

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-23-35

Цитирование: Карпова Н. В., Иванов М. В., Милейко В. А., Румянцев А. А., Титова Т. А., Аракелян Г. А. и соавт. Опыт применения ниволумаба у российских пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в рамках программы расширенного доступа. Подгрупповой анализ корреляции экспрессионных маркеров и эффективности терапии ниволумабом. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (3) : 23–35

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИВОЛУМАБА У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ РАСШИРЕННОГО ДОСТУПА. ПОДГРУППОВОЙ АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИОННЫХ МАРКЕРОВ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ

Н. В. Карпова¹, М. В. Иванов², В. А. Милейко², А. А. Румянцев³, Т. А. Титова³, Г. А. Аракелян^{3,9}, А. П. Оганесян⁷, А. В. Каныгина⁴, Е. И. Шарова⁴, Р. А. Гафанов⁵, А. С. Калпинский⁶, Б. Я. Алексеев⁶, А. И. Семенова⁷, С. А. Проценко⁷, Ф. В. Моисеенко^{7,8,10}, В. Б. Матвеев³, Д. А. Носов¹

¹ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой», Москва, Россия

² ООО «ОнкоДиагностика Атлас», Москва, Россия

³ НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства России», Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁷ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁸ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

⁹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация: В России ниволумаб был зарегистрирован в декабре 2016 года в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) и до сих пор остается препаратом выбора при проведении терапии второй линии у пациентов с прогрессированием процесса после использования тирозинкиназных ингибиторов. Несмотря на то, что иммунотерапия уже зарекомендовала себя в качестве эффективного подхода для лечения ПКР, предиктивные биомаркеры для рационального отбора пациентов по-прежнему не идентифицированы.

В данное исследование было включено 75 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), получивших ниволумаб во 2-й и последующих линиях терапии с 2015 по 2020 года в рамках программы расширенного доступа к препарату. Частота объективного ответа составила 21,3 %. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,5 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута.

С целью анализа молекулярных биомаркеров, коррелирующих с ответом на иммунотерапевтическое лечение, мы провели полнотранскриптомное РНК-секвенирование 16 образцов (FFPE) у 15 пациентов с оценкой уровня экспрессии отдельных генов (PDCD1, CD274, CD8A, CD8B, CD4) и генных сигнатур (Angio, Teff, Myeloid Inflammation). Частота контроля заболевания не отличалась в подгруппах пациентов с высоким и низким значением экспрессии какой-либо из исследованных сигнатур, а дальнейший анализ методом главных компонент не позволил выявить кластеризацию пациентов с наличием и отсутствием объективного ответа.

Дальнейшие исследования на большей выборке пациентов помогут подтвердить или опровергнуть предиктивную роль выбранных для анализа биомаркеров в гетерогенной популяции больных ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ниволумаб, анти-PD-1, иммунотерапия

Собственные исследования

Введение

За последние 10 лет достигнуты большие успехи в лечении почечно-клеточного рака (ПКР) с внедрением в клиническую практику регуляторов контрольных точек иммунного ответа: анти-PD-1-, анти-PD-L1-, анти-CTLA-4-моноклональных антител. Противоопухолевое действие ингибиторов иммунных контрольных точек основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов. Препараты данной группы рекомендованы к клиническому использованию при раке почки, как в монорежиме, так и в комбинациях. В первой линии для лечения метастатического ПКР зарегистрированы комбинации ниволумаба (анти-PD-1) и ипилимумаба (анти-CTLA-4) [1], пембролизумаба (анти-PD-1) и акситиниба (антиангиогенный таргетный препарат, блокирующий рецепторы VEGF 1–3) [2], авелумаба (анти-PD-L1) и акситиниба [3].

Ниволумаб был одним из первых регуляторов контрольных точек иммунного ответа, зарегистрированных для лечения мПКР, и до сих пор остается препаратом выбора при проведении терапии второй линии у пациентов с прогрессированием процесса после использования тирозинкиназных ингибиторов. Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1), экспрессируемого на Т-клетках, и его лигандами (PD-L1 и PD-L2), присутствующими на антигенпрезентирующих клетках и опухолевых клетках. Таким образом, происходит нарушение передачи сигналов PD-1/PD-L1, тем самым создаются условия для реализации иммунного ответа со стороны цитотоксических Т-лимфоцитов [4].

В регистрационном исследовании CheckMate-025 было продемонстрировано преимущество ниволумаба по сравнению со стандартной терапией ингибитором mTOR — эверолимусом. Медиана ОВ при терапии ниволумабом составила 25,0 месяцев, по сравнению с 19,6 месяцами при лечении эверолимусом, частота объективных ответов при применении ниволумаба была выше (25%), чем при применении эверолимуса (5%) ($p < 0,001$), при более благоприятном профиле безопасности [5]. По данным расширенного анализа результатов длительного наблюдения за пациентами, получавшим лечение в рамках протокола CheckMate-025, при минимальном наблюдении в течение 64 месяцев (медиана 72 месяца) ниволумаб сохранял преимущество в отношении ОВ по сравнению с эверолимусом: медиана 25,8 месяца [95% ДИ, 22,2–29,8 месяца] против 19,7 месяца [95% ДИ, 17,6–22,1 месяцев]; отношение рисков [ОР], 0,73; 95% ДИ, 0,62–0,85 с вероятностью 5-летней ОВ 26% и 18% соответственно. Это свидетельствует о более высоком качестве клинических эффектов в группе пациентов, получавших ниволумаб [6].

В России ниволумаб был зарегистрирован в декабре 2016 года в качестве монотерапии распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей систем-

ной терапии. Несмотря на то, что иммунотерапия уже зарекомендовала себя в качестве эффективного подхода для лечения ПКР, по-прежнему отсутствуют предиктивные биомаркеры для рационального отбора пациентов.

На данный момент в клинической практике продолжают использоваться 2 основные прогностические модели MSKCC и IMDC [7–8]. Обе модели отражают биологическое течение заболевания, а не его чувствительность к иммунотерапии. Такие маркеры, как уровень экспрессии PD-L1 или мутационная нагрузка, которые коррелируют с эффективностью иммунотерапии при других заболеваниях не показали своей значимости для отбора пациентов при ПКР [9–13]. Так, в клиническом исследовании CheckMate 025 (ниволумаб против эверолимуса) медиана ОВ была выше в подгруппе пациентов без экспрессии PD-L1 ($< 1\%$, медиана ОВ 27,4 месяца) по сравнению с пациентами с положительным статусом PD-L1 ($> 1\%$, 21,8 месяцев), а преимущество в ОВ при использовании ниволумаба наблюдалось среди всех пациентов вне зависимости от статуса PD-L1 [14]. В исследовании CheckMate 214 в подгруппе пациентов с промежуточным и высоким риском по шкале IMDC комбинация ниволумаб с ипилимумабом демонстрировала свое преимущество над сунитинибом вне зависимости от уровня PD-L1 экспрессии, но при этом отмечалась тенденция к большей частоте объективных ответов у пациентов с наличием PD-L1 экспрессии (37% vs 58%, [15]). Также в клиническом исследовании II фазы эффективность атезолизумаба не коррелировала ни с мутационной нагрузкой, ни с экспрессией PD-L1 [16].

