

А.С. Падерина¹, Т.Т. Валиев²¹ НМИЦ гематологии, Москва, Российская Федерация² НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Применение ингибиторов PD-1 и PD-L1 в детской гематологии: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (905) 797-70-06, **e-mail:** timurvaliev@mail.ru

Открытие иммунных контрольных точек (ИКТ) стало знаковым событием в иммуноонкологии, улучшив понимание механизмов уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора. На основании этого была разработана такая группа препаратов, как ингибиторы иммунных контрольных точек (иИКТ), действие которых обусловлено разрывом иммунологического синапса и распознаванием Т-клетками опухоли. В настоящее время иИКТ успешно используются в терапии ряда злокачественных новообразований, улучшив показатели безрецидивной и общей выживаемости. Однако определение роли данных препаратов в лечении детей с опухолями системы крови является предметом активных исследований. В данной статье представлен обзор литературы, посвященный актуальным аспектам применения ингибиторов PD-1 и PD-L1 в детской гематологии. Приведены их механизмы действия, эффективность и потенциальные осложнения терапии.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек, дети, гематология, предикторы эффективности, псевдопрогрессия

Для цитирования: Падерина А.С., Валиев Т.Т. Применение ингибиторов PD-1 и PD-L1 в детской гематологии: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(3):240–248. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2751>

ВВЕДЕНИЕ

Иммунные контрольные точки (ИКТ) — это система ингибиторных механизмов, представляющая собой белки-рецепторы и их лиганды, экспрессируемые иммунными клетками. ИКТ регулируют иммунный ответ, не допуская его чрезмерной активации, и обеспечивают аутоотолерантность организма к собственным тканям. Накопленные данные показали, что при некоторых злокачественных новообразованиях опухолевые клетки способны экспрессировать на своей поверхности ИКТ, что позволяет им избежать

противоопухолевого иммунного надзора и в конечном итоге прогрессировать и метастазировать [1]. Ключевой вклад в открытие ИКТ, таких как белок запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1), лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1) и цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), и в разработку иммунотерапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек (иИКТ) внесли ученые Тасуку Хондзе и Джеймс Эллисон, за что в 2018 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [2].

Aleksandra S. Paderina¹, Timur T. Valiev²¹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

The administration of PD-1 and PD-L1 inhibitors in pediatric hematology: a literature review

The discovery of immune checkpoints (IC) has become a landmark event in immuno-oncology, improving the understanding of the mechanisms of tumor cells evading immune surveillance. Based on this, a group of drugs such as immune checkpoint inhibitors (ICIs) were developed, the effect of which is due to the rupture of the immunological synapse and recognition by tumor T cells. Currently, ICIs are successfully used in the treatment of a number of malignant neoplasms, improving the indicators of disease-free and overall survival. However, determining the role of these drugs in the treatment of children with tumors of the blood system is the subject of active research. This article presents a review of the literature on topical aspects of the administration of PD-1 and PD-L1 inhibitors in pediatric hematology. Their mechanisms of action, effectiveness and potential complications of therapy are presented.

Key words: immune checkpoint inhibitors, children, hematology, predictors of effectiveness, pseudoprogression

For citation: Paderina Aleksandra S., Valiev Timur T. The administration of PD-1 and PD-L1 inhibitors in pediatric hematology: a literature review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):240–248. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2751>

иИКТ представляют собой класс лекарственных препаратов, действие которых заключается в блокировании взаимодействия рецептора с его лигандом. Это приводит к прерыванию их ингибирующего воздействия на Т-клетки и тем самым способствует иммуноопосредованной элиминации опухолевых клеток.

ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Получившие одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) иИКТ представлены тремя группами препаратов: ингибиторы CTLA-4, ингибиторы PD-1 и ингибиторы PD-L1.

Ингибиторы CTLA-4

Ипилимумаб — антитело против CTLA-4, представитель первой группы иИКТ — получил одобрение FDA в 2011 г., продемонстрировав улучшение общей выживаемости при метастатической меланоме [3]. Другой ингибитор CTLA-4, тремелиумаб, также имел значимый противоопухолевый эффект при лечении метастатической меланомы [4] и был одобрен в комбинации с дурвалумабом при неоперабельной гепатоцеллюлярной карциноме, метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)[5].

Следует отметить, что за прошедшие годы в клинической практике применение ингибиторов PD-1 значительно превысило использование анти-CTLA-4. Обе ИКТ оказывают негативное воздействие на активность Т-клеток, однако распределение лигандов, сигнальные механизмы и анатомические места иммунного ингибирования различаются. Прямое сравнение двух иИКТ, PD-1 и CTLA-4, и их комбинации проводилось в клиническом исследовании фазы III у пациентов с неоперабельной меланомой III/IV стадии. Результаты исследования показали лучший ответ (частота объективных ответов (ЧОО) — 44% и выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 6,9 мес) в группе пациентов, получавших ниволумаб, чем в группе пациентов, находившихся на терапии ипилимумабом (19% и 2,9 мес соответственно). Комбинированное применение ниволумаба и ипилимумаба привело к еще более высоким показателям ответа (58%) и выживаемости (11,5 мес). Также частота нежелательных явлений (НЯ) была выше при терапии анти-CTLA-4 (27,3%), чем анти-PD-1 (16,3%), а при лечении комбинацией препаратов частота НЯ составила 55% [6].

К настоящему времени данная группа препаратов не одобрена FDA для лечения гемобластозов. В ряде исследований оценивалась эффективность ипилимумаба в монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) лимфомой Ходжкина (ЛХ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), хроническим миелолейкозом, множественной миеломой [7], острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), миелодиспластическим синдромом (МДС) [8, 9], а также у пациентов с В-клеточными лимфомами [10]. Ипилимумаб имел удовлетворительную переносимость, но не продемонстрировал противоопухолевых эффектов [7–10].

