

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-34-43



# Циркулирующие предиктивные маркеры ответа на ингибиторы контрольных точек иммунитета при немелкоклеточном раке легкого

А.А. Мусаелян<sup>1,2</sup>, А.Л. Акопов<sup>1</sup>, С.В. Лапин<sup>1</sup>, В.Д. Назаров<sup>1</sup>, Д.И. Филиппов<sup>1</sup>, В.Л. Эмануэль<sup>1</sup>, С.В. Орлов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии»; Россия, 354376 Краснодарский край, Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177

**Контакты:** Арам Ашотович Мусаелян [a.musaelyan8@gmail.com](mailto:a.musaelyan8@gmail.com)

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТИ) в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией стала одним из ключевых подходов в лечении пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Оценка уровня экспрессии PD-L1 (лиганда рецептора запрограммированной клеточной гибели 1) на опухолевых клетках с помощью иммуногистохимического исследования является единственным одобренным методом определения показаний к назначению ИКТИ у этой группы больных. Однако, несмотря на высокий уровень экспрессии данного маркера, до 80 % пациентов не отвечают на терапию в связи с наличием первичной или приобретенной резистентности. Это обуславливает ограниченную эффективность ИКТИ. К тому же у 8–17 % больных НМРЛ с негативной экспрессией PD-L1 наблюдается ответ на данную терапию. Ограничением этого маркера является то, что он не позволяет оценить как внутриопухолевый, так и системный иммунный статус. Необходим поиск дополнительных предиктивных маркеров для повышения точности отбора кандидатов на иммунотерапию, что позволит избежать затрат, потери времени, высокого риска возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений у потенциально не отвечающих на лечение пациентов. Внимание многих исследователей посвящено циркулирующим маркерам в периферической крови как неинвазивной альтернативе биопсии с целью прогнозирования и мониторинга ответа на терапию. Данный обзор посвящен наиболее перспективным иммунологическим маркерам в периферической крови как потенциальным предикторам ответа на ИКТИ у пациентов с распространенным НМРЛ.

**Ключевые слова:** предиктивные маркеры, немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели 1

**Для цитирования:** Мусаелян А.А., Акопов А.Л., Лапин С.В. и др. Циркулирующие предиктивные маркеры ответа на ингибиторы контрольных точек иммунитета при немелкоклеточном раке легкого. Успехи молекулярной онкологии 2021;8(3):34–43. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-34-43.

## Circulating predictive markers of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer

A.A. Musaelyan<sup>1,2</sup>, A.L. Akopov<sup>1</sup>, S.V. Lapin<sup>1</sup>, V.D. Nazarov<sup>1</sup>, D.I. Phillipov<sup>1</sup>, V.L. Emanuel<sup>1</sup>, S.V. Orlov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Medical Primatology; 177 Mira St., Veseloe village, Sochi, Adler District, Krasnodar Territory 354376, Russia

**Contacts:** Aram Ashotovich Musaelyan [a.musaelyan8@gmail.com](mailto:a.musaelyan8@gmail.com)

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) alone or in combination with chemotherapy have become one of the key approaches in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Evaluation of level of PD-L1 (ligand of the programmed cell death receptor 1) expression on tumor cells using immunohistochemistry is the only approved option for determining the indications of ICIs in this group of patients. However, despite high level of PD-L1 expression, up to 80 % of patients do not respond to therapy due to the presence of primary or acquired resistance, which determines the limited effectiveness of ICI. In addition, 8–17 % of PD-L1-negative patients with NSCLC are also able to respond to ICIs. The limitation of this marker is that it does not allow assessing both intratumoral and systemic immune status. It is necessary to search for additional predictive markers to improve the accuracy of the selection of candidates for immunotherapy, which will avoid costs, wasted time, and a high risk of immune-related adverse events in potentially unresponsive patients. The attention of researchers is devoted to circulating markers in peripheral blood, as a non-invasive

alternative to biopsy for predicting and monitoring the response. This review focuses on the most promising immunological markers in peripheral blood as potential predictors of response to ICIs in patients with advanced NSCLC.