В совокупности это может свидетельствовать о том, что требуются более комплексные и интегральные подходы к поиску молекулярных предикторов эффективности иммунотерапии при этом заболевании, такие как анализ транскриптомных данных. Ранее в исследованиях у пациентов с меланомой кожи, раком легкого и раком мочевого пузыря было показано, что такие биомаркеры, как уровень экспрессии PD-L1, определяемый иммуногистохимическим методом, а также экспрессия генетических сигнатур, ассоциированных с опухолевой инфильтрацией CD8+ Т-клетками и активностью интерферона гамма (IFN- γ), коррелируют с эффективностью иммунотерапии регуляторами контрольных точек иммунного ответа [17–20]. Более того, в исследованиях было показано, что Т-лимфоциты миелоидного происхождения вовлечены в подавление противоопухолевого иммунного ответа [21]. В соответствии с этими данными мы провели ретроспективный анализ корреляции экспрессионных маркеров и эффективности терапии ниволумабом в монорежиме у пациентов с метастатическим раком почки.

Материалы и методы

В исследование включено 75 пациентов с мПКР, которые получили хотя бы 1 введение ниволумаба в рамках программы расширенного доступа иницированной

в 2015 году в качестве второй или последующих линий терапии. Ниволумаб вводился внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

В программу расширенного доступа включались пациенты, соответствующие следующим критериям: старше 18 лет, наличие гистологически подтвержденного метастатического почечно-клеточного рака (IV ст. по 7 версии AJCC), прогрессирование заболевания после хотя бы 1 линии лечения. Количество предшествующих линий лечения не было ограничено.

Программа расширенного доступа получила одобрение этического комитета 18 июля 2018 года. В исследовании участвовало несколько центров: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, СПбКНПЦо, МНИОИ им. П. А. Герцена, НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Петрова, ЦКБ УДП РФ, РНЦРР. Все представленные данные были проспективно собраны в электронной базе пациентов.

ВБП рассчитывали от момента первого введения ниволумаба до прогрессирования заболевания или смерти в зависимости от того, что произошло раньше. ОВ рассчитывалась с момента начала терапии ниволумабом до смерти (от основного заболевания). Ответ на терапию оценивался по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1). Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом ниволумаба, оценивались по критерию National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03.

Все собранные данные и переменные конечной точки обобщены с использованием описательной статистики в дополнение к статистическому моделированию. Для описания характеристик пациентов были использованы методы описательной статистики, для оценки ОВ и ВБП — метод Каплана–Мейера. Все статистические расчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 23.0.

Молекулярный анализ

Транскриптомный анализ проводили на образцах опухолевой ткани, фиксированной в формалине (FFPE), полученных после радикальной или циторедуктивной нефрэктомии до начала лекарственного лечения. ДНК и РНК выделяли набором Allprep DNA\RNA FFPE Kit (Qiagen) в соответствии с протоколом от производителя. При выделении добавляли 1,5-кратный избыток протеинкиназы K (Qiagen). Элюирование ДНК проводили с помощью 50 мкл DNase\RNAse free water (Ambion). Элюирование РНК проводили с помощью 25 мкл DNase\RNAse free water (Ambion). Концентрацию ДНК измеряли флуориметрическим методом с использованием набора Qubit DNA BR assay kit (Thermo Fisher) на приборе Qubit-2 (Thermo Fisher) в соответствии с протоколом от производителя. Концентрацию РНК измеряли флуориметрическим методом с использованием набора Qubit RNA BR assay kit (Thermo Fisher) на приборе Qubit-2 (Thermo Fisher).

Приготовление библиотек для секвенирования проводили с использованием наборов реагентов NEBNext® rRNA Depletion Kit (Human/Mouse/Rat) (NEB) и NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit (NEB). Итоговый профиль распределения длин библиотеки определяли на приборе Bioanalyser (Agilent), концентрацию на приборе Qubit и набором Qubit DNA HS assay kit (Thermo Fisher). Очистку библиотек проводили с использованием Ampure Beads (Beckman Coulter).

Файлы формата fastq были получены после автоматического демультиплексирования образцов, полученных после секвенирования на платформе Novaseq. Удаление оставшихся фрагментов адапторов проводилось программой cutadapt (версия 3.3) и программой trimmomatic (версия 0.3). Затем проводилось картирование данных на последовательности рибосомальной ДНК для удаления рибосомальных чтений. Картирование оставшихся чтений на геномную сборку версии GRCh38 проводилось с помощью программного пакета STAR (версия 2.7.4a). Значения уровней экспрессии в метрике TPM (transcripts per million) были получены с использованием программы salmon (версия 1.4.0). Для создания индекса и последующего перевода уровня экспрессии на ген использовались аннотационные файлы Gencode37. Контроль качества полученных данных проводили с использованием пакетов PCAtools и ISeqQC на основе значений TPM, полученных salmon.

Анализ экспрессии генов проводился как для отдельных генов, так и для генных сигнатур Angio, Teff и Myeloid Inflammation. Генные сигнатуры определялись следующим образом:

- Angio: VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, and CD34;
- Teff: CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, and CD274;
- Myeloid Inflammation: IL-6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, and PTGS2.

Повышение или понижение экспрессии генных сигнатур может свидетельствовать об активации или деактивации соответствующего биологического процесса или сигнального каскада к клетке. Выбор состава генных сигнатур основан на ранее опубликованных данных. Сначала для определения уровня экспрессии каждого отдельного гена производится логарифмическая трансформация, после чего вычисляется среднее значение в рамках одной сигнатуры. В соответствии с полученными значениями пациенты делились на группы высокого (high) и низкого (low) значения сигнатуры на основании отношения (больше, меньше) к среднему значению.

