

БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Д.А.Харегезов, Ю.Н.Лазутин, Е.Ю.Златник, А.Б.Сагакянц, Э.А.Мирзоян*, А.Г.Милакин, О.Н.Статешный, А.В.Чубарян, И.А.Лейман

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Открытие ингибирования иммунных контрольных точек произвело революцию в лечении многих солидных злокачественных новообразований, включая немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) обладают способностью восстанавливать противоопухолевый иммунный ответ, блокируя торможение активации Т-лимфоцитов. Anti-programmed death-ligand 1, трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1(PD-L1) в настоящее время является основным биомаркером эффективности анти-PD-1/ PD-L1 препаратов лечения НМРЛ без драйверных мутаций. Высокая мутационная нагрузка опухоли, предполагающая повышенную продукцию неоантигенов, также ассоциируется с эффективностью иммунотерапии. Микросателлитная нестабильность – другой биомаркер, одобренный для иммунотерапии при солидных опухолях, – редко наблюдается при НМРЛ. Первичная резистентность к ИИКТ характерна для онкодрайверного НМРЛ, приобретенная связана с иммуноредактированием в результате истощения потенциально иммуногенных неоантигенов. В обзоре обсуждаются последние достижения и будущие направления прогнозирования результатов иммунотерапии у больных НМРЛ.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, биомаркеры, ингибиторы иммунных контрольных точек, anti-programmed death-ligand, опухолевая мутационная нагрузка.

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Харегезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Чубарян А.В., Лейман И.А.

Биомаркеры для иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(3): 31-41.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-4>

Получено 01.06.2021, Рецензия (1) 05.07.2021, Рецензия (2) 09.07.2021, Опубликовано 09.09.2021

BIOMARKERS FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER IMMUNOTHERAPY

D.A.Kharagezov, Yu.N.Lazutin, E.Yu. Zlatnik, A.B.Sagakyants, E.A.Mirzoyan*, A.G.Milakin, O.N.Stateshny,
A.V.Chubaryan, I.A.Leyman

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

The discovery of immune checkpoint inhibition has revolutionized the treatment of many solid malignancies, including non-small cell lung cancer (NSCLC). Immune checkpoint inhibitors (ICI) can restore the antitumor immune response by blocking the inhibition of T-cell activation. Anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) is currently the main biomarker of the effectiveness of anti-PD-1 / PD-L1 blockade in the treatment of NSCLC without driver mutations. High tumor mutational burden suggests an increased neoantigens load and has been associated with the effectiveness of ICI therapy. Microsatellite instability, a biomarker approved for immunotherapy across solid tumors, but it is uncommon in NSCLC. Primary resistance to ICIs is characteristic of NSCLC with driver mutations, acquired is associated with immunoeediting resulting in the depletion of potentially immunogenic neoantigens. The review discusses recent advances and future directions for predicting the results of immunotherapy in patients with NSCLC.

Keywords:

non-small cell lung cancer, immunotherapy, biomarkers, checkpoint inhibitor, anti-programmed death-ligand 1, tumor mutation burden.

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N., Zlatnik E.Yu., Sagakyants A.B., Mirzoyan E.A., Milakin A.G., Stateshny O.N., Chubaryan A.V., Leyman I.A. Biomarkers for non-small cell lung cancer immunotherapy. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(3): 31-41. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-4>

Received 01.06.2021, Review (1) 05.07.2021, Review (2) 09.07.2021, Published 09.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Открытие ингибирования иммунных контрольных точек произвело революцию в лечении многих солидных злокачественных новообразований, включая немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Anti-programmed death-ligand 1, трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1 (PD-L1) в настоящее время является основным биомаркером эффективности анти-PD-1/ PD-L1 блокады препаратов в лечении НМРЛ без драйверных мутаций.

На сегодняшний день одобренными Food and Drug Administration (FDA) (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) биомаркерами для определения показаний к иммунотерапии прогрессирующего НМРЛ являются показатель доли опухоли (TPS – tumor proportion score) экспрессирующей PD-L1 на опухолевых клетках и микросателлитная нестабильность. Другими изучаемыми перспективными маркерами для иммунотерапии являются мутационная нагрузка опухоли (TMB – tumor mutation burden), опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs – tumour infiltrating lymphocytes) и плотность CD8+Т-клеток в микроокружении опухоли. Геномный ландшафт опухоли влияет на её иммуногенность и ответ на иммунотерапию. В обзоре обсуждаются последние достижения и будущие направления прогнозирования результатов иммунотерапии ИИКТ у больных НМРЛ.

