичка у всех 5 больных наблюдался клинический и рентгенологический ответ на ниволумаб, а у 3 пациентов не было прогрессирования в сроки от 13 до 17 мес [13]. В нескольких отчетах о клинических случаях описан стойкий ответ на ингибирование PD-1 у пациентов с рефрактерной анапластической крупноклеточной лимфомой [14–16].

Тем не менее текущий опыт применения этих препаратов в педиатрии ограничен. Однако продолжаются исследования, направленные на изучение их эффективности и безопасности при лечении онкологических заболеваний у детей.

Цель работы – обзор исследований, посвященных изучению применения ИКТ у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями.

Эффективность и безопасность применения ингибиторов иммунных контрольных точек у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями

В ходе анализа данных литературы было найдено 9 исследований (2016–2020 гг.), в которых оценивались эффективность и безопасность применения ИКТ у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями. Среди них 2 клинических исследования I–II фаз [17, 18], 4 исследования с участием небольшой

группы пациентов ($n = 8–32$) [19–22], 3 клинических случая [23–25]. В клинических исследованиях I–II фаз участвовали пациенты с различными солидными опухолями, а также с лимфомами, во всех остальных отобранных нами исследованиях – дети с ЛХ и НХЛ. В анализируемых работах ИКТ (ниволумаб, пембролизумаб, комбинированная терапия: ниволумаб + брентуксимаб ведотин, ниволумаб + цитостатики) применялись у пациентов, получивших ранее химиотерапию по стандартным схемам, лучевую терапию, аутологичную и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. У всех пациентов на момент назначения терапии ИКТ отмечалось прогрессирование основного заболевания. Кратко результаты исследований представлены в таблице.

Эффективность

Эффективность ИКТ у детей с НХЛ изучалась в ряде исследований [17–19, 24]. В литературе приводится опыт использования ниволумаба при ПМВКЛ ($n = 6$), периферической Т-клеточной лимфоме ($n = 3$), ДВКЛ ($n = 6$), лимфобластной лимфоме ($n = 2$), лимфоме Беркитта ($n = 3$). Поскольку термин «неходжкинские лимфомы» включает клинически, морфологически, иммунологически и цитогенетически различные варианты лимфом, то и ответ на терапию разный. Но, учитывая малочисленность групп больных с разными подтипами НХЛ, в настоящее время не удастся сделать какие-либо определенные выводы. Тем не менее о клинической эффективности ИКТ у детей с НХЛ можно судить по результатам исследований в малых группах больных и описаниям клинических случаев. Так, представлены данные о достижении полного ответа при терапии рецидива ПМВКЛ, ДВКЛ ниволумабом в монорежиме [17, 19, 24], частичного ответа при лечении рецидива ПМВКЛ ниволумабом в комбинации с химиотерапией [19], полного ответа при лечении рецидива периферической Т-клеточной лимфомы с использованием ниволумаба и химиотерапии [19].

Несмотря на высокую эффективность стандартных режимов химиотерапии у детей с ЛХ, позволяющих достичь многолетней общей выживаемости у $97,7 \pm 1,3$ % пациентов, рецидивы и рефрактерные формы ЛХ регистрируются в 8–30 % случаев [26, 27]. Такие пациенты нуждаются в иных методах лечения. Терапия ИКТ у детей с ЛХ описана в нескольких работах [17, 18, 20–23, 25, 28]. Всего в этих исследованиях участвовали 80 детей с р/р ЛХ. Результаты, хотя и различаются у разных авторов, в целом свидетельствуют о высокой эффективности как ниволумаба (моно- или комбинированная терапия), так и пембролизумаба. Так, А.В. Козлов и соавт. (моно- и комбинированная терапия ниволумабом) сообщили о ЧОО 86 % (полный ответ – 57 %, частичный ответ – 29 %) [20]. К.Л. Davis и соавт. (монотерапия ниволумабом) зарегистрировали ЧОО у 30 % пациентов (полный ответ – у 10 %, частичный ответ – у 20 %) [17], К.М. Kelly и соавт. (ниволумаб + брентуксимаб ведотин)

Основные данные об исследованиях эффективности и безопасности применения ингибиторов иммунных контрольных точек у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями
Key findings of immune checkpoint inhibitors efficacy and safety in children with hematologic malignancies