Результаты

В исследование было включено 75 пациентов, которые получали лечение в рамках программы расширенного доступа, которая началась в России в 2015 году. В исследовании в основном преобладали пациенты со светлоклеточным вариантом почечно-клеточного рака после нефрэктомии, получившие 2 и более линий терапии. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Собственные исследования

Таблица 1. Характеристика пациентов

		n (%)
Пол	Мужской	47 (62,7)
	Женский	28 (37,3)
Возраст	Медиана (мин–макс)	61 (38–72)
ECOG	0	18 (24,0)
	1	39 (52,0)
	2	17 (22,7)
Гистологический вариант	Светлоклеточный	68 (90,7)
	Папиллярный	5 (6,7)
	Хромобластный	1 (1,3)
	Из собирательных трубочек	1 (1,3)
После нефрэктомии	Да	74 (98,7)
	Нет	1 (1,3)
Объем оперативного вмешательства	Циторедуктивная нефрэктомия	32 (42,7)
	Радикальная нефрэктомия	42 (56,0)
Предшествующие линии лечения (количество)	1	31 (41,3)
	2	21 (28,0)
	3 и более	23 (30,7)
Предшествующая терапия	Тирозинкиназные ингибиторы (Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб, Акситиниб)	1 линия — 59 (78,6)
		2 линия — 29 (38,6)
		3 линия — 12 (16,0)
	Ингибиторы m-TOR (Эверолимус, Темсиролимус)	1 линия — 1 (1,3)
		2 линия — 13 (17,3)
		3 линия — 10 (13,3)
	Анти-VEGF МКА (Бевацизумаб + ИНФ)	1 линия — 15 (20,0)
		2 линия — 0
		3 линия — 0
Локализация метастазов	Легкие	61 (81,3)
	Кости	22 (29,3)
	Печень	20 (26,7)
	ЛУ	41 (54,7)
	Головной мозг	3 (4,0)
	Почки	12 (16,0)
	Мягкие ткани	7 (9,3)
Прогноз по MSKCC	Благоприятный	19 (25,3)
	Промежуточный	27 (36,0)
	Плохой	6 (8,0)
	Неизвестно	23 (30,6)

Частота объективного ответа составила 21,3%: у 3 (4,0%) пациентов был достигнут полный ответ, у 13 (17,3%) — частичный ответ. Стабилизация заболевания отмечалась у 30 (40,0%) пациентов. Таким образом, контроль заболевания наблюдался у 46 пациентов (61,3%).

Медиана ВБП составила 5,5 мес. (95% ДИ 4,28–6,83). Одно-, двухлетняя ВБП — 17 и 2%, соответственно (рис. 1). Медиана ОВ не достигнута. Одно-, двухлетняя ОВ составила 62 и 59%, соответственно (рис. 2). Общая медиана

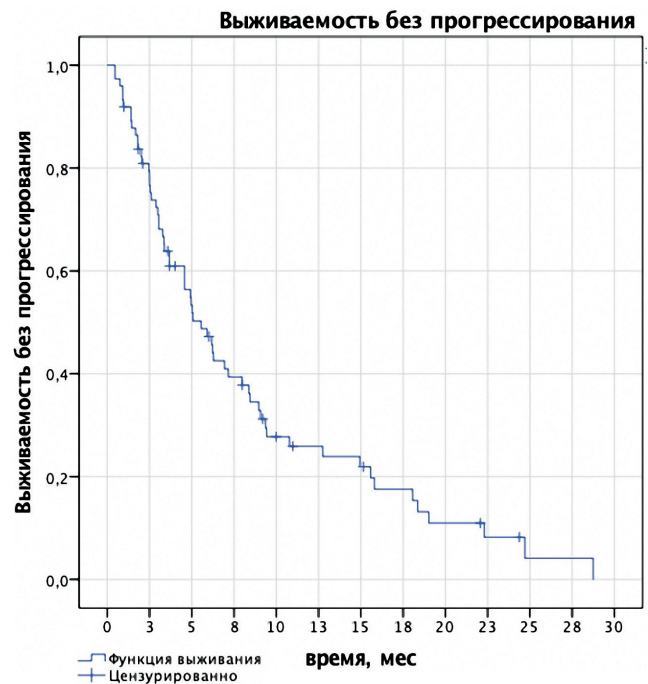


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования, рассчитанная по методу Каплана–Мейера.

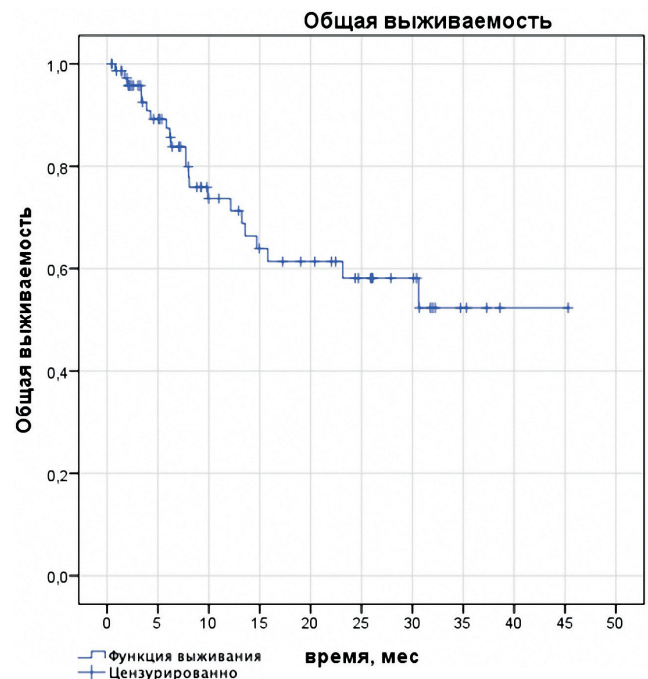


Рисунок 2. Общая выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Мейера.

периода наблюдения (мин — макс) составила 8,4 месяца (0,4–45 месяцев), в течение которых 45% пациентов (34/75) умерли. Основной причиной смерти было прогрессирование заболевания.

В результате проведенного однофакторного анализа были выделены следующие благоприятные клинические и лабораторные факторы, ассоциированные с более высокими показателями ОВ: пол — мужской, статус ECOG — 0 баллов, менее 3 зон отдаленного метастазирования, уровень гемоглобина более 115 г/л, уровень тромбоцитов менее $300 \times 10^9/\text{л}$. (табл. 2). Учитывая ограниченное число больных, включенных в исследование, и наличие валидированных прогностических моделей (MSKCC и IMDC), поиск независимых факторов прогноза на основе многофакторного анализа не проводился.