Комбинированное лечение оказалось более многообещающим. Так, исследовалось совместное применение ипилимумаба с ритуксимабом и ипилимумаба с леналидомидом у пациентов с р/р В-клеточными лимфомами [11, 12], ипилимумаба с ниволумабом у пациентов с р/р ЛХ и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) [13], ипилимумаба с децитабином у пациентов с ОМЛ и МДС [14]. Данные комбинации привели к высоким показателям

ЧОО и имели удовлетворительный профиль безопасности. В многоцентровом клиническом исследовании фазы I/II оценивались безопасность и эффективность комбинаций брентуксимаба ведотина (БВ), ниволумаба и ипилимумаба у взрослых пациентов с р/р ЛХ. Это исследование продемонстрировало высокую эффективность всех комбинаций. Но ЧОО и частота полных ремиссий (ПР) в когортах, получающих ниволумаб, оказались выше, чем в дублете БВ + ипилимумаб. ЧОО/ПР — 80/60% (БВ + ипилимумаб), 94/64% (БВ + ниволумаб) и 95/84% (БВ + ниволумаб + ипилимумаб) соответственно. Медиана ВБП составила 1,2 года в группе больных, получавших БВ + ипилимумаб, и не была достигнута для пациентов, которые получали лечение по схемам БВ + ниволумаб и БВ + ниволумаб + ипилимумаб. В настоящее время продолжается фаза II исследования, сравнивающая эффективность схемы БВ + ниволумаб с/без ипилимумаба (NCT01896999) [15].

Ингибиторы PD-1

Вторая группа препаратов иИКТ представлена ингибиторами PD-1. К ней относятся ниволумаб, пембролизумаб, синтилимаб, камрелизумаб, торипалимаб, тислелизумаб, пролголимаб, цемиплимаб и достарлимаб. В Российской Федерации на данный момент зарегистрированы и широко используются ниволумаб и пембролизумаб, показывая высокую эффективность. Пролголимаб — это первый российский оригинальный ингибитор PD-1. В апреле 2020 г. препарат был зарегистрирован для лечения метастатической меланомы. В литературе не описано случаев применения цемиплимаба и достарлимаба в гематологии. Данные препараты одобрены FDA для лечения взрослых пациентов с НМРЛ, метастатическим плоскоклеточным раком кожи (цемиплимаб), рецидивирующим или распространенным раком эндометрия с дефицитом репарации ошибочного спаривания (dMMR) (достарлимаб).

Ингибиторы PD-L1

Антитела против PD-L1 составляют третью группу иИКТ, одобренных FDA. Три антитела против PD-L1 — атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб — используются в основном для лечения уротелиальной карциномы, НМРЛ и рака Меркеля. Ни один из этих препаратов не получил одобрения FDA для применения в гематологии.

За последние годы открыто множество альтернативных иммунных контрольных точек. Среди новых мишеней, находящихся в фокусе клинических исследований, можно выделить Т-клеточный иммуноглобулиновый и муциновый домен, содержащий белок 3 (TIM-3), ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3), супрессор активации Т-клеток, содержащий иммуноглобулиноподобный домен V-типа (IgV) (VISTA), Т-клеточный иммуносупрессор с доменом Ig и ITIM (TIGIT) и индоламин-2,3-диоксигеназу 1 (IDO1) [16]. Доклинические и клинические исследования этих молекул привели к многообещающим результатам. Однако на данный момент только иИКТ, нацеленные на CTLA-4 и PD-1/PD-L1, одобрены FDA и широко используются в клинической практике.

СТРУКТУРА PD-1, ЕГО ЛИГАНДОВ, МЕХАНИЗМ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ

PD-1 представляет собой трансмембранный белок, состоящий из 288 аминокислот, который кодируется геном *PDCD1*, картированном на длинном плече 2-й хро-

PD-1

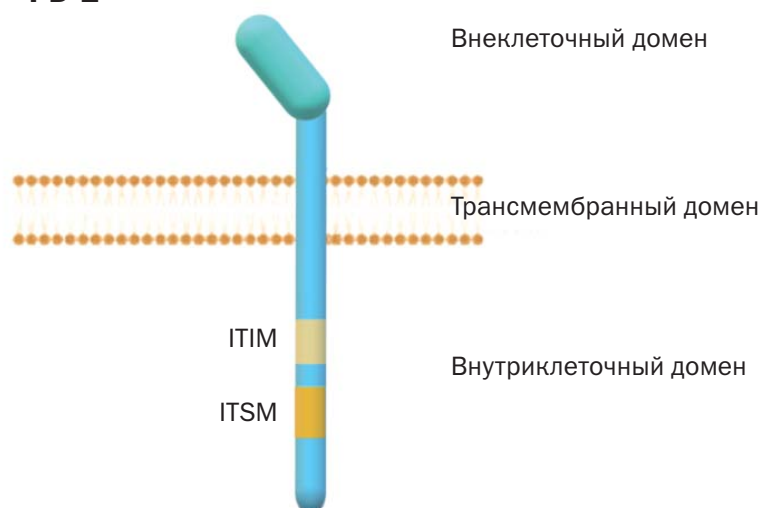


Рис. 1. Структура рецептора PD-1

Примечание. ITIM — иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив; ITSM — мотив переключения иммунорецептора на основе тирозина.

Fig. 1. Structure of the PD-1 receptor

Note. ITIM — immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif; ITSM — tyrosinebased switch motif.

мосомы в локусе 2q37.3. Структура PD-1 включает три домена: внеклеточный IgV-домен, трансмембранный и внутриклеточный. Внутриклеточный домен несет в себе характерные для ингибирующих рецепторов последовательности аминокислот, называемые мотивами: иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив (ITIM) и мотив переключения иммунорецептора на основе тирозина (ITSM) (рис. 1).