Вид исследования Type of study	Дизайн исследования Study design	Терапия Therapy	Результат Results	Источник Reference
Исследование с участием небольшой группы пациентов Small group study	<p>Дети с НХЛ ($n = 8$). Медиана возраста – 12 (2–17) лет. Распределение по диагнозам: ПМВКЛ ($n = 3$), периферическая Т-клеточная лимфома ($n = 2$), ДВКЛ ($n = 1$), лимфобластная лимфома ($n = 2$). Медиана числа предшествующих линий терапии – 3 (1–5), при этом у всех пациентов ранее использовалась как минимум 1 стандартная линия терапии Children with NHL ($n = 8$). The median age was 12 (2–17) years. Distribution by diagnosis: PMBCL ($n = 3$), peripheral T-cell lymphoma ($n = 2$), DLBCL ($n = 1$), lymphoblastic lymphoma ($n = 2$). Median number of previous therapy lines is 3 (1–5), with all patients having previously used at least 1 standard line of therapy</p>	<p>Ниволумаб в дозе 1 мг/кг ($n = 4$) или 3 мг/кг ($n = 3$) каждые 2 нед, пембролизумаб в дозе 2 мг/кг 1 раз в 3 нед ($n = 1$). У 5 пациентов ингибиторы иммунных контрольных точек применялись в режиме монотерапии, у 3 – в комбинации с цитостатиками: схема FLAG, гемцитабин и интраклеточные триплеты ($n = 1$), брентуксимаб ведотин ($n = 1$) и бендамустин ($n = 1$) Nivolumab at a dose of 1 mg/kg ($n = 4$) or 3 mg/kg ($n = 3$) every 2 weeks, pembrolizumab at a dose of 2 mg/kg once every 3 weeks ($n = 1$). In 5 patients, immune checkpoint inhibitors were used as monotherapy, in 3 patients in combination with cytostatics: the FLAG regimen, gemcitabine and intrathecal triplets ($n = 1$), brentuximab vedotin ($n = 1$) and bendamustine ($n = 1$)</p>	<p>Ответ на терапию зарегистрирован у 4 из 8 пациентов (полный ответ – у 2). При этом чувствительность к лечению была зарегистрирована только у пациентов с ПМВКЛ и периферической Т-клеточной лимфомой. При медиане наблюдения 368 (36–879) дней живы 5 больных, 3 остаются в длительной ремиссии. За время исследования зафиксировано только 1 клинически значимое НЯ (цитопения), которое разрешилось после назначения глюкокортикостероидов. Примечание: отсутствие обследования всех опухолевых образцов на PD-L1. Обследованы только 2 пациента, у которых не получен ответ на терапию, у них экспрессии PD-L1 не было Response to therapy was registered in 4 out of 8 patients (complete response in 2). At the same time, sensitivity to treatment was registered only in patients with PMBCL and peripheral T-cell lymphoma. With a median follow-up of 368 (36–879) days, 5 patients are alive, 3 remain in long-term remission. During the study, only 1 clinically significant AE (cytopenia) was recorded, which resolved after the administration of glucocorticosteroids. Note: no examination of all tumor specimens for PD-L1. Only 2 patients were examined who did not respond to therapy, they did not have PD-L1 expression</p>	[19]
Исследование с участием небольшой группы пациентов Small group study	<p>Дети с ЛХ ($n = 21$). Средний возраст – 16 (9–18) лет. Медиана числа предшествующих линий терапии – 4 (2–7). Лучевую терапию проводили 14 (67%) пациентам и ауто-ПГСК – 6 (29%) Children with HL ($n = 21$). The average age is 16 (9–18) years. The median number of previous therapy lines was 4 (2–7). Radiation therapy was performed in 14 (67%) patients and auto-HSCT in 6 (29%)</p>	<p>Монотерапия ниволумабом применялась у 13 (62%) пациентов, комбинация с другими препаратами – у 8 (38%). Схема лечения включала ниволумаб 3 мг/кг 1 раз в 2 нед у 11 (52%) пациентов или 40 мг ниволумаба 1 раз в 2 нед у 10 (48%). Использовались комбинации ниволумаба со следующими препаратами: брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг 3 раза в неделю ($n = 4$) с медианой 5 (4–7) циклов, бендамустин 180 мг/м² 3 раза в неделю ($n = 3$) с медианой 5 (5–7) циклов и гемцитабин 1000 мг/м² еженедельно 5 циклов ($n = 1$)</p>	<p>Общий ответ зарегистрирован у 86% пациентов (полный ответ – у 57%, частичный ответ – у 29%). Трехлетняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 95% и 29% соответственно. В исследовании было зарегистрировано только 1 клинически значимое НЯ ниволумаба (аутоиммунный тиреоидит). Не наблюдали какой-либо неприемлемой токсичности ниволумаба An overall response was recorded in 86% of patients (complete response in 57%, partial response in 29%). Three-year overall survival and progression-free survival (PFS) were 95% and 29%, respectively. Only 1 clinically significant AE of nivolumab (autoimmune thyroiditis) was reported in the study. No unacceptable nivolumab toxicity was observed</p>	[20]