Опухолевая экспрессия PD-L1

PD-L1 – трансмембранный белок, кодируемый геном PD-L1, обнаруженным в 9 хромосоме у человека. Конститутивная экспрессия PD-L1 низкого уровня, свойственная покоящимся лимфоцитам, антигенпрезентирующим клетками и другим тканям, необходима для поддержания гомеостаза при провоспалительных состояниях [1]. Ингибирующая молекула PD-1, присутствующая на В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитами в естественных клетках-киллерах связывается с лигандами PD-L1 (B7-H1 или CD271+) и PD-L2 (B7-DC или CD273+) [2]. Взаимодействие молекулы PD-1 с лигандом PD-L1 ингибирует пролиферацию, выживаемость и активность цитотоксических Т-лимфоцитов, индуцирует апоптоз TILs и накопление в микроокружении опухоли иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток (T-reg.) [3]. При распространенном НМРЛ примерно от 40 до 58 % больных имеют PD-L1-негативные опухоли, от 28 до 31 % – опухоли с низкой (1-49 %) экспрессией

PD-L1 и только от 10 до 32 % имеют опухоли с высокой (50 % и более) экспрессией PD-L1 [4, 5]. Блокада антителами иммунных контрольных точек оси PD-1/ PD-L1 произвела революцию в терапии распространенного и метастатического НМРЛ, став стандартом первой линии лечения больных как изолированно, так и в комбинации с химиотерапией [6].

Экспрессия PD-L1 определяется иммуногистохимическим методом. Для тестирования в клинических исследованиях используются 5 различных анти-PD-L1 иммуноглобулинов класса IgG1: 22C3, 28-8, SP142, SP263 и 73-10. Процент экспрессии чаще всего измеряется с помощью показателя TPS, который оценивается количественным определением жизнеспособных опухолевых клеток с частичным или полным окрашиванием клеточных мембран [7].

Многочисленные клинические исследования [8] применения анти-PD-1 и анти-PD-L1 антител показали ценность изучения экспрессии PD-L1 как предиктивного биомаркера. Рандомизированное клиническое исследование KEYNOTE-010, в котором сравнивали эффективность пембролизумаба в двух различных дозах 2 или 10 мг/кг каждые 3 недели с химиотерапией доцетакселом у ранее леченых больных прогрессирующим НМРЛ с показателем TPS PD-L1 ≥ 1 %. Основными конечными точками исследования были определены общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (PFS – progression-free survival). Пациенты, получавшие пембролизумаб, имели значительно более длительную медиану ОВ: 10,4 мес. при назначении пембролизумаба в дозе 2 мг/кг (HR 0,71, $p=0,008$) и 12,7 мес. в дозе 10 мг/кг (HR 0,61 $p<0,00001$) по сравнению с больными, получавшими только доцетаксел – 8,5 мес. Через 1 год большая часть пациентов, получавших пембролизумаб, были живы: в группе пембролизумаба в дозе 10 мг/кг ОВ составила 52,3 %, а в дозе 2 мг/кг – 43,2 %, сравнительно с теми, кто получал доцетаксел – 34,6 %. Подгрупповой анализ выявил, что более высокий TPS PD-L1 является предиктором более длительной выживаемости. Медиана ОВ больных с TPS PD-L1 ≥ 50 % составила 14,9 мес. в группе больных, получавших пембролизумаб в дозе 2 мг/кг против 8,2 мес. В группе доцетаксела (HR 0,54; 95 % [CI] 0,38-0,77; $p=0,0002$) – 17,3 мес. В группе пациентов, получавших пембролизумаб в дозе 10 мг/кг против 8,2 мес. в группе доцетаксела (HR 0,50; 95 % [CI] 0,36-0,70; $p<0,0001$) [8].

В исследовании Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. 3 фазы KEYNOTE-024 изучалась

эффективность иммунотерапии пембролизумабом по сравнению со стандартной двухкомпонентной платиносодержащей химиотерапией в первой линии для EGFR- и ALK- негативного распространенного НМРЛ с экспрессией PD-L1 TPS \geq 50 %. В итоге исследование продемонстрировало явные преимущества у больных, получавших иммунотерапию по показателям медианы PFS, ОБ и частоте объективных ответов на лечение. Медиана продолжительности ответа в группе пембролизумаба не достигнута [5].

Недавно опубликованы результаты последующего наблюдения исследования KEYNOTE-024 [9]. Медиана ОБ в группе больных, получавших пембролизумаб в первой линии, составила 30,0 мес. против 14,2 мес. в группе химиотерапии [9]. Представленные результаты в конечном счете привели к одобрению монотерапии пембролизумабом у пациентов с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций с высокой экспрессией PD-L1 (табл. 1).