**Key words:** predictive markers, non-small cell lung cancer, immunotherapy, ligand of the programmed cell death receptor 1

**For citation:** Musaelyan A.A., Akopov A.L., Lapin S.V. et al. Circulating predictive markers of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2021;8(3):34–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-34-43.

## ВВЕДЕНИЕ

Появление ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) привело к началу новой эры системной противоопухолевой терапии. Антитела, направленные на антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) и антиген запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1)/лиганд данного белка (PD-L1), продемонстрировали высокую клиническую эффективность при различных солидных опухолях, в том числе при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Так, CTLA-4 представляет собой ингибитор функции Т-клеток и взаимодействует с его лигандами (CD80 и CD86). PD-1 является ключевым регулятором Т-клеточного иммунитета и принадлежит к семейству костимулирующих рецепторов B7-CD28 [1]. Лиганд PD-L1 обнаружен на опухолевых клетках, тогда как рецепторы PD-1 избирательно экспрессируются на CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-клетках, моноцитах, естественных киллерах, В-клетках и дендритных клетках [2]. Эти лиганд-рецепторные взаимодействия служат отрицательными регуляторами активации Т-клеток. Таким образом, блокада данных контрольных точек нарушает негативную регуляцию и приводит к активации иммунной системы.

Преимуществом использования ИКТИ по сравнению со стандартной химиотерапией является увеличение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [3]. В настоящее время при НМРЛ одобрены 5 ИКТИ: анти-PD-1-антитела (пембролизумаб, ниволумаб), анти-PD-L1-антитела (атезолизумаб, дурвалумаб) и комбинация анти-PD-1- и анти-CTLA-4-антител (ниволумаб + ипилимумаб) [4]. Однако, несмотря на разнообразие препаратов, используемых при данном заболевании, в большинстве случаев пациенты имеют первичную или приобретенную устойчивость к ИКТИ [5]. Так, у больных НМРЛ, получающих данные ингибиторы в монорежиме, частота объективного ответа (ЧОО) не превышает 20 % [6]. Кроме того, пациенты, не отвечающие на ИКТИ, имеют высокий риск возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений, а отсутствие отбора кандидатов на проведение иммунотерапии приводит к значимым экономическим затратам. Таким образом, существует необходимость поиска предиктивных маркеров ответа на ИКТИ при НМРЛ.

Определение экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках методом иммуногистохимии (ИГХ) является ключевым и наиболее логичным, исходя из механизма

действия анти-PD-1/PD-L1-антител, предиктивным маркером при НМРЛ [7]. По результатам ряда исследований, в ходе которых изучалось применение анти-PD-1/PD-L1-антител у пациентов с метастатическим НМРЛ, высокий уровень экспрессии PD-L1 ассоциирован с лучшими показателями выживаемости [8]. В частности, пациенты с распространенным НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 >50 % при отсутствии активирующих мутаций, получавшие пембролизумаб, демонстрируют более высокие показатели ЧОО, ВБП и ОВ по сравнению с пациентами с аналогичным заболеванием, которым проводили стандартную химиотерапию [9]. Исследование M. Reck и соавт. демонстрируют важность определения экспрессии PD-L1 для выявления возможности назначения анти-PD-1/PD-L1-антител. В настоящее время доступен широкий спектр ИГХ-тестов, таких как 22C3 (Agilent), 28–8 (Agilent), SP142 (Roche Diagnostics), SP243 (Roche Diagnostics). Однако в оценке данного маркера есть ряд ограничений. В частности, для обнаружения или количественной оценки экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках используются разные антитела, а также различные пороговые значения [10]. Еще одним недостатком этого маркера является то, что многие пациенты с PD-L1-негативной экспрессией опухолей отвечают на терапию анти-PD-1/PD-L1-антителами [11]. Такая особенность может быть обусловлена клональной и пространственной гетерогенностью новообразования и при локализованном, и при распространенном НМРЛ, что затрудняет оценку статуса PD-L1 в образцах биопсии [12].

В связи с высокой внутриопухолевой гетерогенностью НМРЛ и инвазивностью биопсии для первичной оценки опухоли и последующего мониторинга заболевания требуется поиск предиктивных маркеров в периферической крови, которые могут представлять собой суррогатный маркер ответа на ИКТИ в самой опухоли. Данный обзор посвящен наиболее перспективным периферическим маркерам-предикторам, которые позволяют оценить противоопухолевый иммунитет.

## ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КЛЕТКИ

**Классические клеточные параметры периферической крови.** Использование количества эозинофилов, лимфоцитов и нейтрофилов в качестве прогностических и предиктивных маркеров ответа на ИКТИ является одной из важных областей исследования. J. Tanizaki и соавт. в ходе многопараметрического анализа

выявили, что у пациентов с НМРЛ, получавших ниволумаб, исходно низкие показатели абсолютного количества нейтрофилов (пороговое значение  $\leq 7500/\text{мкл}$ ) и исходно высокие значения абсолютного количества лимфоцитов ( $\geq 1000/\text{мкл}$ ) и эозинофилов ( $\geq 150/\text{мкл}$ ) достоверно и независимо коррелируют с увеличением показателей ВБП ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,04$  и  $p = 0,02$  соответственно) и ОВ ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,03$  и  $p = 0,003$  соответственно) [13]. Еще в одном исследовании по результатам многопараметрического анализа было показано, что исходно высокое абсолютное количество лимфоцитов статистически значимо не связано с повышением значений ВБП и ОВ при проведении анти-PD-1-терапии, а исходно высокое абсолютное количество нейтрофилов ассоциировано с более низкими показателями ОВ ( $p = 0,02$ ), но не с низкими показателями ВБП [14]. В 2 исследованиях многопараметрический анализ проводился без учета экспрессии PD-L1. Вероятнее всего, только определение абсолютного количества нейтрофилов или лимфоцитов не позволяет оценить клинические исходы и эффективность ответа на иммунотерапию у пациентов с НМРЛ.

Высокое нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО) отражает статус хронического воспаления, что может служить индикатором иммунного ответа пациентов со злокачественными новообразованиями [10, 15]. В результате ряда исследований выявлена отрицательная прогностическая ценность высокого значения НЛО у пациентов с НМРЛ, получающих ИКТИ [16]. В ретроспективном исследовании 175 пациентов с распространенным НМРЛ, принимавших ниволумаб, в ходе многопараметрического анализа было обнаружено, что НЛО  $\geq 5$  до лечения ассоциировано с более низкими показателями ВБП и ОВ по сравнению с НЛО  $< 5$  до лечения: ВБП – 1,9 мес против 2,8 мес ( $p = 0,04$ ), ОВ – 5,5 мес против 8,4 мес ( $p = 0,002$ ) [17]. Также многопараметрический анализ, учитывающий, в частности, статус PD-L1, показал, что значение НЛО  $\geq 5$  через 6 нед после начала анти-PD-1-терапии связано с улучшением показателей ВБП (отношение рисков (ОР) = 15,09,  $p < 0,001$ ) и ОВ (ОР = 3,82,  $p = 0,003$ ) [18]. Более того, результаты метаанализа, включавшего 14 ретроспективных исследований пациентов с НМРЛ, получавших анти-PD-1-антитела, продемонстрировали, что исходное значение НЛО  $\geq 5$  ассоциировано с более низкими показателями ВБП (ОР = 1,73,  $p < 0,05$ ) и ОВ (ОР = 1,76,  $p < 0,05$ ) [19].

Еще одним возможным суррогатным предиктивным маркером может служить производное НЛО (пНЛО), которое рассчитывается как отношение абсолютного количества нейтрофилов к разности суммы количества лейкоцитов и нейтрофилов [20]. L. Mezquita и соавт. показали, что у пациентов с распространенным НМРЛ, получавших анти-PD-1/PD-L1-терапию, выявлена связь между исходным значением пНЛО  $> 3$  и более низкими показателями ОВ (ОР = 2,2,  $p < 0,001$ ) [21].

Кроме того, в данном исследовании разработан иммунный прогностический индекс, который включает пНЛО (пороговое значение положительного результата  $> 3$ ) и лактатдегидрогеназу (ЛДГ) (выше верхней границы нормы). Этот индекс позволяет разделять пациентов, получающих ИКТИ, на 3 прогностические группы: хорошего (отсутствие 2 факторов), промежуточного (наличие 1 фактора) и плохого прогнозов (наличие 2 факторов). Медиана ОВ для групп плохого, промежуточного и хорошего прогнозов на основе данного индекса составила 3, 10 и 34 мес соответственно, а медиана ВБП – 2, 3,7 и 6,3 мес соответственно (в обоих случаях  $p < 0,001$ ).