Продолжение таблицы
Continuation of table

Вид исследования Type of study	Дизайн исследования Study design	Терапия Therapy	Результат Results	Источник Reference
<p>Исследование с участием небольшой группы пациентов Small group study</p>		<p>Nivolumab monotherapy was used in 13 (62 %) patients, combination with other drugs – in 8 (38 %). The treatment regimen included nivolumab 3 mg/kg once every 2 weeks in 11 (52 %) patients or 40 mg nivolumab once every 2 weeks in 10 (48 %) patients. Combinations of nivolumab with the following drugs were used: brentuximab vedotin 1.8 mg/kg 3 times a week ($n = 4$) with a median of 5 (4–7) cycles, bendamustine 180 mg/m² 3 times a week ($n = 3$) with a median 5 (5–7) cycles and gemcitabine 1000 mg/m² weekly 5 cycles ($n = 1$)</p>	<p>[20]</p>	
<p>Многоцентровое открытое клиническое исследование I–II фаз Multicenter open-label phase I–II clinical trial</p>	<p>85 пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Средний возраст – 14 (8–17) лет. Из них дети с ЛХ ($n = 10$), НХЛ ($n = 10$). Среди НХЛ были следующие варианты: ДВКЛ – 3 (4 %), НХЛ неутюченная – 1 (1 %), лимфома Беркитта – 3 (4 %), ПМВКЛ – 3 (4 %) 85 patients with various malignant neoplasms The average age is 14 (8–17) years. Of these, children with HL ($n = 10$), NHL ($n = 10$). Among NHL there were the following variants: DLBCL – 3 (4 %), NHL unspecified – 1 (1 %), Burkitt's lymphoma – 3 (4 %), PMBCL – 3 (4 %)</p>	<p>Ниволумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 нед Nivolumab 3 mg/kg once every 2 weeks</p>	<p>Из 10 пациентов с ЛХ у 3 наблюдался объективный ответ (у 1 – полный ответ, у 2 – частичный ответ), у 5 – стабилизация. У 1 пациента с ПМВКЛ был зарегистрирован полный метаболический ответ по данным ПЭТ/КТ и у 2 – частичный ответ в соответствии с критериями RECIST v.1.1. Профиль безопасности и переносимости ниволумаба был хорошим в детской и подростковой когорте больных. Сообщалось о тяжелой нейтропении в 4,7 % и фебрильной нейтропении в 2,4 % случаев. У всех пациентов, у которых получен ответ на терапию, была экспрессия PD-L1. При ЛХ экспрессия PD-L1 на клетках Березовского–Рид–Штернберга составляла от 30 до 100 %. В случаях НХЛ экспрессия PD-L1 широко варьировала и составляла от 1 до 100 %. Степень экспрессии PD-L1 не коррелировала с достигнутым противоопухолевым ответом. Так, при 100 % экспрессии PD-L1 ответ на терапию ниволумабом у 1 пациента был частичным, а у другого не был получен Of the 10 patients with HL, 3 had an objective response (1 had a complete response, 2 had a partial response), and 5 had stabilization. In 1 patient with PMBCL, a complete metabolic response was registered according to PET/CT data, and in 2 – a partial response in accordance with the RECIST v. 1.1 criteria. The safety and tolerability profile of nivolumab was good in the pediatric and adolescent patient cohort. Severe neutropenia was reported in 4.7 % and febrile neutropenia in 2.4 % of cases.</p>	<p>[17]</p>