Клиническое исследование 3 фазы KEYNOTE-042 привело к одобрению пембролизумаба для PD-L1-позитивного прогрессирующего НМРЛ с любым уровнем экспрессии PD-L1. Протокол KEYNOTE-042 представляет собой рандомизированное открытое международное двойное слепое исследование иммунотерапии пембролизумабом по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с нелеченым метастатическим PD-L1-позитивным (TPS \geq 1 %) НМРЛ. Больные начавшие лечение показали существенно более длительную ОБ в группе получавших пембролизумаб по сравнению с химиотерапией в первой линии во всех PD-L1 положительных группах: PD-L1 TPS \geq 50 % – HR 0,69, 95 % [CI] 0,56-0,85, $p=0,0003$; PD-L1 TPS \geq 20 % – HR 0,77, 95 % [CI] 0,6-0,92, $p=0,002$ и PD-L1 TPS \geq 1 % – HR 0,81, 95 % [CI] 0,71-0,93, $p=0,0018$ [10]. Медиана ОБ составила 17,7 мес. в группе пембролизумаба против 12,2 мес. в группе

химиотерапии; среди больных с PD-L1 TPS \geq 50 % медиана ОБ достигла 17,7 мес. против 16,7 мес. в группе с PD-L1 TPS \geq 20 % и против 12,1 мес. в группе с PD-L1 TPS \geq 1 %, соответственно [10].

Показано, что курящие или бросившие курить пациенты с прогрессирующим не плоскоклеточным НМРЛ, получавшие ниволумаб, имели лучшие показатели ОБ по сравнению с некурящими больными [12]. Два исследования связали анамнез курения с повышением TPS PD-L1 [11, 12]. Группа пациентов с геном никотиновой зависимости имела более высокий уровень объективного ответа – 56 % по сравнению с группой больных без такового – 17 % ($p=0,03$) [12]. Кроме того, клиническое исследование KEYNOTE-024 продемонстрировало увеличение выживаемости при отказе от курения во время иммунотерапии [5].

В большинстве клинических исследований иммунотерапии ИИТ при EGFR- и ALK-негативном прогрессирующем НМРЛ, высокие уровни экспрессии PD-L1 коррелировали с лучшими показателями ОБ, PFS и частотой объективных ответов на лечение по сравнению с химиотерапией в первой линии [9, 13]. Тем не менее, для пациентов с метастатическим НМРЛ, заболевание у которых прогрессировало на платиносодержащей двухкомпонентной химиотерапии, как ниволумаб, так и атезолизумаб, одобрены во второй линии независимо от экспрессии PD-L1 [14-17].

Микросателлитная нестабильность и MMR-дефицитные злокачественные опухоли

Дефектный процесс репарации ДНК, как известно, приводит к гипермутационному геномному статусу, иначе называемому высокой нестабильностью микросателлитов (MSI-H). Белки репарации ДНК (mismatch repair, MMR) представлены mutL homolog 1 (MLH1), MutS homolog 2 (MSH2), mutS homolog 6

Таблица 1. Одобренные биомаркеры для иммунотерапии ИИТ при НМРЛ

Биомаркеры, одобренные FDA	Лекарственный препарат	Результаты лечения	Доказательные клинические исследования
PD-L1 \geq 50 %	Пембролизумаб в первой линии против химиотерапии	Лучшие показатели ОБ и PFS в группе пембролизумаба	KEYNOTE-024 [9]
PD-L1 \geq 50 %	Пембролизумаб в первой линии	Лучшие показатели ОБ в группе пембролизумаба	KEYNOTE-042 [10]
MSI-H	Пембролизумаб при любом морфологическом подтипе	Улучшение показателей ответа на лечение, ОБ и PFS	D.T.Le et al, 2015 [22]

Примечание: MSI-H – microsatellite instability high.

(MSH6) и PMS1 Homolog 2 (PMS2). Инактивация любого из кодирующих данные белки генов в 80 % случаев происходит в результате соматических мутаций, а в 20 % является вторичной по отношению к герминальным мутациям, за которыми следует второе инактивирующее соматическое повреждение в оставшейся аллели дикого типа [18]. MMR-дефицитный колоректальный рак несет в 100 раз больше соматических мутаций, чем MMR-профицитные аденокарциномы. MMR-дефицитные раки и среди них НМРЛ имеют выраженные лимфоцитарные инфильтраты, которые коррелируют с иммунным ответом [19].

MSI-H опухоли обнаруживают повышенную регуляцию контрольных точек в микроокружении опухоли, включая PD1, PD-L1, lymphocyte activation gene 3 (LAG3) и indolamine 2,3-dioxygenase (IDO). Перечисленные контрольные точки, подавляющие активность CD8+цитотоксических Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухолевое микроокружение, обнаруживаются и при MMR-дефицитных злокачественных новообразованиях [20]. В клиническом исследовании 2 фазы проведено сравнение результатов терапии больных MMR-дефицитными и MMR-профицитными солидными опухолями, включая НМРЛ, получавшими пембролизумаб. Полноэкзомное секвенирование (WES – whole-exome sequencing) обнаружило приблизительно 1782 соматических мутации на опухоль у пациентов с MMR-дефицитным раком и в среднем 73 мутации на опухоль у пациентов с MMR-профицитным раком ($p=0,007$). Наблюдаемый уровень объективного ответа составил 39,6 % в когорте из 149 пациентов с 15 различными солидными опухолями, в том числе и НМРЛ, из которых 7 % имели полный ответ. Четверо из 10 больных с MMR-дефицитным колоректальным раком ответили на иммунотерапию пембролизумабом (табл. 1) [21].