Экспрессируется PD-1 в виде мономера на поверхности активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток и естественных киллеров (NK). Активированные клетки начинают гиперэкспрессировать рецепторы PD-1 вместе с медиаторами воспаления, что, в свою очередь, инициирует экспрессию соответствующих лигандов [17].

Лигандами PD-1 являются PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273). В свою очередь, PD-L1 кодируется геном CD274, PD-L2 — геном PDCD1LG2, оба картируются на коротком плече 9-й хромосомы в локусе 9p24.1. PD-L1 широко экспрессируется различными типами клеток и обнаруживается как на иммунных клетках (Т- и В-клетки, дендритные клетки и макрофаги), так и на эндотелии сосудов, клетках островков Лангерганса, астроцитах, плацентарных синцитиотрофобластах и кератиноцитах. PD-L2 индуцируемо экспрессируется на дендритных клетках, макрофагах и популяциях В-клеток, его экспрессия ограничена в сравнении с PD-L1, что делает его менее удобной терапевтической мишенью в иммунотерапии рака [17].

При взаимодействии PD-1 со своими лигандами остатки тирозина, расположенные внутри доменов ITIM и ITSM PD-1, фосфорилируются и взаимодействуют с протеин-тирозинфосфатазами (PTP), такими как фосфатазы 1 и 2, содержащие домен SH2 (src-homology 2 domain) (SHP-1 и SHP-2) вблизи Т-клеточного рецептора (TCR) и CD28 (рис. 2). Данные PTP могут дефосфорилировать различные ключевые сигнальные киназы и противодействовать положительным сигналам, которые поступают через рецепторы TCR и CD28. По данным литературы, SHP-1 и SHP-2 дефосфорилируют сигнальные

молекулы ZAP-70 (протеинкиназа 70, ассоциированная с зета-цепью) и Lck (специфичная для лимфоцитов протеинтирозинкиназа), которые являются важными компонентами каскада активации передачи сигналов TCR. Кроме того, PD-1 может ингибировать функции Т-клеток за счет увеличения экспрессии фактора транскрипции BATF (basic leucine zipper transcription factor, ATF-like), который ингибирует транскрипцию множества значимых эффекторных генов и дополнительно противодействует сигналам после костимуляции TCR и CD28. Также доказано, что PD-1 вызывает подавление путей PI3K/Akt/mTOR и Ras/Erk, что приводит к снижению регуляции гликолиза и метаболизма аминокислот и увеличению окисления жирных кислот в Т-клетках. Изменяется ход дифференцировки Т-клеток, в результате чего они преобразуются в регуляторные (Treg) и истощенные клетки [18]. Истощенные Т-клетки, помимо экспрессии PD-1, характеризуются повышенной и устойчивой экспрессией таких иммуноингибирующих рецепторов, как CTLA-4, TIM-3, LAG-3, PSGL-1 (гликопротеиновый лиганд Р-селектина-1), и многих других [19].

По данным исследований, опухолевые клетки при ряде заболеваний способны экспрессировать на своей поверхности PD-L1. При этом в биоптате опухоли может выявляться экспрессия PD-1 в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (tumour-infiltrating lymphocytes; TIL) [20]. Это объясняет ускользание опухоли от иммунного надзора и истощение Т-клеток посредством механизмов, описанных выше, а также делает данную ИКТ важной мишенью для терапии злокачественных новообразований.

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

На сегодняшний день среди основных предикторов эффективности ИИКТ выделяют экспрессию в опухоли PD-L1, наличие TIL, микросателлитную нестабильность высокой степени (microsatellite instability high; MSI-H) и высокую мутационную нагрузку опухоли (tumor mutational burden high; TMB-H).

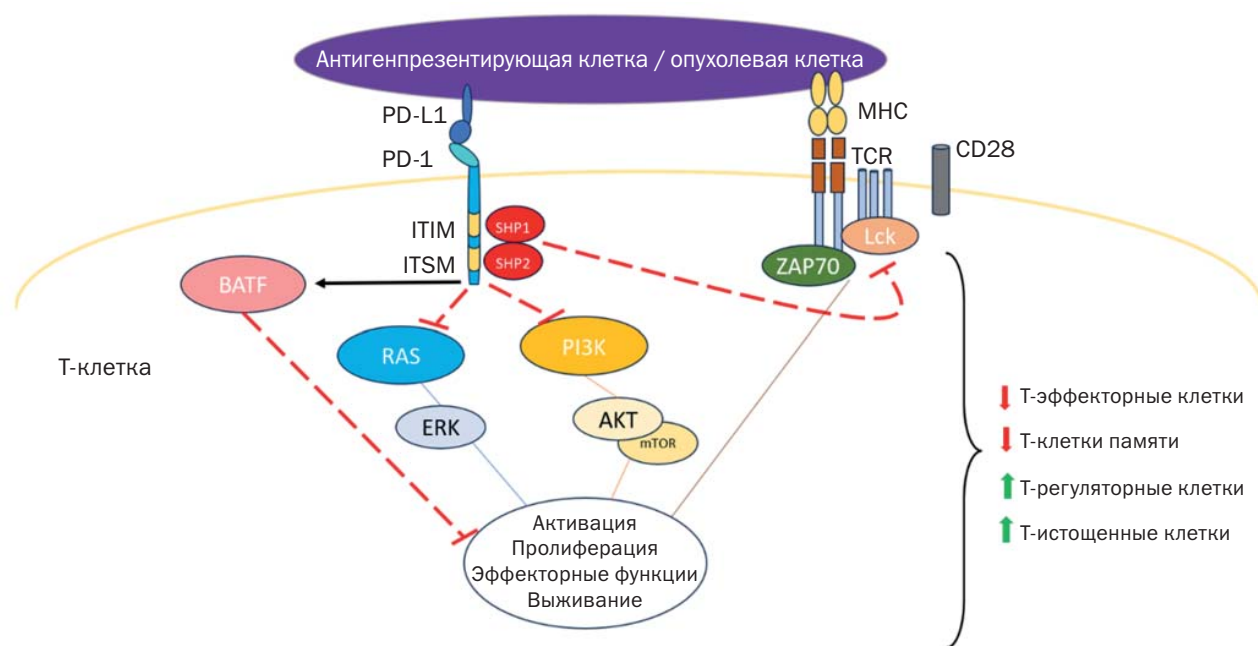


Рис. 2. Влияние PD-1 на основные сигнальные пути и перепрограммирование Т-клеток (адаптировано из [18])