Продолжение таблицы
Continuation of table

Вид исследования Type of study	Дизайн исследования Study design	Терапия Therapy	Результат Results	Источник Reference
Многоцентровое открытое клиническое исследование I–II фаз Multicenter open-label phase I–II clinical trial			All patients who responded to therapy had PD-L1 expression. In HL, PD-L1 expression on Berzovsky–Reed–Stenberg cells ranged from 30 to 100 %. In cases of NHL, PD-L1 expression varied widely and ranged from 1 to 100 %. The degree of PD-L1 expression did not correlate with the achieved antitumor response. So, with 100 % expression of PD-L1, the response to nivolumab therapy was partial in 1 patient, and not in the other	[17]
Клинический случай Clinical case	Ребенок 7 лет с ЛХ стадии IIIВ, состояние после нескольких линий терапии A 7-year-old child with stage IIIВ HL, after several therapy lines	Ниволумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 нед Nivolumab 3 mg/kg once every 2 weeks	У пациента после первой инфузии ниволумаба развился синдром высвобождения цитокинов, требующий инотропной поддержки. Достигнутый противоопухолевый ответ по данным ПЭТ/КТ был частичным и сохранялся в течение 11 мес от начала терапии ниволумабом The patient developed a cytokine release syndrome after the first infusion of nivolumab, requiring inotropic support. The achieved antitumor response according to PET/CT was partial and persisted for 11 months from the start of nivolumab therapy	[23]
Клинический случай Clinical case	Ребенок 11 лет с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием (ДВКЛ), ВЭБ-положительным статусом, поражением центральной нервной системы An 11-year-old child with post-transplant lymphoproliferative disease (DLBCL), EBV-positive status, central nervous system involvement	Ниволумаб в начальной дозе 1,1 мг/кг с последующим повышением до 2,2 мг/кг. После достижения ремиссии доза ниволумаба вновь была снижена до 1,1 мг/кг Nivolumab at an initial dose of 1.1 mg/kg followed by an increase to 2.2 mg/kg. After achieving remission, the dose of nivolumab was again reduced to 1.1 mg/kg	Через 8 мес терапии ниволумабом констатирована полная ремиссия по данным ПЭТ/КТ. По завершении 1 года лечения ниволумабом в монорежиме у пациента сохраняется полная ремиссия. Цитопени, отторжения трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина» или каких-либо других аллоиммунных осложнений при терапии ниволумабом не наблюдались After 8 months of nivolumab therapy, a complete remission was observed according to PET/CT. After 1 year of treatment with nivolumab alone, the patient is in complete remission. No cytopenias, graft rejection, graft-versus-host disease, or any other alloimmune complications were observed with nivolumab therapy	[24]
Исследование с участием небольшой группы пациентов Small group study	31 пациент младше 18 лет с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ после 1 предшествующей линии терапии спасения без ауто-ТТСК. Медиана наблюдения – 47 нед 31 patients under 18 years of age with relapsed or refractory HL after 1 previous line of salvage therapy without auto-HSCT. Median follow-up – 47 weeks	Ниволумаб + брентуксимаб ведотин Nivolumab + brentuximab vedotin	Общий ответ зарегистрирован у 81 % пациентов, в том числе полный ответ – у 58 %. У 10 (32 %) из 31 пациента наблюдались НЯ III–IV степени тяжести. НЯ не привели к прекращению лечения An overall response was registered in 81 % of patients, including a complete response in 58 %. In 10 (32 %) of 31 patients, AEs of III–IV severity were observed, most often neutropenia (2 (6 %) of 31); AEs did not lead to discontinuation of treatment	[21, 28]

Продолжение таблицы
Continuation of table

Вид исследования Type of study	Дизайн исследования Study design	Терапия Therapy	Результат Results	Источник Reference
<p>Исследование с участием небольшой группы пациентов Small group study</p>	<p>10 детей с различными вариантами высокозлокачественных диссеминированных опухолей, включая 1 случай ЛХ IV стадии 10 children with various types of high-grade disseminated tumors, including 1 case of stage IV HL</p>	<p>Ниволумаб в дозе 3 мг/кг раз в 2 нед Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks</p>	<p>Пациент с ЛХ получил 8 циклов введения ниволумаба. Был достигнут полный ответ. НЯ наблюдались у 4 из 10 пациентов и проявлялись гипотиреозом (2), пневмонией (2), диареей (1), артериальной гипотензией (1), гепатотоксичностью (1) и кожной сыпью (1). У 1 пациента наблюдалась псевдопрогрессия. Все зарегистрированные НЯ можно было контролировать путем отсрочки лечения на несколько недель и/или введения глюкокортикостероидов. Примечание: оценку экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках не проводили The HL patient received 8 cycles of nivolumab. A complete response was achieved. AEs were observed in 4 out of 10 patients and were manifested by hypothyroidism (2), pneumonia (2), diarrhea (1), arterial hypotension (1), hepatotoxicity (1) and skin rash (1). One patient had pseudoprogression. All reported AEs could be controlled by delaying treatment for several weeks and/or by administering glucocorticosteroids. <i>Note: PD-L1 expression in tumor cells was not assessed</i></p>	<p>[22]</p>
<p>Клиническое исследование I–II фаз KEYNOTE-051 Phase I–II Clinical Trials KEYNOTE-051</p>	<p>154 пациента с различными злокачественными опухолями. Средний возраст – 13 (8–15) лет. Из них 15 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ, 1 – с лимфомой из предшественников Т-клеток, 1 – с ДВКЛ 154 patients with various malignant tumors. The average age is 13 (8–15) years. Of these, 15 patients with relapsed or refractory HL, 1 with T-cell lymphoma, 1 with DLBCL</p>	<p>Пембролизумаб в дозе 2 мг/кг каждые 3 нед Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks</p>	<p>Из 15 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ у 2 (13 %) зарегистрирован полный, у 7 (47 %) – частичный ответ, у 3 (20 %) – стабилизация заболевания. НЯ наблюдались у 56 % пациентов, но в основном были умеренно выраженными. НЯ III–V степени тяжести наблюдались у 8 % пациентов, чаще всего анемия (1 %) и лейкопения (2 %). Прекратили лечение 3 % пациентов из-за побочных эффектов, связанных с терапией. Примечание: во всех случаях определялась экспрессия PD-L1 на клетках опухоли Of the 15 patients with relapsed or refractory HL, 2 (13 %) had a complete response, 7 (47 %) had a partial response, and 3 (20 %) had disease stabilization. AEs were observed in 56 % of patients, but were mostly moderately severe. AE III–V severity were observed in 8 % of patients, most often – anemia (1 %) and leukopenia (2 %). 3 % of patients discontinued treatment due to treatment-related side effects. <i>Note: PD-L1 expression on tumor cells was determined in all cases</i></p>	<p>[18]</p>