Таблица 2. Прогностические факторы в отношении ОВ

Факторы		МВБП, мес	n	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	≤ 65	4,57 (2,80–6,33)	54	1,40 (0,76–2,55)	0,28
	> 65	8,38 (4,02–12,74)	21		
Пол	Мужской	7,162 (4,44–9,89)	47	0,53 (0,31–0,90)	0,018
	Женский	3,35 (2,53–4,18)	28		
ECOG	0	15,57 (5,51–25,64)	18	0,43 (0,22–0,85)	0,015
	1–2	4,57 (3,05–6,08)	56		
Зоны отдаленного метастазирования	1–2	6,93 (1,75–12,11)	38	0,57 (0,34–0,96)	0,036
	3–5	4,93 (3,10–6,76)	37		
Гемоглобин	> 115	6,28 (3,07–9,48)	40	0,54 (0,31–0,92)	0,025
	≤ 115	4,57 (2,92–6,22)	25		
Тромбоциты	≤ 300	6,28 (3,65–8,90)	41	0,56 (0,32–0,99)	0,045
	> 300	3,68 (2,56–4,80)	24		
Прогноз по MSKCC	Благоприятный	8,44 (6,68–10,21)	19	0,54 (0,28–1,04)	0,065
	Промежуточный и плохой	4,96 (2,70–7,22)	33		
Предшествующие линии лечения (количество)	0–1	5,55 (3,12–7,98)	31	0,944 (0,56–1,59)	0,83
	2 и более	4,93 (2,91–6,94)	44		
Иммуноопосредованные нежелательные явления	Были	6,18 (3,75–8,61)	20	0,64 (0,35–1,16)	0,15
	Нет	5,03 (3,21–6,84)	55		

Безопасность

В данном исследовании не было выявлено ранее не описанных нежелательных явлений (НЯ). Возникновение НЯ, связанных с приемом ниволумаба, наблюдалось у 20 (26,6%) пациентов. Основные жалобы были на усталость (2,7%), сыпь (2,7%), зуд (1,3%), стоматит (1,3%), снижение аппетита (1,3%), анемию (1,3%). Иммуноопосредованные НЯ диагностированы у 21 (28,1%) пациента, из них 3–4 степени были у 10 (13,3%) пациентов (табл. 3). Большая часть НЯ купировались в течение 3–4 недель от момента возникновения. Отмена терапии в связи с непереносимостью произошла у 3 (4%) пациентов. Не зафиксировано ни одного смертельного случая, связанного с возникновением НЯ.

Таблица 3. Иммуноопосредованные НЯ

НЯ	Число больных с НЯ, n (%)	
	Любой степени	3–4 степени
Легочные	2 (2,7)	2 (2,7)
Гастроинтестинальные	0	0
Кожные	2 (2,7)	1 (1,3)
Гепатотоксичность	4 (5,3)	2 (2,7)
Нефротоксичность	2 (2,7)	1 (1,3)
Эндокринопатии	9 (12,0)	3 (4,0)
Другое	2 (2,7)	1 (1,3)

Результаты молекулярного исследования

С целью поискового анализа молекулярных биомаркеров, коррелирующих с ответом на иммунотерапевтическое лечение, мы провели полнотранскриптомное РНК-секвенирование 16 образцов опухолевой ткани (FFPE) у 15 пациентов. Клинико-патологические характеристики данной подгруппы больных представлены в табл. 4. По результатам секвенирования было получено в среднем 1,24 млн чтений на каждый образец. После удаления чтений, картируемых на рибосомальную РНК, среднее количество чтений, картируемых на белок-кодирующие гены составило 5,68 млн чтений. Данный объем является достаточным для проведения экспрессионного анализа. Однако для двух образцов количество чтений, картируемых на белок-кодирующие гены составило 1 млн и меньше, а метод главных компонент продемонстрировал выпадение их из общего массива данных (рис. 3). В этих же образцах наблюдалось понижение экспрессии генов GAPDH и ACTB (повсеместно экспрессируемых во всех тканях человека) по сравнению со средним значением ($p < 0,001$) (рис. 4а), что может означать низкое качество данных, полученных для этих образцов. В связи с этим указанные образцы далее не использовались для анализа.

Понижение размерности данных экспрессии генов с помощью метода главных компонент не выявил кластеризации образцов пациентов в зависимости от ответа на терапию

Собственные исследования

Таблица 4. Характеристика пациентов, включенных в подгрупповой анализ предиктивных биомаркеров

Характеристика	Количество (%)
Всего	15 (100%)
Пол пациента	
Мужской	7 (47%)
Женский	8 (53%)
Возраст (среднее \pm стандартное отклонение)	59 \pm 6
Стадия заболевания (на момент забора биоматериала)	
I	1 (7%)
II	0 (0%)
III	6 (40%)
IV	8 (53%)
Прогноз MSKCC	
Благоприятный	3 (20%)
Промежуточный	5 (33%)
Плохой	1 (7%)
Неизвестно	6 (40%)
Объем оперативного лечения	
Циторедуктивная нефрэктомия	8 (53%)
Радикальная операция	7 (47%)
Число линий предшествующей терапии	
1	4 (27%)
2	7 (46%)
3 и более	4 (27%)
Ответ на терапию ниволумабом	
Полный ответ	1 (7%)
Частичный ответ	3 (20%)
Стабилизация заболевания	8 (53%)
Прогрессирование заболевания	3 (20%)

ниволумабом (рис. 3). Анализ экспрессии отдельных генов (PDCD1, CD274, CD8A, CD8B, CD4) показал, что полный и частичный ответ наблюдался в группе пациентов с высоким значением экспрессии CD274 (PD-L1). Частота объективного ответа в группе пациентов с уровнем экспрессии CD274 выше $[n=7]$ и ниже $[n=7]$ медианного значения составила 57% [95% ДИ 18–90%] против 0% [95% ДИ 0–40%] ($p=0,18$) соответственно. Аналогично, объективный ответ не наблюдался в группе пациентов с низким значением экспрессии CD4 (ЧОО 57% [95% ДИ 18–90%] против 0% [95% ДИ 0–40%] в группе пациентов со значением экспрессии выше $[n=7]$ и ниже $[n=7]$ медианного, соответственно, $p=0,18$, рис. 4). Однако частота контроля заболевания в подгруппе пациентов со значением экспрессии сигнатуры генов (CD274 + CD4) превышающим среднее значение равна частоте контроля заболевания в подгруппе пациентов со значением экспрессии этой сигнатуры меньше среднего, что не подтверждает связь коэкспрессии этих генов с ответом на терапию ниволумабом. Корреляции ответа на ниволумаб с экспрессией генов PDCD1, CD8A и CD8B не наблюдалось (рис. 5). Корреляции частоты контроля заболевания с уровнем значения экспрессионных сигнатур не обнаружено (рис. 5). В подгруппе пациентов со значением миелоидной сигнатуры ниже медианного $[n=7]$ частота контроля заболевания составила 100% [95% ДИ 59–100%], однако статистической разницы с частотой контроля заболевания в подгруппе пациентов со значением миелоидной сигнатуры выше медианного $[n=7]$ обнаружено не было ($p=0,23$, рис. 4). Также ответ наблюдался только в подгруппе пациентов с высоким значением экспрессии ангиогенной сигнатуры (ЧОО 40% [95% ДИ 12–73%] против 0% [95% ДИ 0–52%] при значении сигнатуры 24,8 и выше $[n=10]$ и ниже $[n=5]$ соответственно, $p>0,1$), а два пациента с самым высоким значением экспрессии Т-эффекторной сигнатуры