Примечание. PD-1 — белок запрограммированной клеточной гибели 1; PD-L1 — лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели 1; ITIM — иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив; ITSM — мотив переключения иммунорецептора на основе тирозина; SHP1 — фосфатаза-1 с доменом SH2 1; SHP2 — фосфатаза-2 с доменом SH2; ZAP-70 — протеинкиназа 70, ассоциированная с зета-цепью; Lck — специфичная для лимфоцитов протеинтирозинкиназа, TCR — Т-клеточный рецептор; MHC — главный комплекс гистосовместимости; CD28 — кластер дифференцировки 28; BATF — фактор транскрипции BATF; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; mTOR — ингибитор мишени рапамицина млекопитающих; RAS — семейство белков RAS (retrovirus associated DNA sequences); AKT — протеинкиназа B; ERK — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами.

Источник: Bardhan K. и соавт., 2016 [18].

Fig. 2. Effect of PD-1 on major signaling pathways and reprogramming in T cells (adapted from [18])

Note. PD-1 — programmed cell death 1; PD-L1 — programmed death-ligand 1; ITIM — immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif; ITSM — tyrosine based switch motif; SHP1 — Src-homology region 2 domain-containing phosphatase-1; SHP2 — Src-homology region 2 domain-containing phosphatase-2; ZAP-70 — zeta-chain-associated protein kinase 70; Lck — lymphocyte specific protein tyrosine kinase; TCR — T-cell receptor; MHC — major histocompatibility complex; CD28 — cluster of differentiation 28; BATF — basic leucine zipper transcription factor, ATF-like; PI3K — phosphatidylinositol-3-kinases; mTOR — mammalian target of rapamycin; RAS — retrovirus associated DNA sequences protein family; AKT — protein kinase B; ERK — extracellular signal-regulated kinases.

Source: Bardhan K. et al., 2016 [18].

Была выявлена связь между высокой экспрессией PD-L1 и наличием изменения числа копий кодирующей его хромосомы (9p24.1) при лимфомах: в 97% случаев — при ЛХ [21], в 63–75% — при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме (ПМВКЛ) [22], более чем в 40% — при первичной лимфоме яичка и примерно в 20% — при первичной лимфоме центральной нервной системы [23]. По данным ряда исследований, экспрессия PD-L1 наблюдается также при НК/Т-клеточной лимфоме, ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфоме (ALK+ АККЛ), ОМЛ [24, 25]. По результатам двух метаанализов, высокая экспрессия PD-L1 была связана с лучшим ответом на терапию анти-PD-1 при ЛХ и диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) [26, 27]. Однако достоверность экспрессии PD-L1 как предиктора эффективности терапии ингибиторами PD-1 является предметом дискуссий. Существуют данные, демонстрирующие эффективность анти-PD-1 препаратов и при отсутствии экспрессии PD-L1, а также наоборот — случаи резистентности к терапии при наличии данного маркера [28].

По данным некоторых исследований в детской гематологии, экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками отмечалась в 100% случаев ЛХ [29], 100% — ALK+ АККЛ, в 50% — ДВКЛ, 72,7% — ДВКЛ, возникшей как посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание,

и ни в одном случае лимфомы Беркитта [30]. Следует отметить противоречивость данных литературы. Так, например, в другом исследовании экспрессия PD-L1 при лимфоме Беркитта выявлялась в 80% случаев [31]. Расхождения результатов, получаемых разными исследователями, могут быть связаны с отсутствием стандартизации методики определения биомаркера, а также зависят от способа забора материала на исследование.

В качестве альтернативного предиктора эффективности терапии ингибиторами PD-1 также рассматривается микроокружение опухоли, в частности TIL. Связь между инфильтрацией опухоли CD8⁺ Т-лимфоцитами и ответом на терапию анти-PD-1/PD-L1 была подтверждена посредством метаанализа при ряде злокачественных опухолей. В свою очередь, высокие уровни CD8⁺ Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении были связаны с более благоприятным прогнозом при ДВКЛ [32], первичной лимфоме яичка [33], фолликулярной лимфоме (ФЛ) [34], лимфоме из клеток мантимальной зоны [35] и ЛХ [36]. Существует упрощенная классификация опухолей, характеризующая каждую из групп по вероятности их ответа на иммунотерапию [37] (см. таблицу).

Высокая микросателлитная нестабильность опухоли, вызванная дефектом системы восстановления несоответствия ДНК (MMRd), также является важным

Таблица. Классификация опухолей на основании наличия инфильтрации Т-клетками и экспрессии PD-L1 [37]**Table.** Classification of tumors based on T-cell infiltration and PD-L1 expression [37]

TIL+/PD-L1+	Опухоли являются высокоиммуногенными
TIL-/PD-L1+	Опухоли демонстрируют резистентность к иммунотерапии лишь в том случае, если их иммунное микроокружение не будет изменено вследствие какого-то иного терапевтического вмешательства
TIL+/PD-L1-	Опухоли поддаются лечению ингибиторами иммунных контрольных точек, только если те не затрагивают систему PD1/PD-L1
TIL-/PD-L-	Опухоли, не способные ответить на какую-либо иммунотерапию

Примечание. TIL — инфильтрирующие опухоль лимфоциты; PD-1 — белок запрограммированной клеточной гибели 1; PD-L1 — лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели 1.