Также по результатам однофакторного анализа через 6 нед после начала терапии анти-PD-1-антителами значение тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения  $\geq 169$  коррелировало с более высокими показателями ОВ ( $p = 0,002$ ) [18]. Увеличение же значения лимфоцитарно-моноцитарного отношения статистически значимо связано с более высокой ЧОО (50,0 % против 20,0 %;  $p = 0,015$ ) и увеличением показателей ВБП (не достигнуты и 3,1 мес соответственно;  $p = 0,0092$ ) [10, 22].

Для подтверждения функции базовых клеточных параметров периферической крови как предиктивных маркеров ответа на иммунотерапию при НМРЛ необходимы дальнейшие крупномасштабные проспективные клинические исследования.

**Субпопуляции Т-лимфоцитов.** Т-клетки представляют собой популяцию клеток периферической крови, которая наиболее изучена в качестве предиктивных маркеров ответа на терапию ИКТИ у пациентов с различными злокачественными опухолями.

Одной из популяций, которая может служить предиктором ответа на ИКТИ, являются PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-клетки. В ходе исследования 29 пациентов с распространенным НМРЛ показано, что увеличение уровня PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-Т-клеток в периферической крови в течение 4 нед после начала терапии связано с ответом на анти-PD-1-антитела [23]. При проведении анти-PD-1-терапии раннее увеличение этого уровня Т-клеток наблюдалось у 79 % пациентов с ответом на терапию и у 22 % пациентов с прогрессированием заболевания [12, 23]. Стоит отметить, что данные пролиферирующие CD8<sup>+</sup>-Т-клетки имели эффекторный фенотип (HLA-DR<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>BCL-2<sup>low</sup>) и демонстрировали высокую экспрессию PD-1, CTLA-4 и костимулирующих молекул (CD28, CD27 и ICOS), играющих ключевую роль в иммунном ответе в сигнальном пути PD-1/PD-L1. В другом исследовании, включавшем 31 пациента с распространенным НМРЛ, получавшего ИКТИ, продемонстрировано, что исходно высокий уровень PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-клеток в периферической крови связан с лучшим прогнозом [24]. К. Kim и соавт. также показали, что пролиферативный ответ PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в периферической крови после 1-й недели введения анти-PD-1-антител ассоциирован с ответом

на терапию у пациентов с НМРЛ [25]. Для прогноза ответа на ИКТИ авторы разработали индекс Ki-67<sub>D7/D0</sub>, который представляет собой отношение уровня экспрессии Ki-67 на PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-клетках через 1 нед после начала терапии к уровню данного маркера до начала лечения. Пороговое значение этого индекса составило 2,8. У пациентов с Ki-67<sub>D7/D0</sub> >2,8 клинический ответ (ответ в течение 6 мес) был статистически значимо более продолжительным, чем у пациентов с Ki-67<sub>D7/D0</sub> <2,8 ( $p < 0,001$ ). У больных с Ki-67<sub>D7/D0</sub> >2,8 медиана ВБП оказалась выше, чем у больных с Ki-67<sub>D7/D0</sub> <2,8, и составила 8,7 мес и 3,9 мес ( $p = 0,027$ ).

Еще одной популяцией лимфоцитов, которая может служить суррогатным маркером эффективности иммунотерапии, являются Т-клетки памяти. У пациентов с НМРЛ, получавших ниволумаб, высокое значение отношения Т-клеток центральной памяти к эффекторным клеткам ассоциировано с более продолжительной ВБП и более высокой экспрессией PD-L1 в опухоли [26]. Схожие результаты получены в ходе исследования пациентов с НМРЛ, получавших анти-PD-1/PD-L1-антитела [27]. М. Zuazo и соавт. показали, что высокий уровень CD4<sup>+</sup>-Т-клеток памяти с низкой коэкспрессией белков PD-1 и LAG-3 (белок гена активации лимфоцитов 3) ассоциирован с ответом на проводимую терапию [27]. Высокий исходный уровень центральных Т-клеток памяти соотносится с ответом на анти-PD-1-терапию [28]. Небольшая доля эффекторных CD8<sup>+</sup>-Т-клеток памяти (CCR7<sup>-</sup>CD45RA<sup>-</sup>) и большая доля TIGIT<sup>+</sup>-положительных PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов до проведения терапии анти-PD-1-антителами статистически значимо связаны с более низкими показателями ВБП и ОВ, а также риском появления гиперпрогрессивного роста опухоли [10, 29].