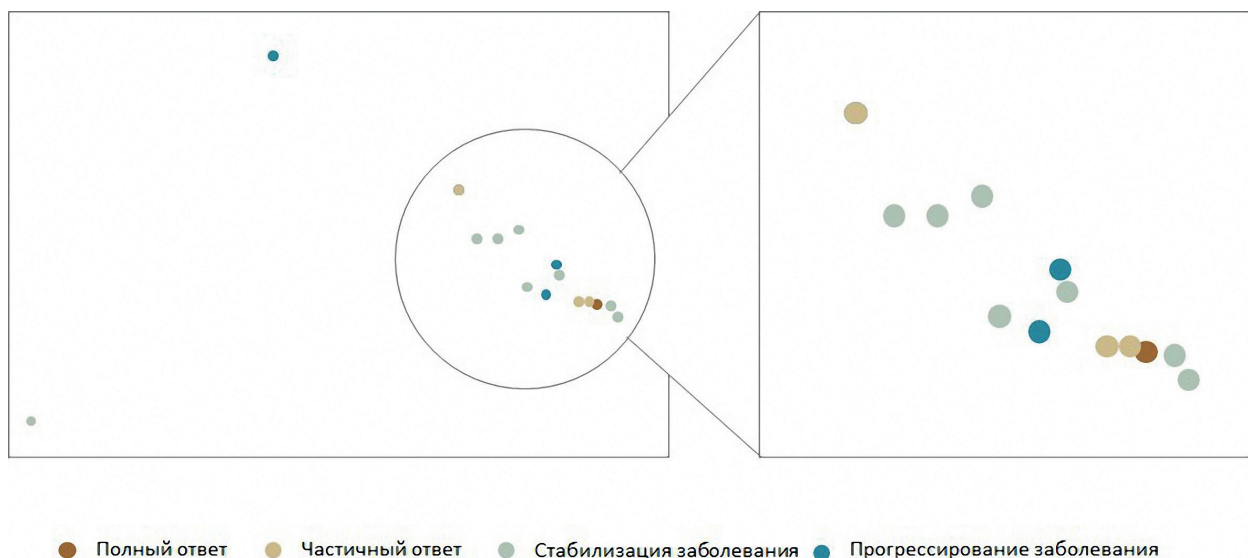


Рисунок 3. Кластеризация образцов на основании данных экспрессии белок-кодирующих генов методом главных компонент.

Собственные исследования

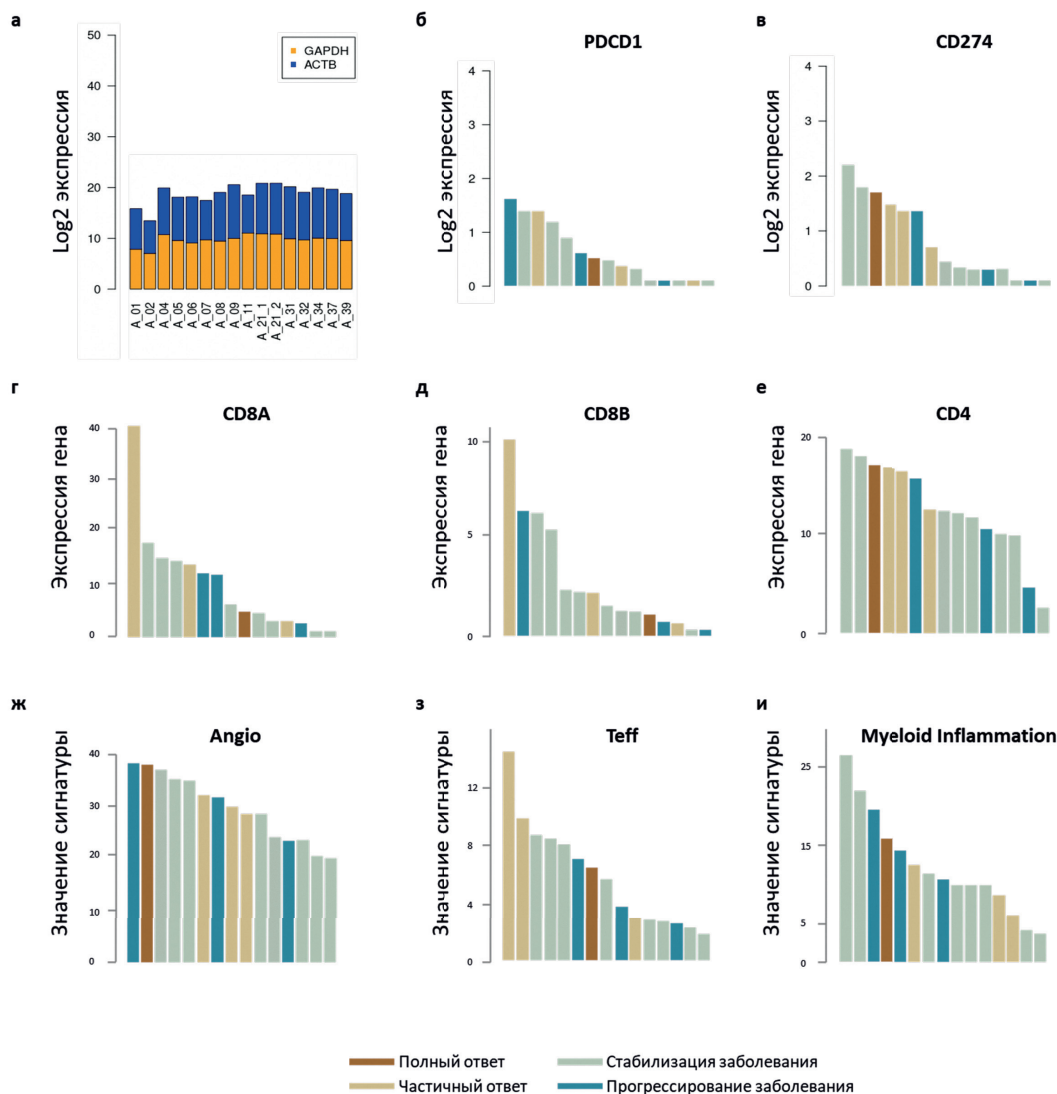


Рисунок 4. Значения экспрессии «housekeeping genes» (а), PDCD1 (б), CD274 (в), CD8A (г), CD8B (д), CD4 (е). Значения экспрессионных сигнатур генов [Angio (ж); Teff (з); Myeloid Inflammation (и)].