Note. TIL — tumor infiltrating lymphocytes; PD-1 — programmed cell death 1; PD-L1 — programmed death-ligand 1.

предиктивным маркером. Данный феномен приводит к более высокой мутационной нагрузке опухоли (TMB) и экспрессии опухолевого антигена, что, в свою очередь, усиливает активацию противоопухолевых Т-клеток. В исследованиях продемонстрировано, что пациенты с солидными опухолями с высоким уровнем TMB и/или MSI достигают стойкого ответа при терапии ИИКТ [38]. Однако, по данным ряда исследований, зарегистрирована низкая встречаемость MSI при лимфомах: 0,46% — при ЛХ, 3,2% — при ДВКЛ и 8% — при ПМВКЛ [39–41]. Также была продемонстрирована редкая встречаемость MMRd при ОМЛ [42].

ИНГИБИТОРЫ PD-1: ПЕМБРОЛИЗУМАБ И НИВОЛУМАБ

Пембролизумаб — гуманизированное моноклональное IgG4-антитело к PD-1. В 2017 г. он был одобрен FDA для лечения взрослых и детей с р/р классической ЛХ на основании результатов исследования KEYNOTE-087, где была отмечена ЧОО в 69% [43]. А в 2018 г. по результатам исследования KEYNOTE-170 (ЧОО — 45%) пембролизумаб одобрен FDA для лечения р/р ПМВКЛ [44].

Эффективность и безопасность применения данного препарата у детей оценивалась в многоцентровом открытом клиническом исследовании фазы I/II KEYNOTE-051 ($n = 154$). Пациенты включались в исследование на основании экспрессии опухоли PD-L1 $\geq 1\%$ и/или наличия MSI-H. Основную часть пациентов составили больные с солидными опухолями, но была небольшая группа из 15 пациентов с р/р ЛХ (9,1%).

Пембролизумаб вводился внутривенно в дозировке 2 мг/кг каждые 3 нед. В когорте детей с солидными опухолями ЧОО составила всего 5,9%, тогда как при ЛХ — 60% (13% ПР и 47% — частичных ремиссий). В данной группе пациентов показатели ВБП через 6 и 12 мес составили 72,7 и 51,9% соответственно, ОВ — 100% [45]. Профиль безопасности пембролизумаба был аналогичен профилям безопасности, зарегистрированным во взрослой популяции. Связанные с лечением НЯ любой степени тяжести наблюдались у 56% пациентов, наиболее частыми из них были анемия (8%), повышенная утомляемость (8%), снижение количества лимфоцитов (7%) и лихорадка (7%). НЯ 3–4-й степени тяжести были зарегистрированы у 8% пациентов и включали в себя снижение количества лимфоцитов (2%) и анемию (1%). Четыре пациента (3%) прекратили лечение из-за побочных эффектов, связанных с лечением, двое погибли (в одном случае развился пневмонит с плевральным выпотом, в другом — отек легких на фоне сепсиса).

Еще одно человеческое моноклональное антитело IgG4, направленное против PD-1, — ниволумаб. Препарат получил одобрение FDA в 2016 г. для лечения

пациентов с р/р классической ЛХ на основании результатов исследования CheckMate 205 (ЧОО достигла 69%) [46]. У взрослых применение ниволумаба в монотерапии или в комбинации с другими препаратами стало многообещающим терапевтическим подходом для пациентов с р/р ЛХ, НХЛ, ХЛЛ, ОМЛ и МДС высокого риска [47].

Оценка безопасности и эффективности применения ниволумаба в монотерапии у детей и молодых взрослых с р/р опухолевыми заболеваниями (исключая опухоли центральной нервной системы) проводилась в открытом исследовании фазы I/II ADVL1412 ($n = 85$). Отдельно были выделены группы больных ЛХ ($n = 10$) и НХЛ ($n = 10$). Введение ниволумаба осуществлялось в дозе 3 мг/кг в 1-й и 15-й день 28-дневного цикла. В когорте ЛХ ЧОО составила 30%, в группе пациентов с НХЛ — 10%. Никаких объективных ответов не наблюдалось у пациентов с солидными опухолями, оцениваемыми в этом исследовании. Стоит отметить, что полученные результаты ЧОО в группе детей с ЛХ ниже, чем в сопоставимом исследовании во взрослой популяции (ЧОО — 87%) [46]. Противоречивость результатов может быть обусловлена меньшей мутационной нагрузкой детских опухолей, незрелостью иммунной системы и развивающейся иммуносупрессией из-за проводимой высокодозной химиотерапии [48]. Тяжелые (3-й или более степени) НЯ наблюдались у 36% пациентов и соответствовали результатам исследования KEYNOTE-051 [47]. Наиболее часто встречалась гематологическая токсичность (анемия, лейкопения или тромбоцитопения), а самым распространенным негематологическим НЯ была усталость, наблюдаемая у 37%. Наиболее распространенным иммуноопосредованным НЯ (иНЯ) было повышение печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы — 32% из 69 или аланинаминотрансферазы — 26%).

В исследование CheckMate 744 были включены дети, подростки и молодые взрослые с р/р ЛХ без предварительной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Ниволумаб применялся в комбинации с БВ [49]. При отсутствии полного метаболического ответа после индукционного этапа лечения (4 цикла ниволумаб + БВ) проводилась терапия в объеме 2–4 цикла БВ + бендамустин. По данной схеме лечение получили 44 пациента. Средний возраст составил 16 лет. Частота полного метаболического ответа оказалась 59% после 4 циклов индукции ниволумаб + БВ и 82% при последующей терапии БВ + бендамустин, при этом ЧОО составила 100%. Показатель выживаемости без прогрессирования через 12 мес был 91%. Медиана общей выживаемости у всех пациентов не была достигнута. Во время индукции ниволумаб + БВ у 70% пациентов наблюдались НЯ, в 18% случаев — 3–4-й степени. Наиболее частыми НЯ (1–2-й степени) во время индукции были гипер-

чувствительность (20%), тошнота (20%) и диарея (14%); в одном случае НЯ привели к прекращению лечения (анафилактическая реакция 3-й степени); иНЯ в основном были 1–2-й степени и не требовали снижения доз лекарственных препаратов. Все зарегистрированные иНЯ, за исключением гипотиреоза, корректировались глюкокортикостероидами.