На основании обсуждаемого исследования пембролизумаб одобрен FDA для лечения взрослых и детей больных нерезектабельными или метастатическими, MSI-H- позитивными или MMR-дефицитными солидными опухолями, которые не имеют альтернативных вариантов лечения после прогрессирования [19].

Мутационная нагрузка опухоли

TMB представляет собой совокупность соматических несинонимичных мутаций: инсерций, делеций и замен белок-кодирующих оснований в кодирующей области опухолевого генома. Повышенная мутационная нагрузка является результатом воздействия курения, радиации, ультрафиолетовых лучей и других экологических и пищевых факторов, которые приводят к воспалению. Выдвинуто предположение о том, что высокая TMB усиливает иммуногенность за счет увеличения количества неоантигенов, экспрессируемых раковыми клетками, которые распознаются Т-лимфоцитами как чужеродные, вызывая более сильный иммунный ответ в присутствии ИИТ (табл. 2) [22, 23].

TMB измеряется различными методами, включая полноэкзомное секвенирование (WES – whole-exome sequencing) и таргетные панели next-generation sequencing (NGS). Использование WES для определения TMB у больных НМРЛ выявило связь между более высокой нагрузкой соматическими несинонимичными мутациями и клинической эффективностью пембролизумаба в 2 различных группах пациентов [24]. В группе с высокой TMB, состоящей из 16 больных с преимущественной продолжительностью клинического ответа более 6 мес., среднее число несинонимичных мутаций, составило 302 против 148 для группы с коротким ответом ($p=0,02$). У больных с высокой нагрузкой опухолей несинонимичными мутациями наблюдали увеличение уровня объективного

Таблица 2. Потенциальные биомаркеры для иммунотерапии ИИТ при НМРЛ

Исследуемые биомаркеры	Лекарственный препарат	Результаты лечения	Доказательные клинические исследования
Высокая TMB	Ниволумаб Ипилимумаб	Улучшение показателей ORR, PFS	CheckMate-227 [25] CheckMate-026 [23]
Мутация STK11/LKB1	Анти-PD-1 или анти-PD-L1 антитела или комбинация анти-PD-L1 с анти-CTLA-4 антителами	Более короткая PFS	SU2C и CheckMate-057 [28]
HLA class I allele C03:04	ИИТ	Более короткая PFS	M.V.Negrão et al, 2019 [32]
Приобретенная потеря бета-2-микроглобулина	Комбинация анти-PD-L1 с анти-CTLA-4 антителами	Резистентность к ИИТ	S.Gettinger et al, 2017 [31]

ответа до 63 % против его полного отсутствия ($p=0,03$) и показателей выживаемости до прогрессирования с медианой 14,5 против 3,7 мес. (HR 0,19, 95 % CI 0,05-0,70; $p=0,01$) [24]. Независимая совокупность из 18 образцов НМРЛ от пациентов, получавших пембролизумаб, образовала валидационную группу. Средняя нагрузка несинонимичными мутациями составила 244 в опухолях пациентов с длительным клиническим ответом по сравнению со 125 в опухолях без такового ($p=0,04$). Достоверно более продолжительная PFS наблюдалась у больных с несинонимичной мутационной нагрузкой выше 200: у них медиана PFS не достигнута против 3,4 мес. в группе с низкой ТМВ (HR 0,15, 95 % CI 0,04-0,59; $p=0,006$) [24].

Впоследствии в рамках исследования CheckMate-026, ТМВ рассчитывалась с помощью WES опухоли и сопоставлялась с ДНК крови у 312 пациентов. Больные были распределены на три группы в соответствии со значениями ТМВ. ТМВ от 0 до менее 100 мутаций считалась низкой нагрузкой, от 100 до 242 мутаций – средней нагрузкой и от 243 или более мутаций – высокой нагрузкой. Пациенты с высокой ТМВ, получавшие ниволумаб, имели более высокие показатели объективного ответа – 47 % против 28 % и более длительную PFS с медианой 9,7 мес. против 5,8 мес. по сравнению с больными, получавшими химиотерапию [23].