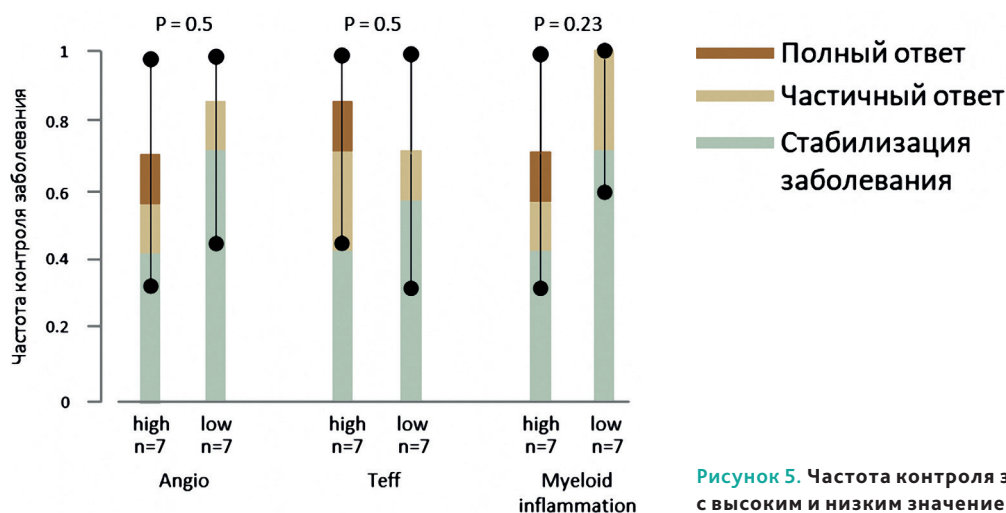


Рисунок 5. Частота контроля заболевания в группах с высоким и низким значением экспрессионных сигнатур.

Собственные исследования

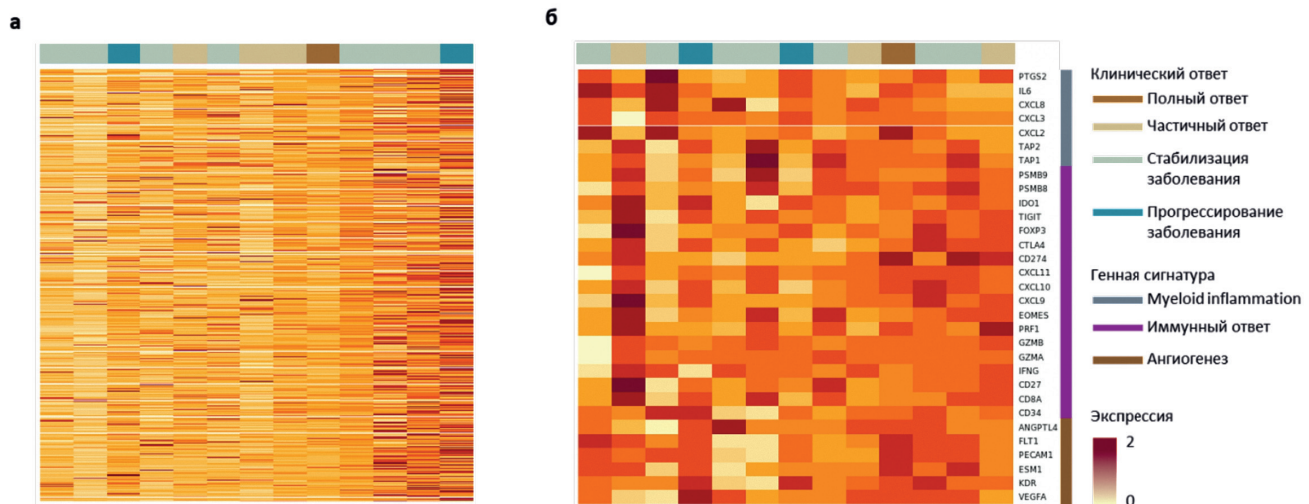


Рисунок 6. Карта интенсивности экспрессии (а) белок-кодирующих генов и (б) связанных с биологическими процессами генов в образцах.

продемонстрировали частичный ответ на терапию ниволумабом. Карта интенсивности экспрессии всех генов (рис. 6а) или генов, имеющих биологическую значимость в отношении ангиогенеза, иммунного ответа или миелоидного воспаления (рис. 6б) также не позволила выделить группы пациентов, ответивших на лечение.

Обсуждение

Данное исследование было проведено для оценки безопасности и эффективности ниволумаба у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в рамках программы расширенного доступа в России. Параллельно была проведена оценка клинических характеристик пациентов и показателей выживаемости.

По данным проведенного анализа ниволумаб оказался эффективным и безопасным препаратом в реальной клинической практике. По сравнению с группой пациентов, получавших ниволумаб в исследовании Checkmate 025, в популяции российских пациентов отмечается меньшая частота возникновения нежелательных явлений любой степени. Кроме того, в нашем исследовании преобладали пациенты с неблагоприятными прогностическими характеристиками, ранее получившие 2 и более линий терапии (58%) и статусом ECOG > 1 (75% больных).

Отмечаются сопоставимые данные по ВБП, частоте объективного ответа в группе ниволумаба по сравнению с исследованием Checkmate 025 [22], что говорит о сопоставимой эффективности препарата в российской популяции.

Корреляция экспрессии генных сигнатур и ответа на иммунотерапевтическое лечение была ранее исследована в рамках наблюдательных исследований нескольких рандомизированных клинических исследований. Подгрупповой анализ рандомизированного клинического исследования

II фазы IMmotion 150 (атезолизумаб в монотерапии либо в комбинации с бевацизумабом в сравнении с сунитинибом) продемонстрировал ассоциацию экспрессии ангиогенной, Т-эффекторной и миелоидной сигнатур с эффективностью различных терапевтических подходов [23]. В группе пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, экспрессия генной сигнатуры иммунного ответа Teff-high коррелировала с частотой объективного ответа (49% против 16%) и медианой ВБП (ОР 0,50; 95% ДИ, 0,30–0,86). Также в исследовании была показана низкая эффективность атезолизумаба в монотерапии в подгруппе пациентов с высокой экспрессией генной сигнатуры миелоидных клеток (Myeloid Inflammation) (ОР для медианы ВБП 2,98; 95% ДИ, 1,68–5,29). В группе пациентов, получавших сунитиниб в монотерапии, данной корреляции не наблюдалось. Релевантность этих генетических профилей в отношении эффективности анти-PD-L1 терапии была подтверждена в последующем анализе результатов клинического исследования III фазы IMmotion151 [24]. В подгруппе пациентов с высокой экспрессией сигнатуры Teff атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом способствовал увеличению медианы ВБП в сравнении с сунитинибом в монорежиме (ОР, 0,59; 95% ДИ, 0,47–0,75). При этом, в другом клиническом исследовании (NIVOREN), в котором 324 пациента метастатическим ПКР получали ниволумаб в монотерапии, было показано отсутствие предиктивной роли ангиогенной и Т-эффекторной генетических сигнатур в отдельности [25]. Однако комбинация данных сигнатур коррелировала с ответом на терапию. Так, в подгруппе пациентов с Teff-high/Angio-high медиана ВБП составила 10,1 месяца, а частота ответа — 47%, в то время как в подгруппе пациентов с Teff-low/Angio-low — 2,6 месяцев и 5%, соответственно.