Важно отметить, что в настоящее время проводятся клинические исследования, посвященные включению иИКТ в первую линию терапии. Так, в исследовании NCT05772624 ниволумаб в сочетании с химиотерапией (доксорубин, винбластин, дакарбазин) используется в первой линии у молодых взрослых с ЛХ. Планируется, что исследование будет завершено в 2024 г.

НОВЫЕ ANTI-PD-1-ПРЕПАРАТЫ

В Китае разработаны и введены в клиническую практику такие гуманизированные антитела к PD-1, как торипалимаб, камрелизумаб, тислелизумаб, и полностью человеческое моноклональное антитело к PD-1 синтилимаб. В свою очередь, они уже показали значительное улучшение выживаемости при различных видах рака [50]. Кроме того, синтилимаб, камрелизумаб и тислелизумаб уже одобрены в Китае для лечения р/р ЛХ, продемонстрировав в клинических исследованиях ЧОО 80,4, 76,0 и 87,1% соответственно [51, 52]. Также синтилимаб в исследовании ORIENT-4 имел приемлемый профиль безопасности и выраженную противоопухолевую активность при экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме [52].

Опубликованы результаты фазы I клинического исследования по применению синтилимаба у детей с р/р злокачественными новообразованиями [53]. Всего было включено 29 пациентов, из них 10 человек с ЛХ, 1 — с ДВКЛ, 1 — с ПМВКЛ, 1 — с НК/Т-клеточной лимфомой, 16 — с солидными опухолями. Средний возраст больных составил 10 лет. В общей группе пациентов с лимфомами ЧОО составила 61,5% (8 из 13), с ЛХ — 60,0% (6 из 10). Отмеченные НЯ относились к 1-й или 2-й степени, у 10% пациентов — 3-й или более степени; иНЯ в основном были 1–2-й степени тяжести и включали в себя инфузионные реакции (7%), гипотиреоз (7%), гипертиреоз (7%), сыпь (7%) и пневмонит (3%).

ИНГИБИТОРЫ PD-L1: АТЕЗОЛИЗУМАБ, АВЕЛУМАБ, ДУРВАЛУМАБ

Эффективность данной группы препаратов оценивалась в клинических исследованиях у взрослых пациентов с р/р НХЛ. Больные получали монотерапию авелумабом [54] или комбинацию дурвалумаб + ибрутиниб [55]. Авелумаб хорошо переносился, но не обеспечил высокого уровня ответа у пациентов с р/р экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой. ЧОО составила 38%, а ПР — 24%. В свою очередь, дурвалумаб + ибрутиниб продемонстрировали сходную противоопухолевую активность, сопоставимую с ибрутинибом, применяемым в монорежиме, у пациентов с р/р ФЛ и ДВКЛ. Однако при комбинированной терапии отмечалась дополнительная токсичность.

Атезолизумаб является единственным ингибитором PD-L1, эффективность и безопасность которого оценивалась у детей с гематологическими заболеваниями [56]. Так, в многоцентровое исследование фазы I/II iMATRIX были включены 90 пациентов с различными злокачественными опухолями (в том числе 9 — с р/р ЛХ и 3 — с НХЛ). Медиана возраста составила 14 лет. Атезолизумаб хорошо переносился, но ответ на терапию был умеренным. Всего 4 пациента (5%) достигли

частичной ремиссии (из них 2 пациента с ЛХ и 1 с НХЛ). Что касается безопасности, наиболее частыми НЯ были лихорадка (41% пациентов), утомляемость (36%) и анемия (22%).