CheckMate-227 – открытое клиническое исследование 3 фазы сравнивало результаты иммунотерапии ниволумабом, ниволумабом в сочетании с ипилимумабом – anti-cytotoxic T lymphocyte-associated protein (CTLA-4-4, анти-CTLA-4 антителом) и ниволумабом в комбинации с платиносодержащей двухкомпонентной химиотерапией больных НМРЛ IV стадии. ТМВ рассчитывали с помощью таргетной панели NGS после применения различных фильтров и, в итоге, делили на подсчитанную область (0,8 Mb) для вычисления количества мутаций на мегабазу. Среди пациентов, отобранных по ТМВ, заранее заданная точка отсчета ТМВ из 10 мутаций на мега базу выбрана для предварительного изучения эффективности в группе комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом в сравнении с химиотерапией. Больные, получавшие комбинированную иммунотерапию анти-PD-1 и анти-CTLA-4 антителами имели более высокий уровень объективного ответа – 45,3 % против 26,9 % у тех, кто лечился химиотерапией. Медиана PFS составила 7,2 мес. при применении ниволумаба и ипилимумаба против 5,5 мес. при химиотерапии (HR – 0,58; 97,5 % [CI] 0,41-0,81; $p<0,001$), а 1-летняя PFS:

42,6 % против 13,2 %, соответственно [25].

Установлено, что ТМВ, рассчитанная с помощью Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT) клинической диагностической платформы для молекулярной онкологии солидных опухолей на основе NGS, предсказывает выживаемость после иммунотерапии при нескольких видах рака. В исследование включены и 350 больных НМРЛ, получивших терапию ИИТ. Точка отсчета, определенная 30 % нормализованной мутационной нагрузкой MSK-IMPACT для НМРЛ, составила 10,8 мутации на мегабазу. Пациенты данной группы имели лучшую ОВ (HR 0,75; $p<0,032$) [26].

Таким образом, ТМВ является новым биомаркером, который, как показано в нескольких клинических исследованиях, предсказывает ответ на иммунотерапию ИИТ. Более высокая ТМВ опухоли, по всей видимости, увеличивает вероятность того, что иммуногенные неоантигены вызывают выраженный противоопухолевый ответ. В настоящее время необходима гармонизация методов измерения ТМВ для применения биомаркера в клинической практике с целью оптимального подбора больных, которые получают пользу от назначения иммунотерапии.

Опухоль инфильтрирующие лимфоциты

Инфильтрация опухоли лимфоцитами коррелирует с лучшей выживаемостью больных, перенесших хирургическое лечение. В исследовании Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation Biomarker (LACE Bio), включавшем пациентов с локализованным НМРЛ изучалась степень инфильтрации опухоли лимфоцитами исходя из критерия «интенсивная или неинтенсивная», причем первичной конечной точкой выбрана ОВ, а вторичной конечной точкой – безрецидивная выживаемость. Интенсивная лимфоцитарная инфильтрация определялась как более чем 50 % лимфоцитов в объеме опухолевой ткани сравнительно с эпителиальными опухолевыми клетками. Исследование установило лимфоцитарную инфильтрацию опухоли как независимый прогностический фактор, предсказывающий более длительную ОВ больных, удаленные опухоли которых имели интенсивную лимфоцитарную инфильтрацию [27].

Вышеупомянутая эффективность ИИТ при MMR-дефицитных и MSI-H опухолях не в последнюю очередь связана с их высокой лимфоцитарной инфильтрацией. Однако, важно не только общее

количество лимфоцитов, но и их субпопуляционный состав и функциональная активность. Так, инфильтрация CD8+ лимфоцитами ассоциирована с положительным эффектом иммунотерапии, а накопление в опухоли Tregs клеток является неблагоприятным предикторным признаком. Как показано на экспериментальных моделях, их удаление с помощью антител к CD25 перед применением анти-PD-1 антител приводит к усилению противоопухолевого ответа и в дальнейшем, может быть, одной из терапевтических стратегий [28].

Ген STK11/LKB1

Ген STK11/LKB1 (Serine/threonine-protein kinase/liver kinase B1) является опухолевым геном-супрессором, инактивированным, приблизительно в одной трети KRAS-мутантного НМРЛ, играющим ключевую роль в первичной резистентности НМРЛ к ИИТ. Ген STK11/LKB1 кодирует серин-треонин киназу, которая при инактивации мутационными или немутационными механизмами влияет на иммунное микроокружение опухоли, приводя к снижению количества опухоль-инфильтрирующих цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов как в опухолях человека, так и в генно-инженерных мышиных моделях [29]. На мышах с нокаутированным геном STK11/LKB1 показано повышенное накопление маркеров истощения Т-клеток и усиление продукции интерлейкина-6 опухолевыми клетками, приводящая к рекрутированию миелоидных клеток и нейтрофилов с супрессивными свойствами в отношении Т-лимфоцитов. Истощение нейтрофилов и нейтрализация интерлейкина-6 в мышиных моделях с потерей STK11/LKB1 усиливала функцию и увеличивала количество Т-лимфоцитов в опухоли [30]. STK11/LKB1 является восходящим активатором аденозин трифосфат-активированной протеин киназы (АМРК) сигнального пути, который, будучи неактивным, не может блокировать сигнальный путь mTOR (mammalian target of rapamycin) или индуцировать митохондриальную аутофагию. Активированный сигнальный путь mTOR в конечном счете приводит к росту опухолевых клеток. Повторная индукция LKB1 восстанавливала уровень экспрессии PD-L1 на поверхности опухолевых клеток, стимулируя хемотаксис Т-лимфоцитов [31].