В нашем исследовании подгрупповой анализ не показал статистически-значимой корреляции эффективности

терапии ниволумабом и экспрессии генов CD274 (PD-L1), CD8 и CD4. В то же время, ответ на терапию наблюдался только среди пациентов с высоким значением экспрессии CD4 и CD274, хотя результаты не достигли статистической значимости. Частота контроля заболевания не отличалась в подгруппах пациентов с высоким/низким значением экспрессии какой-либо из исследованных сигнатур (p составил 0,5, 0,5 и 0,23 для ангиогенной, Т-эффекторной и миелоидной сигнатур, соответственно), а метод главных компонент не позволил выявить кластеризацию пациентов с наличием и отсутствием объективного ответа. Подобные противоречивые результаты могут быть связаны с ограниченным числом больных, включенных в молекулярный анализ, а также их высокой гетерогенностью в отношении количества предшествующих линий терапии и прогностических характеристик. Также подобные результаты могли быть связаны с качеством биологического материала. Так, два образца не прошли контроль качества данных (низкое количество чтений, картируемых на белок-кодирующие гены, высокое количество C/G > T/A артефактов по результатам детектирования

мутаций, низкая экспрессия housekeeping genes), а среди остальных образцов наблюдался высокий разброс количества генов, картируемых на белок-кодирующие гены. Дальнейшие исследования на большей выборке пациентов помогут подтвердить или опровергнуть предиктивную роль выбранных для анализа биомаркеров в гетерогенной популяции больных ПКР.

Ограничения

Это исследование имеет ряд ограничений, включая ретроспективный, наблюдательный дизайн, незначительное количество пациентов включенных в базу, малое количество гистологического материала для молекулярного анализа, что могло повлиять на полученный результат.

Финансовая заинтересованность

Создание базы данных и молекулярный анализ проведены при поддержке компании Bristol-Myers Squibb.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья В. Карпова, врач онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии с дневным стационаром, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой», Москва, Россия.

Максим В. Иванов, руководитель отдела научных исследований и разработок, ООО «ОнкоДиагностика Атлас», Москва, Россия.

Владислав А. Милейко, директор, ООО «ОнкоДиагностика Атлас», Москва, Россия.

Алексей А. Румянцев, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

Татьяна А. Титова, к. м. н. врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

Геворг А. Аракелян, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, аспирант отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

Ани П. Оганесян, врач-онколог КДЦ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Александра В. Каныгина, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства России», Москва, Россия.

Елена И. Шарова, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства России», Москва, Россия.

Мария Л. Степанова, младший научный сотрудник научного отдела ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия.

Рустем А. Гафанов, к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия.

Алексей С. Калпинский, к. м. н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва, Россия.

Борис Я. Алексеев, проф., д. м. н., ученый секретарь РООУ, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, г. Москва, Россия.

Анна И. Семенова, к. м. н., старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Собственные исследования

Светлана А. Проценко, д. м. н., ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, профессор отделения аспирантуры и ординатуры отдела учебно-методической работы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Федор В. Моисеенко, д. м. н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Всеволод Б. Матвеев, чл. — кор. РАН, проф., д. м. н., заведующий отделением онкоурологии, заместитель директора по научной и инновационной работе НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

Дмитрий А. Носов, проф., д. м. н., заведующий онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии с дневным стационаром, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой», Москва, Россия.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2021-11-3-23-35

For citation: Karpova N. V., Ivanov M. V., Mileiko V. A., Rumyantsev A. A., Titova T. A., Arakelyan G. A. et. al. Experience of the nivolumab use in patients with metastatic renal cell carcinoma provided under the expanded access program in Russia. Subgroup analysis of the correlation between expression markers and the effectiveness of nivolumab therapy. *Malignant Tumors*. 2021 ; 11 (3) : 23–35 (In Russ.)

EXPERIENCE OF THE NIVOLUMAB USE IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA PROVIDED UNDER THE EXPANDED ACCESS PROGRAM IN RUSSIA. SUBGROUP ANALYSIS OF THE CORRELATION BETWEEN EXPRESSION MARKERS AND THE EFFECTIVENESS OF NIVOLUMAB THERAPY

N. V. Karpova¹, M. V. Ivanov², V. A. Mileiko², A. A. Rumyantsev³, T. A. Titova³, G. A. Arakelyan^{3, 9}, A. P. Oganessian⁷, A. V. Kanygina⁴, E. I. Sharova⁴, M. L. Stepanova⁸, R. A. Gafanov³, A. S. Kalpinsky⁶, B. Y. Alekseev⁶, A. I. Semenova⁷, S. A. Protsenko⁷, F. V. Moiseenko^{7, 8}, V. B. Matveev³, D. A. Nosov¹

¹ Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia

² Atlas Oncology Diagnostics, Moscow, Russia

³ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

⁴ Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

⁶ P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

⁷ NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

⁸ St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology), St. Petersburg, Russia

⁹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

¹⁰ I. I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract: Nivolumab was registered in Russia in December 2016 as a monotherapy for advanced renal cell carcinoma (RCC) and it remains a second-line treatment choice for patients with disease progression after the use of tyrosine kinase inhibitors. Even though immunotherapy has already proven to be an effective approach for the treatment of RCC, predictive biomarkers for the rational selection of patients remain unidentified.

Seventy-five patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who received nivolumab in the 2nd and subsequent lines of therapy from 2015 to 2020 under the expanded access program were enrolled in this study. The objective response rate was 21,3%. Median progression-free survival (PFS) was 5,5 months. Median overall survival (OS) was not reached.

To analyze molecular biomarkers correlated with the response to immunotherapeutic treatment, we performed whole-transcriptome RNA sequencing of 16 samples (FFPE) in 15 patients with the assessment of the expression level

for individual genes (PDCD1, CD274, CD8A, CD8B, CD4) and gene signatures (Angio, Teff, Myeloid Inflammation). Disease control rates were not different for the subgroups of patients with high and low expression of any of the signatures examined, and further principal component analysis did not reveal clustering of patients with and without objective response.