ПСЕВДОПРОГРЕССИЯ

Широкое применение иИКТ в терапии злокачественных новообразований привело к выявлению такого феномена, как псевдопрогрессия (ПП) — иммуноопосредованный побочный эффект иммунотерапии, при котором происходят транзиторное увеличение объема опухоли или возникновение новых очагов за счет их инфильтрации активированными иммунокомпетентными клетками [57]. Указанные изменения наблюдаются по данным компьютерной томографии (КТ) и/или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при общем улучшении состояния пациента. В клинической практике возникли трудности в дифференциальной диагностике данного явления с истинным прогрессированием опухоли. В результате это привело к пересмотру классических критериев ответа на лечение. В гематологии были пересмотрены рекомендации Лугано (2014) и разработаны критерии LYRIC [58]. Так, в критериях LYRIC введена категория «неопределенный ответ» (НО), учитывая вероятность развития ПП. Данная категория разделена на 3 типа. НО1 представляет собой увеличение суммы произведений перпендикулярных диаметров (SPD) на 50% и более в первые 12 нед терапии. НО2 разделен на подтипы а и b. Так, при НО2а отмечается увеличение произведения перпендикулярных диаметров (PPD) очага на 50% и более. При НО2b — увеличение PPD на > 50% очага или нескольких очагов. К НО3 относится увеличение метаболической активности очага без увеличения его размеров, соответствующих критериям прогрессии и без появления новых очагов. Важно отметить, что наличие НО подразумевает продолжение начатого лечения и проведение повторной визуализации через 12 нед (или ранее при наличии клинических показаний). Оценка контрольного исследования осуществляется с учетом следующих критериев: в случае зарегистрированного НО1 увеличение SPD $\geq 10\%$ на контрольной ПЭТ-КТ соответствует прогрессии заболевания; если SPD составляет < 10%, ответ по-прежнему будет классифицироваться как НО1, и пациенту следует продолжать лечение до тех пор, пока последующий контроль не покажет либо истинную прогрессию (увеличение $\geq 10\%$ от первого выявления НО1), либо ответ (уменьшение очага на $\geq 50\%$ от исходного уровня). В данной ситуации рекомендуется повторить визуализацию через 4–8 нед от исходной временной точки, чтобы убедиться в отсутствии дальнейшего роста очага. В случае НО2 новые или увеличивающиеся очаги должны быть добавлены к целевым поражениям при расчете SPD (но не более 6 очагов). Если SPD очагов увеличилась на $\geq 50\%$ от их минимального значения (которое может предшествовать НО), следует считать, что у пациента прогрессия. При выявленном НО3 учитывается тот факт, что к увеличению метаболической активности очага могут также приводить воспалительные процессы. Прогрессия в данном случае будет установлена при увеличении размера поражения или появлении новых очагов, как отмечалось выше. По данным двух метаанализов, общая частота встречаемости ПП при терапии иИКТ при солидных опухолях и лимфомах составляет 6,0 и 10,4% соответственно [59]. По представленной в литературе информации, нет данных о частоте встречаемости ПП у детей с гематологическими заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунные контрольные точки являются важной частью иммунной системы. В исследованиях было продемонстрировано, что опухоли используют ИКТ для уклонения от иммунного надзора. Это открытие послужило основой для разработки нового класса препаратов — ингибиторов ИКТ. Применение их в клинической практике способствовало значимому улучшению прогноза у пациентов с рецидивирующими/рефрактерными гемобластомами, что привело к одобрению ниволумаба и пембролизумаба для р/р ЛХ и ПМВКЛ. Кроме того, проводятся клинические исследования по включению иИКТ в первую линию терапии ЛХ. В исследованиях также была продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость терапии иИКТ в детской популяции больных. Но на сегодняшний день нет убедительных рекомендаций, на каком этапе лечения иИКТ должны включаться в комплексные режимы противоопухолевого лекарственного лечения, проводиться в монотерапии или в сочетании с химиотерапией и/или другими таргетными препаратами. Для ответа на эти вопросы требуется проведение дополнительных клинических и фундаментальных исследований. Но, несмотря на многочисленные вопросы, становится ясно одно: в практической работе клиницистов появился новый высокоэффективный класс лекарственных препаратов, который сможет улучшить результаты лечения и тех вариантов злокачественных новообразований, которые ранее считались прогностически неблагоприятными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
2. Huang PW, Chang JW. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. *Biomed J*. 2019;42(5):299–306. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.09.002>
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–723. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
4. Comin-Anduix B, Escuin-Ordinas H, Ibarrondo FJ. Tremelimumab: research and clinical development. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1767–1776. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S65802>
5. Keam SJ. Tremelimumab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(1):93–102. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01827-8>
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
7. Bashey A, Medina B, Corringham S, et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(7):1581–1588. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-168468>
8. Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, et al. Leukemia and Lymphoma Society Blood Cancer Research Partnership. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med*. 2016;375(2):143–153. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601202>
9. Zeidan AM, Knaus HA, Robinson TM, et al. A Multi-center Phase I Trial of Ipilimumab in Patients with Myelodysplastic Syndromes following Hypomethylating Agent Failure. *Clin Cancer Res*. 2018;24(15):3519–3527. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3763>
10. Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15(20):6446–6453. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432>

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Падерина — обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи.

Т.Т. Валиев — анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Aleksandra S. Paderina — data collection, review of scientific publications on the article's topic, analysis, development of the article's design, writing.

Timur T. Valiev — analysis, writing, editing, final approval of the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.С. Падерина

<https://orcid.org/0000-0002-3371-8639>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

11. Khouri IF, Fernandez Curbelo I, Turturro F, et al. Ipilimumab plus Lenalidomide after Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Lymphoid Malignancies. *Clin Cancer Res*. 2018;24(5):1011–1018. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2777>
12. Tuscano JM, Maverakis E, Groshen S, et al. A Phase I Study of the Combination of Rituximab and Ipilimumab in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(23):7004–7013. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0438>
13. Armand P, Lesokhin A, Borrello I, et al. A phase 1b study of dual PD-1 and CTLA-4 or KIR blockade in patients with relapsed/refractory lymphoid Malignancies. *Leukemia*. 2021;35(3):777–786. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0939-1>
14. Garcia JS, Flamand Y, Penter L, et al. Ipilimumab plus decitabine for patients with MDS or AML in posttransplant or transplant-naïve settings. *Blood*. 2023;141(15):1884–1888. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022017686>
15. Diefenbach CS, Hong F, Ambinder RF, et al. Ipilimumab, nivolumab, and brentuximab vedotin combination therapies in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: phase 1 results of an open-label, multicentre, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e660–e670. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30221-0)
16. Qin S, Xu L, Yi M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. *Mol Cancer*. 2019;18(1):155. doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1091-2>
17. Wu X, Gu Z, Chen Y, et al. Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:661–674. doi: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.03.006>
18. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol*. 2016;7:550. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00550>
19. Tinoco R, Carrette F, Barraza ML, et al. PSGL-1 Is an Immune Checkpoint Regulator That Promotes T Cell Exhaustion. *Immunity*. 2016;44:1190–1203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.015>
20. Li F, Li C, Cai X, et al. The association between CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and the clinical outcome of cancer

immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2021;41:101134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101134>

21. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(17):3268–3277. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282780>

22. Mottok A, Hung SS, Chavez EA, et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019;134(10):802–813. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019001126>

23. Chapuy B, Roemer MGM, Stewart C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 2016;127(7):869–881. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-673236>

24. Song TL, Nairismägi M-L, Laurensia Y, et al. Oncogenic activation of the STAT3 pathway drives PD-L1 expression in natural killer/T-cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(11):1146–1158. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-829424>