Регуляторные Т-клетки (Treg) представляют собой популяцию, которая обуславливает иммунологическую толерантность и подавление иммунного ответа. Исходя из функции этих клеток, ряд исследователей предположили, что малое количество Treg может способствовать эффективности терапии ИКТИ [10]. Исходная доля CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>-Treg среди общего количества CD4<sup>+</sup>-Т-клеток была значительно ниже у лиц, ответивших на лечение ниволумабом ( $p = 0,034$ ) [30]. В другом исследовании, напротив, показано, что исходно меньшее количество Treg связано с неэффективностью терапии анти-PD-1/PD-L1-антителами [31]. С. Krieg и соавт. продемонстрировали, что между количеством CD127<sup>-</sup>CD25<sup>+</sup>-Treg как на исходном уровне, так и после лечения между пациентами, ответившими и не ответившими на терапию анти-PD-1-антителами, не было различий [32]. В другом исследовании также не обнаружено взаимосвязи Ki-67<sup>+</sup>-Treg и ответа на терапию ИКТИ [33]. Различия в предиктивной значимости Treg требуют проведения более крупных когортных исследований, направленных на изучение не только изменений количества клеток данной популяции, но и иммуносупрессивной функции Treg [10].

Старение иммунной системы (иммуносенescенция) обусловлено постоянной антигенной стимуляцией [12]. Старение Т-клеток отражает статус дифференцировки Т-клеток с низкой пролиферативной активностью и снижение способности распознавать антигенное разнообразие [34, 35]. R. Ferrara и соавт. в ходе проспективного исследования (медиана наблюдения – 26,6 мес) с помощью проточной цитометрии оценили долю CD28<sup>-</sup>CD57<sup>+</sup>KLRG1<sup>+</sup>-клеток, представляющих собой стареющий иммунный фенотип, среди CD8<sup>+</sup>-Т-клеток у пациентов с распространенным НМРЛ, получавших ИКТИ в монорежиме [36]. Наличие данного фенотипа статистически значимо коррелировало с более низкими значениями ЧОО (0 % против 30 %;  $p = 0,04$ ), медианы ВБП (1,8 мес против 6,4 мес;  $p = 0,009$ ) и медианы ОВ (2,8 мес против 20,8 мес;  $p = 0,02$ ).

**Клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC).** Это популяция миелоидных клеток, участвующих в ингибировании адаптивного иммунитета [37]. Клетки-супрессоры миелоидного происхождения состоят из 2 субпопуляций – полиморфноядерной (PMN-MDSC) и моноцитоподобной (M-MDSC) [12, 37]. При злокачественных новообразованиях происходит постоянная стимуляция костного мозга и, как следствие, в периферической крови появляются преимущественно незрелые и aberrантно функционирующие нейтрофилы и моноциты [12]. Эти клетки и представляют собой MDSC. Их доля увеличивается при прогрессировании заболевания [12, 38].