Окончание таблицы
End of table

Вид исследования Type of study	Дизайн исследования Study design	Терапия Therapy	Результат Results	Источник Reference
Клинический случай Clinical case	Ребенок 12 лет с ЛХ III стадии, рецидив I, состояние после ауто-ТГСК, прогрессирующее заболевание A 12-year-old child with stage III HL, relapse I, after auto-HSCT, with disease progression	Пембролизумаб в дозе 2 мг/кг каждые 3 нед Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks	По данным компьютерной томографии после 4 циклов пембролизумаба отмечена выраженная положительная динамика в виде почти полного регресса опухолевых очагов. Из НЯ зарегистрирован сахарный диабет 1-го типа According to computed tomography, after 4 cycles of pembrolizumab, a pronounced positive trend was noted as an almost complete regression of tumor foci. AE include type 1 diabetes mellitus	[25]

Примечание. НХЛ — неходжкинские лимфомы; ПМВКЛ — первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; НЯ — нежелательное явление; ЛХ — лимфома Ходжкина; ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр.

Note. NHL — non-Hodgkin's lymphomas; PMBCL — primary mediastinal (thymic) B-large cell lymphoma; DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma; AE — adverse event; HL — Hodgkin's lymphoma; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; PET/CT — positron emission tomography combined with computed tomography; EBV — Epstein–Barr virus.

получили ЧОО у 81 % пациентов, в том числе полный ответ — у 58 % [21], В. Georger и соавт. (монотерапия пембролизумабом) сообщили о ЧОО 60 % (полный ответ — 13 %, частичный ответ — 47 %) [18].

К сожалению, у ряда пациентов после лечения ИКТ возникает рецидив. Для того чтобы улучшить результаты лечения, рекомендуется использовать комбинированную терапию с применением ингибиторов контрольных точек, химиотерапии, таргетной терапии, с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или более раннее включение ИКТ в программы терапии [20, 29].

Безопасность

Всего в проанализированных исследованиях безопасность терапии ИКТ оценивали у 312 детей в возрасте от 2 до 18 лет с различными злокачественными опухолями, в том числе с лимфомами. В основном ниволумаб и пембролизумаб были безопасными и хорошо переносимыми у детей, подростков и молодых взрослых. Как правило, все зарегистрированные нежелательные явления (НЯ) можно было контролировать путем отсрочки лечения на несколько недель и/или введения глюкокортикостероидов и НЯ не приводили к прекращению иммунотерапии. Тяжелые НЯ наблюдались не более чем у 5–8 % пациентов. Из НЯ регистрировали следующие: цитопения, аутоиммунный тиреоидит, анемия, синдром высвобождения цитокинов, гипотиреоз, пневмонит, диарея, тошнота, слабость, артериальная гипотензия, гепатотоксичность, диабет, кожная сыпь и др. [17–24, 25, 28].

Тем не менее В. Georger и соавт. сообщили, что 3 % пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов, связанных с терапией пембролизумабом [18]. В описании клинического случая R.A. Samoa и соавт. зарегистрировали диабет 1-го типа после 5 циклов пембролизумаба у пациента 12 лет с ЛХ [25].

К.М. Kelly и соавт. наблюдали НЯ III–IV степеней тяжести у 32 % пациентов, что несколько больше, чем сообщается в других работах, хотя и данные НЯ не привели к прекращению лечения [21, 28]. В данном исследовании применяли комбинированную терапию ниволумаб + брентуксимаб ведотин. Возможно, именно добавление брентуксимаба ведотина привело к увеличению токсичности, поскольку в исследовании эффективности и безопасности этого препарата показано, что токсичность III–IV степеней отмечалась у 56 % пациентов, которая, однако, у 90 % больных либо полностью разрешилась, либо существенно уменьшилась в течение 5 лет наблюдения [30].

Предикторы ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек

Терапия ИКТ обладает высокой эффективностью у ряда пациентов. Однако существуют клинические ситуации, в которых ИКТ оказываются неэффективными, в связи с чем ведется поиск маркеров, способных предсказать результат подобного лечения.