Ретроспективные клинические исследования SU2C и CheckMate-057 двух различных групп больных показали, что альтерация гена STK11/LKB1 в аденокарциномах легкого делает их менее чув-

ствительными к иммунотерапии ИИТ с достоверным снижением уровня объективного ответа, PFS ($p < 0,001$) и ОВ ($p = 0,0015$) по сравнению с аденокарциномами легкого с мутациями KRAS при STK11/LKB1 дикого типа [29].

HLA I класса

HLA (human leukocyte antigen) I класса играет важную роль в противоопухолевом иммунном ответе, и, как считается, приводит к увеличению шансов презентации иммуногенного антигена и вероятности ответа на ИИТ. Главный комплекс гистосовместимости I (МНС-I) у человека представлен классическими молекулами HLA-A, HLA-B и HLA-C. Снижение экспрессии бета-2-микроглобулина, который является компонентом МНС-I, описано как механизм приобретенной резистентности к иммунотерапии ИИТ [32]. Однако недавнее исследование, проведенное в MD Anderson Cancer Center, в котором сравнивались 3 различных группы пациентов с прогрессирующим НМРЛ, получавших анти PD-1/PD-L1 иммунотерапию, не выявило различий в результатах в зависимости от HLA статуса. В исследовании оценивалась экспрессия PD-L1, TMB, HLA генотип, мутационный статус и наличие мутаций STK11; все перечисленные биомаркеры соотносились с результатами лечения. После проведения HLA-типирования определены 2 группы: HLA-гетерозиготные, при гетерозиготности больных по всем классам HLA и гомозиготные, при гомозиготности по крайней мере 1 локуса HLA I класса. HLA-A и HLA-B были сгруппированы в супертипы. Статистически значимой разницы в PFS между гетерозиготными и гомозиготными HLA пациентами не обнаружено [33].

В последние годы рассматривается роль неклассических молекул главного комплекса гистосовместимости, среди которых особое внимание привлекает HLA-G. Он экспрессируется на ряде клеток, в том числе, на опухолевых и проявляет иммуносупрессивное действие, взаимодействуя с ингибирующими рецепторами ILT2 и ILT4, экспрессированными на многих клетках иммунной системы (NK, Т, В, DC). Эти рецепторы связываются с HLA-G в 3-4 раза сильнее, чем с классическими МНС I, что указывает на ведущую роль такого взаимодействия в регуляции активности Т-клеток и антиген-презентирующих клеток. Кроме того, ILT2 и ILT4 рецепторы конкурируют с CD8+ лимфоцитами за связывание с МНС I, следствием чего является угнетение их цитотоксичности [34]. Такие особенности микроокружения опухоли могут отразиться на эффекте ИИТ.

Прогностическая мультиомическая модель

Учитывая сложность взаимодействия иммунной системы и опухоли, вполне вероятно, что одного биомаркера будет недостаточно для определения тактики лечения, поэтому может потребоваться использование сочетания биомаркеров. Обнаружено, что тривариантная мультиомическая модель, состоящая из TMB, eCD8T (estimated CD8+T-cell abundance) и fPD1 (fraction of high PD-1 messenger RNA) улучшает возможности прогнозирования ответа на иммунотерапию ИИТ при различных типах злокачественных опухолей [35]. TMB и уровень объективного ответа на анти-PD-1/PD-L1 терапию имеют высокую и статистически значимую корреляцию, eCD8T также характеризуется сильной положительной корреляцией с уровнем объективного ответа. Большинство типов злокачественных опухолей с более высокой частотой объективного ответа, чем предсказанная регрессионной моделью TMB, имеют более высокие уровни eCD8T и наоборот. Интеграция TMB и eCD8T моделей заметно улучшила предсказание ответа, демонстрируя существенно улучшенную функцию правдоподобия по сравнению с одномерными моделями ($p < 0,001$) [35]. Добавление fPD1 к двумерной модели TMB – eCD8T показало, что полученная трехмерная регрессионная модель обладает значительно лучшей точностью прогнозирования ($p < 0,02$). Подтипы злокачественных опухолей с более высоким уровнем ответов, чем предсказанный бивариантной прогностической моделью, имеют и более высокие уровни fPD1, а те, у которых регистрируются низкие уровни ответа, характеризуются и более низкими уровнями fPD1 [35].