Further studies on a larger sample of patients will help confirm or deny the predictive role of biomarkers selected for analysis in a heterogeneous population of RCC patients.

Keywords: renal cell carcinoma, nivolumab, anti-PD-1, immunotherapy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Natalia V. Karpova, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy with a Day Hospital, Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia

Maxim V. Ivanov, Head of Research and Development Department, Atlas Oncology Diagnostics, Moscow, Russia

Vladislav A. Mileiko, Director, Atlas Oncology Diagnostics, Moscow, Russia

Alexey A. Rumyantsev, MD, PhD, Senior Researcher, Oncology Department of Pharmacological Treatment Methods (chemotherapy) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Tatiana A. Titova, MD, PhD, Oncologist, Oncology Department of Pharmacological Treatment Methods (chemotherapy) No. 1, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Gevorg A. Arakelyan, Postgraduate Student Department of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Postgraduate Student Urology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ani P. Oganessian, Oncologist, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Aleksandra V. Kanygina, Junior Researcher, Laboratory of Human Molecular Genetics, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Elena I. Sharova, Junior Researcher, Laboratory of Human Molecular Genetics, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Maria L. Stepanova, Junior Researcher, Scientific Department, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology), St. Petersburg, Russia

Rustem A. Gafanov, MD, PhD, Senior Researcher, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

Alexey S. Kalpinsky, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Oncourology, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

Boris Y. Alekseev, MD, PhD, DSc, Prof., Scientific Secretary of the Russian Society of Oncurologists, Deputy General Director for Scientific Affairs, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

Anna I. Semenova, MD, PhD, Senior Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Oncologist, Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Svetlana A. Protsenko, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, Professor of the Department of Postgraduate and Residency of the Department of Educational and Methodological Affairs, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Fedor V. Moiseenko, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology), Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, Professor of the Department of Oncology, I. I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

Vsevolod B. Matveev, MD, PhD, DSc, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncourology, Deputy Director for Scientific and Innovative Affairs, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Dmitry A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Oncology Department of Anticancer Drug Therapy with a Day Hospital, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА

1. Motzer R. J. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020 Nov;5 (6):e001079. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079.
2. Rini B. I. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21 (12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045 (20) 30436-8.
3. Choueiri T. K., Motzer R. J., Rini B. I. et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020 Aug;31 (8):1030-1039. doi: 10.1016/j.annonc. 2020.04.010.
4. Atkins M. B., Clark J. I., Quinn D. I. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Annals of Oncology* 28: 1484–1494, 2017. doi:10.1093/annonc/mdx151.
5. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F., et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373 (19): 1803-1813.
6. Motzer R. J., Tykodi S. S. et al. Nivolumab versus Everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 Trial. *Journal of Clinical Oncology* doi: 10.1200/JCO. 2020.38.6_suppl. 617.
7. Kamba T., Yamasaki T., Teramukai S., Shibasaki N., Arakaki R., Sakamoto H. et al. Improvement of prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center intermediate risk features by modern strategy including molecular-targeted therapy in clinical practice. *Int J Clin Oncol*. 2014;19 (3):505-15. doi: 10.1007/s10147-013-0581-2.
8. Konishi S., Hatakeyama S., Numakura K., Narita S., Inoue T., Saito M. et al. Validation of the IMDC prognostic model in patients with metastatic renal-cell carcinoma treated with first-line Axitinib: a multicenter retrospective study. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Oct;17 (5):e1080-e1089. doi: 10.1016/j. clgc. 2019.07.006.
9. Jardim D. L., Goodman A., de Melo Gagliato D., Kurzrock R. The Challenges of Tumor Mutational Burden as an Immunotherapy Biomarker. *Cancer Cell*. 2021 Feb 8;39 (2):154-173. doi: 10.1016/j. ccell. 2020.10.001.
10. Shen X., Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ*. 2018 Sep 10;362: k3529. doi: 10.1136/bmj. k3529.
11. Xu Y., Wan B., Chen X., Zhan P., Zhao Y., Zhang T., Liu H. et al. The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Aug;8 (4):413-428. doi: 10.21037/tlcr. 2019.08.09.
12. Halbert B., Einstein D. J. Hot or Not: Tumor Mutational Burden (TMB) as a Biomarker of Immunotherapy Response in Genitourinary Cancers. *Urology*. 2021 Jan;147:119-126. doi: 10.1016/j. urology. 2020.10.030.
13. Zhu J., Armstrong A. J., Friedlander T. W., Kim W., Pal S. K., George D. J., Zhang T. Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma: PD-L1, tumor mutational burden, and beyond. *J Immunother Cancer*. 2018 Jan 25;6 (1):4. doi: 10.1186/s40425-018-0314-1.
14. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F., George S. et al. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373 (19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
15. Motzer R. J., Tannir N. M., McDermott D. F. et al. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378 (14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.
16. McDermott D. F., Huseni M. A., Atkins M. B., Motzer R. J., Rini B. I. et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med*. 2018 Jun;24 (6):749-757. doi: 10.1038/s41591-018-0053-3.
17. Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M., Kowanzet M. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387 (10030):1837-46. doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 00587-0.
18. Rosenberg J. E., Hoffman – Censits J., Powles T., van der Heijden M. S. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 May 7;387 (10031):1909-20. doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 00561-4.
19. Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J. et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371 (23):2189-2199. doi: 10.1056/NEJMoa1406498.
20. Rizvi N. A., Mazières J., Planchard D. et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16 (3):257-65. doi: 10.1016/S1470-2045 (15) 70054-9.

21. Gabrilovich D. I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2009 Mar;9 (3):162-74. doi: 10.1038/nri2506.
22. Robert J. Motzer et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2017 Dec;72 (6):962-971. doi: 10.1016/j.eururo. 2017.02.010.
23. McDermott D. F., Huseni M. A., Atkins M. B., Motzer R. J. et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2018 Jun;24 (6):749-757. doi: 10.1038/s41591-018-0053-3.
24. Rini B. I., Motzer R. J., Powles T., McDermott D. F. et al. Atezolizumab plus Bevacizumab Versus Sunitinib for Patients with Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Features: A Prespecified Subgroup Analysis of the IMmotion151 Clinical Trial. *Eur Urol.* 2021 May;79 (5):659-662. doi: 10.1016/j.eururo. 2020.06.021.
25. Courcier J., Dalban C., Laguerre B., Ladoire S. et al. Primary Renal Tumour Response in Patients Treated with Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the GETUG-AFU 26 NIVOREN Trial. *Eur Urol.* 2021 Jun 5: S0302-2838 (21) 00389-4. doi: 10.1016/j.eururo. 2021.05.020.