В исследованиях у взрослых более выраженный клинический ответ на терапию ИКТ при некоторых прогрессирующих, рецидивирующих или рефрактерных типах опухолей наблюдали при наличии экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках. Также было показано увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости у пациентов с PD-L1-положительными опухолями [31]. Известно, что при лимфомах часто наблюдается экспрессия PD-L1 [32, 33], а значит, данный маркер, вероятно, мог бы оказаться полезным при оценке ответа на терапию у пациентов с лимфомами.

К сожалению, не во всех найденных нами исследованиях определяли уровень экспрессии PD-L1 в опухоли. Однако те исследователи, которые оценивали данный показатель и сопоставляли его с ответом на терапию, пришли к выводу, что одной экспрессии PD-L1 недостаточно в качестве биомаркера для прогнозирования ответа на терапию ИКТ у педиатрических пациентов.

Так, K.L. Davis и соавт. сообщили, что в когорте пациентов с ЛХ все 9 протестированных образцов опухоли имели экспрессию PD-L1 на уровне от 30 до 100 % клеток. Однако из 10 пациентов с ЛХ, получивших лечение ИКТ, лишь у 3 наблюдался объективный ответ (у 1 – полный ответ, у 2 – частичный ответ), у 5 пациентов – стабилизация заболевания [17]. В когорте из 10 пациентов с НХЛ у 8 (80 %) оценивалась экспрессия PD-L1, которая варьировала от 1 до 100 % опухолевых клеток. При этом 1 пациент с высокой экспрессией PD-L1 (100 %) имел частичный ответ, еще у 1 пациента с экспрессией 99 % ответа на ниволумаб получено не было.

В. Georger и соавт. включали в исследование только пациентов с PD-L1-положительной опухолью. Однако не у всех пациентов получен ответ на терапию: из 15 пациентов с р/п ЛХ у 2 (13 %) зарегистрирован полный, у 7 (47 %) – частичный ответ, у 3 (20 %) – стабилизация заболевания [18].

Таким образом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что наличие высокой экспрессии PD-L1 недостаточно для оценки эффективности терапии. Однако в работе А.В. Козлова и соавт. показано, что у пациентов, у которых не получен ответ на терапию, экспрессии PD-L1 не было. К сожалению, в этой работе данный показатель измеряли только у 2 пациентов [19]. При этом в других исследованиях показано, что у взрослых пациентов с PD-L1-отрицательными опухолями также наблюдаются клинические эффекты при лечении анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителами, хотя и у меньшего числа пациентов по сравнению с PD-L1-положительными случаями [29, 34]. Это позволяет предположить, что и отрицательная прогностическая ценность экспрессии PD-L1 является противоречивой.

Среди других предиктивных маркеров, специфичных для ИКТ, рассматривают уровень экспрессии белков, связанных с PD-L1 (PD-L2 и PD-1) [35, 36];

показатели системного иммунного статуса, такие как абсолютное количество нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов периферической крови и др. [37, 38]; наличие опухолинфильтрирующих лимфоцитов, а также их субпопуляционный состав [39–41] и др. Так, было показано, что уровень экспрессии PD-1 и PD-L2 связан с ответом на лечение ИКТ [35, 36], а в образцах опухоли, полученных от пациентов с наблюдаемым эффектом от лечения ИКТ, по сравнению с образцами от больных с прогрессированием во время терапии, регистрируется высокая плотность CD8⁺-клеток [42]. Из показателей периферической крови, связанных с эффективностью ингибиторов контрольных точек, рассматривают количество CD8⁺- и CD4⁺-Т-лимфоцитов [37], количество миелоидных супрессорных клеток и регуляторных FOXP3⁺-Т-клеток и др. [43].

Наличие опухолинфильтрирующих лимфоцитов было оценено лишь в одной из найденных нами работ [17]. Авторы сообщили, что во всех изученных образцах лимфом (9 – ЛХ и 8 – НХЛ) были обнаружены лимфоциты, инфильтрирующие опухоль. В некоторых случаях эти лимфоциты экспрессировали PD-L1. При этом не было отмечено взаимосвязи между этим параметром и ответом на терапию: у пациента с ДВКЛ обнаружены инфильтрирующие лимфоциты, экспрессирующие PD-L1, но не было ответа на ниволумаб. Субпопуляции иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, в данной работе не определяли [17].

Оценку мутационной нагрузки опухоли также рассматривают в качестве предиктивного маркера, так как этот показатель продемонстрировал хорошие результаты при некоторых видах опухолей, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак и рак мочевого пузыря [44]. Однако данный параметр вряд ли может быть показательным при гематологических заболеваниях [45], хотя количество мутаций и его корреляция с ответом на ингибирование контрольных точек при гематологических злокачественных новообразованиях у детей не были исследованы.