Мутационный статус НМРЛ

Опухоли больных драйверным НМРЛ дают разные ответы на иммунотерапию ИИТ. Например, известно, что опухоли, несущие мутацию гена EGFR, характеризуются обратной связью с экспрессией PD-L1, низкой TMB, отсутствием Т-лимфоцитарной инфильтрации и сниженным соотношением PD-L1+/CD8+опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов ($p = 0,034$) [36]. В перспективном исследовании 2 фазы эффективности пембролизумаба у пациентов с EGFR-мутантным НМРЛ объективных ответов на терапию ИИТ при активирующих мутациях EGFR не наблюдалось [37].

Международное ретроспективное исследование IMMUNOTARGET изучило данные 551 больного с драйверными мутациями, включая KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, амплификацию MET и активиру-

ющую мутацию HER2. Анти-PD-1 антитела получали 94 % больных и анти-PD-L1 антитела 6 %. Только 5 % пациентов получали ИИТ в первой линии терапии и 40 % во второй линии; остальным иммунотерапия проведена в качестве третьей линии и последующих линий. В процентном отношении экспрессия PD-L1 при драйверных мутациях выглядит следующим образом: HER2-0, EGFR – 3,5 %, ALK – 7,5 %, KRAS – 12,5 %, RET – 26 %, MET – 30 %, BRAF – 50 % и ROS1-90 %. Общий объективный ответ в зависимости от драйверной альтерации составил: KRAS – 26 %, BRAF – 24 %, ROS1 – 17 %, MET – 16 %, EGFR – 12 %, HER2 – 7 %, RET – 6 % и ALK – 0 %. Для больных KRAS-мутантным НМРЛ не установлено никакой разницы в PFS между подтипами мутации KRAS. Однако PD-L1 позитивность статистически достоверно коррелировала с более длительной медианой PFS: 7,2 мес. против 3,9 мес. ($p = 0,01$). Больные BRAF мутантным и HER2-мутантным НМРЛ курильщики имели более длительную PFS по сравнению с никогда не курившими: 4,1 мес. против 1,9 мес. ($p = 0,03$) и 3,4 мес. против 2,0 мес. ($p = 0,04$), соответственно. PD-L1-позитивный драйверный НМРЛ со слиянием и реаранжировками ALK, ROS1 и RET не дал никакого ответа на иммунотерапию ИИТ, а медиана PFS у никогда не куривших равная 2,6 мес. оказалась немного продолжительнее по сравнению с курящими – 1,8 мес. ($p = 0,03$) [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время рассмотренные биомаркеры изучаются для определения взаимосвязи иммунотерапии с отдаленными результатами. Так высокая экспрессия PD-L1, высокая TMB и интенсивная инфильтрация опухоли CD8+Т-лимфоцитами ассоциируются с клинической эффективностью блокады иммунных контрольных точек. Экспрессия PD-L1 в свою очередь коррелирует с выраженностью инфильтрации Т-лимфоцитами и ОВ. Изучение композиции 3 биомаркеров предполагает высокий потенциал мультиомической модели для прогнозирования отдаленных результатов лечения больных, получающих иммунотерапию. Растворимые PD-L1 и TMB в крови тестируются в качестве биомаркеров для отбора кандидатов, которым показана иммунотерапия. Ещё более необходима идентификация биомаркеров приобретенной резистентности НМРЛ к блокаде ИИТ с целью выявления больных, нуждающихся в коррекции лечения для достижения наилучших результатов.

Участие авторов:

Харгаезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б. – научное редактирование.

Лазутин Ю.Н. – написание текста, обработка материала.

Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Чубарян А.В., Лейман И.А. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.