25. Liao D, Wang M, Liao Y, et al. A Review of Efficacy and Safety of Checkpoint Inhibitor for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Front Pharmacol*. 2019;10:609. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00609>

26. Zhao S, Zhang M, Zhang Y, et al. The prognostic value of programmed cell death ligand 1 expression in non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis. *Cancer Biol Med*. 2018;15(3):290. doi: <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0047>

27. Qiu L, Zheng H, Zhao X. The prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):273. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5466-y>

28. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018–2028. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>

29. Dilly-Feldis M, Aladjidi N, Refait JK, et al. Expression of PD-1/PD-L1 in children's classical Hodgkin lymphomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27571. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.27571>

30. Fisher KE, Ferguson LS, Coffey AM, et al. Programmed cell death ligand 1 expression in aggressive pediatric non-Hodgkin lymphomas: frequency, genetic mechanisms, and clinical significance. *Haematologica*. 2022;107(8):1880–1890. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280342>

31. Majzner RG, Simon JS, Grosso JF, et al. Assessment of programmed death-ligand 1 expression and tumor-associated immune cells in pediatric cancer tissues. *Cancer*. 2017;123(19):3807–3815. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.30724>

32. Autio M, Leivonen S-K, Brück O, et al. Immune cell constitution in the tumor microenvironment predicts the outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2020;106(3):718–729. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.243626>

33. Leivonen S-K, Pollari M, Brück O, et al. T-cell inflamed tumor microenvironment predicts favorable prognosis in primary testicular lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(2):338–346. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.200105>

34. Wu H, Tang X, Kim HJ, et al. Expression of KLRG1 and CD127 defines distinct CD8+ subsets that differentially impact patient outcome in follicular lymphoma. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7):e002662. doi: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002662>

35. Nygren L, Wasik AM, Baumgartner-Wennerholm S, et al. T-Cell Levels Are Prognostic in Mantle Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6096–6104. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0889>

36. Alonso-Álvarez S, Vidrales MB, Caballero MD, et al. The number of tumor infiltrating T-cell subsets in lymph nodes from patients with Hodgkin lymphoma is associated with the outcome after first line ABVD therapy. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(5):1144–1152. doi: <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1239263>

37. Teng MW, Ngio SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res*. 2015;75(11):2139–2145. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0255>

38. Strickler JH, Hanks BA, Khasraw M. Tumor Mutational Burden as a Predictor of Immunotherapy Response: Is More Always Better? *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1236–1241. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3054>

39. Wienand K, Chapuy B, Stewart C, et al. Genomic analyses of flow-sorted Hodgkin Reed-Sternberg cells reveal complementary mechanisms of immune evasion. *Blood Adv*. 2019;3(23):4065–4080. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001012>

40. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood*. 2019;134(26):2369–2382. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019002067>

41. Tian T, Li J, Xue T, et al. Microsatellite instability and its associations with the clinicopathologic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2020;9(7):2330–2342. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.2870>

42. El Hussein S, Daver N, Liu JL, et al. Microsatellite Instability Assessment by Immunohistochemistry in Acute Myeloid Leukemia: A Reappraisal and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(6):e386–e391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.12.004>

43. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. KEYNOTE-087. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2125–2132. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1316>

44. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3291–3299. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01389>

45. Georger B, Kang HJ, 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):121–133. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30671-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30671-0)

46. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311–319. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087>

47. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2698–2704. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.9789>

48. Park JA, Cheung NV. Limitations and opportunities for immune checkpoint inhibitors in pediatric malignancies. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:22–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.05.006>

49. Harker-Murray P, Mauz-Körholz C, Leblanc T, et al. Nivolumab and brentuximab vedotin with or without bendamustine for R/R Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. *Blood*. 2023;141(17):2075–2084. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022017118>

50. Shi Y. Landscape of the clinical development of China innovative anti-lung cancer drugs. *Cancer Pathog Ther*. 2022;1(1):67–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2022.10.003>

51. Markham A, Keam SJ. Camrelizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(12):1355–1361. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01167-0>

52. Tao R, Fan L, Song Y, et al. Sintilimab for relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a multicenter, single-arm, phase 2 trial (ORIENT-4) Signal Transduct. *Target Ther*. 2021;6(1):365. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00768-0>

53. Que Y, Wang J, Sun F, et al. Safety and clinical efficacy of sintilimab (anti-PD-1) in pediatric patients with advanced or recurrent malignancies in a phase I study. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):392. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01636-9>

54. Kim SJ, Lim JQ, Laurensia Y, et al. Avelumab for the treatment of relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma: An open-label phase 2 study. *Blood*. 2020;136(24):2754–2763. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007247>

55. Herrera AF, Goy A, Mehta A, et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with durvalumab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2020;95(1):18–27. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.25659>

56. Georger B, Zwaan CM, Marshall LV, et al. Atezolizumab for children and young adults with previously treated solid tumours,

non-Hodgkin lymphoma, and Hodgkin lymphoma (iMATRIX): A multicentre phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):134–144. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30693-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30693-X)
57. Onesti CE, Frères P, Jerusalem G. Atypical patterns of response to immune checkpoint inhibitors: interpreting pseudoprogression and hyperprogression in decision making for patients' treatment. *J Thorac Dis.* 2019;11(1):35–38. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.47>

58. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016;128(21):2489–2496. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-718528>
59. Lee AJ, Kim KW, Cho YC, et al. Incidence of Immune-Mediated Pseudoprogression of Lymphoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2257. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10112257>

Статья поступила: 17.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

The article was submitted 17.04.2024, accepted for publication 16.06.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н. [**Timur T. Valiev**, MD, PhD]; **адрес:** 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 [**address:** 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 324-42-87; **e-mail:** timurvaliev@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9802-8610

Падерина Александра Сергеевна [**Aleksandra S. Paderina**, MD]; **e-mail:** apaderina@mail.ru