В целом авторы обзоров, посвященных оценке предиктивных маркеров ответа на терапию ИКТ [46, 47], сходятся во мнении, что ни один из известных параметров не позволяет с абсолютной уверенностью предсказать ответ на лечение ИКТ. Поэтому наилучшим вариантом на практике будет применение комбинаций предиктивных маркеров, например комбинации исследования субпопуляционного состава опухолинфильтрирующих лимфоцитов и лимфоцитов периферической крови в сочетании с определением уровня экспрессии рецепторов PD-1 и PD-L1 в образцах опухоли. Однако для подбора показателей в эти комбинации, а также для введения их пороговых значений требуются дополнительные исследования.

Заключение

В настоящее время ИКТ хорошо зарекомендовали себя при терапии взрослых пациентов и показаны для

лечения меланомы, немелкоклеточного рака легкого, опухолей головы и шеи, классической ЛХ, карциномы мочевого пузыря и др. Кроме этого, у взрослых с заметным успехом были исследованы несколько комбинированных подходов, таких как одновременное воздействие на PD-1 и CTLA-4 при метастатической меланоме и сочетание ингибирования PD-1 и химиотерапии при немелкоклеточном раке легкого и др. Напротив, в педиатрии клиническое применение ингибиторов контрольных точек находится только в начале пути. Существующие исследования свидетельствуют

о хорошей переносимости и высокой эффективности ниволумаба и пембролизумаба, а также их комбинаций с химио- и таргетной терапией при ЛХ. Также продемонстрированы ответы на терапию ИКТ при некоторых типах НХЛ. К сожалению, на настоящий момент нет предиктивного маркера, способного точно предсказать эффективность терапии у молодых пациентов с гематологическими новообразованиями. Для более полной картины об эффективности и переносимости ИКТ у детей требуются дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tarhini A., Lo E., Minor D.R. Releasing the brake on the immune system: Ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2010;25(6):601–13. DOI: 10.1089/cbr.2010.0865
- Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239
- Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359(6382):1350–5. DOI: 10.1126/science.aar4060
- Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
- Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
- Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087
- Younes A., Santoro A., Shipp M. et al. Nivolumab for classical Hodgkin lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X
- Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2125–32. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1316
- Armand P., Shipp M.A., Ribrag V. et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3733–9. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3467
- Xie W., Medeiros L.J., Li S. et al. PD-1/PD-L1 Pathway and its blockade in patients with classic Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin large-cell lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep* 2020;15(4):372–81. DOI: 10.1007/s11899-020-00589-y
- Zinzani P.L., Ribrag V., Moskowitz C.H. et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017;130(3):267–70. DOI: 10.1182/blood-2016-12-758383
- Nayak L., Iwamoto F.M., LaCasce A. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 2017;129(23):3071–3. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764209
- Chan T.S., Khong P.L., Kwong Y.L. Pembrolizumab for relapsed anaplastic large cell lymphoma after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: efficacy and safety. *Ann Hematol* 2016;95(11):1913–5. DOI: 10.1007/s00277-016-2764-1
- Rigaud C., Abbou S., Minard-Colin V. et al. Efficacy of nivolumab in a patient with systemic refractory ALK+ anaplastic large cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(4). DOI: 10.1002/pbc.26902
- Hebart H., Lang P., Woessmann W. Nivolumab for refractory anaplastic large cell lymphoma: a case report. *Ann Intern Med* 2016;165(8):607–8. DOI: 10.7326/L16-0037
- Davis K.L., Fox E., Merchant M.S. et al. 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(4):541–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30023-1
- Geoerger B., Kang H.J., Yalon-Oren M. et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):121–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30671-0
- Козлов А.В., Казанцев И.В., Юхта Т.В. и др. Использование ингибиторов контрольных точек у детей с неходжкинскими лимфомами. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(2):112–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-112-120
- Kozlov A.V., Kazantsev I.V., Yukhta T.V. et al. The use of checkpoint inhibitors in children with non-Hodgkin lymphomas. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(2):112–20. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-112-120
- Kozlov A.V., Kazantsev I.V., Iukhta T.V. et al. Nivolumab in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Cell Ther Transplant* 2019;8(4):41–8. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-41-48
- Kelly K.M., Daw S., Mauz-Körholz C. et al. Response-adapted treatment with nivolumab and brentuximab vedotin (BV) in children, adolescents and young adults (CAYA) with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (R/R cHL): CheckMate 744 subgroup analyses. *Hematol Oncol* 2019;S307. DOI:10.1002/hon.26_2629
- Marjańska A., Drogosiewicz M., Dembowska-Bagińska B. et al. Nivolumab for the Treatment of advanced pediatric malignancies. *Anticancer Res* 2020;40(12):7095–100. DOI: 10.21873/anticancer.14738
- Foran A.E., Nadel H.R., Lee A.F. et al. Nivolumab in the treatment of refractory pediatric hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(5):e263–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000703
- Kassa C., Reményi P., Sinkó J. et al. Successful nivolumab therapy in an allogeneic stem cell transplant child with post-transplant lymphoproliferative disorder. *Pediatr Transplant* 2018;22(8):e13302. DOI: 10.1111/petr.13302
- Samoa R.A., Lee H.S., Kil S.H., Roep B.O. Anti-PD-1 therapy-associated type 1 diabetes in a pediatric patient with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Diabetes Care* 2020;43(9):2293–5. DOI: 10.2337/dc20-0740
- Цаплина Н.С., Валиев Т.Т., Петрова Г.Д. и др. Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм

- лимфомы Ходжкина: обзор литературы и собственные данные. Современная онкология 2022;24(3):319–24. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201816
- Tsaplina N.S., Valiev T.T., Petrova G.D. et al. Modern approaches in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma treatment: literature review and own experience. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2022;24(3):319–24. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201816
27. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя* 2020;3(2):149–53.
Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health* 2020;3(2):149–53. (In Russ.).
 28. Harker-Murray P., Leblanc T., Mascarin M. et al. Response-adapted therapy with nivolumab and brentuximab vedotin (BV), followed by BV and bendamustine for suboptimal response, in children, adolescents, and young adults with standard-risk relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;132 (Suppl 1):927. DOI: 10.1182/blood-2018-99-111279
 29. Masucci G.V., Cesano A., Hawtin R. et al. Validation of biomarkers to predict response to immunotherapy in cancer: Volume I – pre-analytical and analytical validation. *J Immunother Cancer* 2016;4:76. DOI: 10.1186/s40425-016-0178-1
 30. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stemcell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9
 31. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
 32. Roemer M.G.M., Advani R.H., Ligon A.H. et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2690–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.4482
 33. Лепик К.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. *Клиническая онкогематология* 2018;11(4):303–12. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312
Lepik K.V. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2018;11(4):303–12. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312
 34. Gibney G.T., Weiner L.M., Atkins M.B. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol* 2016;17(12):e542–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30406-5
 35. Paré L., Pascual T., Seguí E. et al. Association between PD1 mRNA and response to anti-PD1 monotherapy across multiple cancer types. *Ann Oncol* 2018;29(10):2121–8. DOI: 10.1093/annonc/mdy335
 36. Yearley J.H., Gibson C., Yu N. et al. PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(12):3158–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1761
 37. Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Geukes Foppen M. et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2908–18. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412
 38. Meyers D.E., Stukalin I., Vallerand I.A. et al. The lung immune prognostic index discriminates survival outcomes in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancers (Basel)* 2019;11(11):1713. DOI: 10.3390/cancers11111713
 39. Maibach F., Sadozai H., Seyed Jafari S.M. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol* 2020;11:2105. DOI: 10.3389/fimmu.2020.0210
 40. Nelson M.A., Ngamcherdtrakul W., Luoh S.W., Yantasee W. Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2021 Jun;40(2):519–36. DOI: 10.1007/s10555-021-09968-0
 41. Liu S., Foulkes W.D., Leung S. et al. Prognostic significance of FOXP3+ 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
 42. Tokito T., Azuma K., Kawahara A. et al. Predictive relevance of PD-L1 expression combined with CD8+ 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
 43. Sade-Feldman M., Kanterman J., Klieger Y. et al. Clinical significance of circulating CD33+CD11b+HLA-DR-myeloid cells in patients with stage iv melanoma treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(23):5661–72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3104
 44. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016;22(11):1342–50. DOI: 10.1038/nm.4191
 45. Davis K.L., Agarwal A.M., Verma A.R. Checkpoint inhibition in pediatric hematologic malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;34(6–7):379–94. DOI: 10.1080/08880018.2017.1383542
 46. Киселевский М.В., Самойленко И.В., Жаркова О.В. и др. Прогностические биомаркеры эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(2):73–83. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-73-83
Kiselevsky M.V., Samoilenko I.V., Zharkova O.V. et al. Predictive biomarkers of inhibitors immune checkpoints therapy in malignant tumors. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(2):73–83. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-73-83
 47. Янус Г.А., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н. и др. Предиктивные маркеры ответа на блокаторы контрольных точек иммунного ответа. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(4):123–31. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-131
Janus G.A., Ievleva A.G., Suspitsyn E.N. et al. Predictive response markers for immune response blocks. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2020;19(4):123–31. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-131

ORCID автора / ORCID of authorИ.В. Грибкова / I.V. Gribkova: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Funding.** The work was performed without external funding.**Статья поступила:** 10.03.2023. **Принята к публикации:** 10.04.2023.**Article submitted:** 10.03.2023. **Accepted for publication:** 10.04.2023.