Список литературы

1. Kythreotou A, Siddique A, Mauri FA, Bower M, Pinato DJ. PD-L1. *J Clin Pathol*. 2018 Mar;71(3):189–194. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204853>
2. Bustamante Alvarez JG, González-Cao M, Karachaliou N, Santarpia M, Viteri S, Teixidó C, et al. Advances in immunotherapy for treatment of lung cancer. *Cancer Biol Med*. 2015 Sep;12(3):209–222. <https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0032>
3. Karwacz K, Bricogne C, MacDonald D, Arce F, Bennett CL, Collins M, et al. PD-L1 co-stimulation contributes to ligand-induced T cell receptor down-modulation on CD8+ T cells. *EMBO Mol Med*. 2011 Oct;3(10):581–592. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100165>
4. Velcheti V, Patwardhan PD, Liu FX, Chen X, Cao X, Burke T. Real-world PD-L1 testing and distribution of PD-L1 tumor expression by immunohistochemistry assay type among patients with metastatic non-small cell lung cancer in the United States. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206370>
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
6. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jul;16(7):807–821. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0062>
7. Teixidó C, Vilariño N, Reyes R, Reguart N. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1–17. <https://doi.org/10.1177/1758835918763493>
8. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
9. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50 % or Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7):537–546. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.00149>
10. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 May 4;393(10183):1819–1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
11. Pan Y, Zheng D, Li Y, Cai X, Zheng Z, Jin Y, et al. Unique distribution of programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in East Asian non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2017 Aug;9(8):2579–2586. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.61>
12. Rangachari D, VanderLaan PA, Shea M, Le X, Huberman MS, Kobayashi SS, et al. Correlation between Classic Driver Oncogene Mutations in EGFR, ALK, or ROS1 and 22C3-PD-L1 ≥ 50 % Expression in Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2017 May;12(5):878–883. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.12.026>
13. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, Carcereny E, Felip E, Ahn M-J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. *Lancet Respir Med*. 2019 Apr;7(4):347–357. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30500-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30500-9)
14. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>
15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
16. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, 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):1837–1846. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)
17. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II Trial of Atezolizumab

As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *J Clin Oncol.* 2017 Aug 20;35(24):2781–2789. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.9476>

18. Subbiah V, Kurzrock R. The Marriage Between Genomics and Immunotherapy: Mismatch Meets Its Match. *Oncologist.* 2019 Jan;24(1):1–3.

<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0519>

19. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2019 Jul 1;25(13):3753–3758.

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4070>

20. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015 Jan;5(1):43–51.

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0863>

21. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2509–2520.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>

22. Melendez B, Van Campenhout C, Rorive S, Rimmelink M, Salmon I, D'Haene N. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Transl Lung Cancer Res.* 2018 Dec;7(6):661–667. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.08.02>

23. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jun 22;376(25):2415–2426.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493>

24. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015 Apr 3;348(6230):124–128.

<https://doi.org/10.1126/science.aaa1348>

25. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093–2104.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>

26. Samstein RM, Lee C-H, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019 Feb;51(2):202–206.

<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0312-8>

27. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin*

Oncol. 2016 Apr 10;34(11):1223–1230.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0970>

28. Arce Vargas F, Furness AJS, Solomon I, Joshi K, Mekkaoui L, Lesko MH, et al. Fc-Optimized Anti-CD25 Depletes Tumor-Infiltrating Regulatory T Cells and Synergizes with PD-1 Blockade to Eradicate Established Tumors. *Immunity.* 2017 Apr 18;46(4):577–586.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.03.013>

29. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2018 Jul;8(7):822–835.

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0099>

30. Koyama S, Akbay EA, Li YY, Aref AR, Skoulidis F, Herten-Sprue GS, et al. STK11/LKB1 Deficiency Promotes Neutrophil Recruitment and Proinflammatory Cytokine Production to Suppress T-cell Activity in the Lung Tumor Microenvironment. *Cancer Res.* 2016 Mar 1;76(5):999–1008.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1439>

31. Kitajima S, Ivanova E, Guo S, Yoshida R, Campisi M, Sundararaman SK, et al. Suppression of STING Associated with LKB1 Loss in KRAS-Driven Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2019 Jan;9(1):34–45. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0689>

32. Gettinger S, Choi J, Hastings K, Truini A, Datar I, Sowell R, et al. Impaired HLA Class I Antigen Processing and Presentation as a Mechanism of Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2017 Dec;7(12):1420–1435. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0593>

33. Negrao MV, Lam VK, Reuben A, Rubin ML, Landry LL, Roarty EB, et al. PD-L1 Expression, Tumor Mutational Burden, and Cancer Gene Mutations Are Stronger Predictors of Benefit from Immune Checkpoint Blockade than HLA Class I Genotype in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019 Jun;14(6):1021–1031.

<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.008>

34. Lu L, Wang L, Zhao L, He C, Wang G. The Role of HLA-G in Tumor Escape: Manipulating the Phenotype and Function of Immune Cells. *Front Oncol.* 2020;10:597468.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.597468>

35. Lee JS, Ruppin E. Multiomics Prediction of Response Rates to Therapies to Inhibit Programmed Cell Death 1 and Programmed Cell Death 1 Ligand 1. *JAMA Oncol.* 2019 Nov 1;5(11):1614–1618.

<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2311>

36. Dong Z-Y, Zhang J-T, Liu S-Y, Su J, Zhang C, Xie Z, et al. EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology.* 2017;6(11):e1356145.

<https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1356145>

37. Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, Bornazyan K, Reese N, Wang T, et al. A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018 Aug;13(8):1138–1145. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.035>
38. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1321–1328. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>

Информация об авторах:

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., хирург, заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Мирзоян Эллада Арменовна* – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Чубарян Анна Васильевна – к.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 7307-0670, AuthorID: 842662

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699