У пациентов с НМРЛ высокий уровень MDSC ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, в частности с ранним рецидивом заболевания после хирургического лечения [39]. Исходя из иммуносупрессивной функции MDSC, в ряде исследований продемонстрирована роль данной группы клеток в качестве предиктивного маркера ответа на анти-PD-1-антитела у пациентов с НМРЛ. А. Passaro и соавт. показали, что у больных НМРЛ, получавших ниволумаб во 2-й линии терапии, исходно высокий уровень PMN-MDSC ассоциирован со значительно лучшим ответом на ИКТИ, а также с увеличением показателей ВБП и ОВ [40]. Однако Н. Kim и соавт. не выявили статистически значимых различий в исходном количестве PMN-MDSC до введения ниволумаба во 2-й линии терапии у пациентов с длительностью ответа более 6 мес и менее 6 мес [31]. В данном исследовании продемонстрировано, что после 1-го введения ниволумаба отмечалось статистически значимое снижение количества PMN-MDSC у больных с длительностью ответа более 6 мес, а также наблюдалась обратная корреляция между соотношением Treg и PMN-MDSC. Авторы показали, что отношение Treg к PMN-MDSC (Treg/PMN-MDSC) имеет высокую предиктивную значимость. Значение отношения Treg к PMN-MDSC  $\geq 0,39$  ассоциировано с более продолжительной ВБП по сравнению со значением отношения Treg к PMN-MDSC  $< 0,39$  ( $p = 0,0079$ ).

Раннее увеличение количества Tim-3-положительных лимфоидных клеток и M-MDSC, экспрессирующих галектин-9, связано как с первичной, так и с приобретенной резистентностью к анти-PD-1-терапии [41].

**Естественные киллеры (NK-клетки).** Исходно высокое абсолютное количество фенотипически активных CD56<sup>+</sup>-NK-клеток ассоциировано с ответом на терапию ниволумабом у пациентов с НМРЛ ( $p < 0,01$ ) [24]. В свою очередь, при проведении анти-PD-1-терапии отмечалось значительное увеличение количества циркулирующих NK-клеток у больных, ответивших на анти-PD-1-терапию, а у тех, кто на нее не ответил, их количество оставалось неизменным или незначительно снижалось [24]. Схожие результаты получены в ходе предварительного исследования 9 пациентов с НМРЛ, получавших ИКТИ: обнаружено значимое увеличение количества NK-клеток и их общей активности во время терапии у больных, ответивших на лечение данными ингибиторами, по сравнению с больными, которые на нее не ответили [10, 42]. Однако в другом исследовании пациентов с распространенным НМРЛ, получавших ниволумаб, было показано, что высокий исходный уровень NK-клеток статистически значимо связан с низкими показателями ОВ (ОР = 2,72,  $p = 0,002$ ) [43]. Исходя из полученных данных, необходимо дальнейшее изучение отдельных популяций NK-клеток в отношении иммунотерапии и их потенциала в качестве предиктивного маркера ответа на ИКТИ, а также проведение крупных проспективных когортных исследований.

### ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ СЫВОРОТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

**Воспалительные белки.** Ряд исследователей в качестве иммунологического механизма резистентности к системной терапии при различных солидных опухолях рассматривают воспалительный процесс [12]. Одним из маркеров этого процесса является ЛДГ. Она также выступает маркером прогноза у пациентов с НМРЛ: высокий уровень ЛДГ статистически значимо связан с низкими показателями ОВ независимо от типа лечения [44]. Также по результатам метаанализа, включавшего 6 ретроспективных когортных исследований, показано, что высокий уровень ЛДГ перед проведением терапии анти-PD-1-антителами у больных НМРЛ ассоциирован с низкими показателями ОВ и ВБП [45].

Еще одним не менее важным белком воспаления, который может также служить неинвазивным маркером ответа на иммунотерапию, является С-реактивный белок (СРБ). J. Riedl и соавт. продемонстрировали, что повышение его уровня перед лечением ИКТИ у пациентов с распространенным НМРЛ является независимым предиктором снижения показателей ЧОО, ОВ и ВБП [46]. В ряде исследований показано, что раннее снижение уровня СРБ во время терапии ИКТИ ассоциировано с уменьшением риска рецидива заболевания [46, 47].

**Сывороточный PD-L1.** Ряд иммунных контрольных точек, такие как PD-1, PD-L1 и CTLA-4, представлены в 2 формах: в виде белка, расположенного на клеточной поверхности, и сывороточной формы, образующейся в результате протеолитического расщепления [12]. Участие сывороточного PD-L1 (sPD-L1) в сигнальном пути PD-1/PD-L1 при злокачественных новообразованиях остается предметом активного изучения [48]. Отсутствие взаимосвязи экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и уровня sPD-L1 при многих типах опухолей, например при НМРЛ, предполагает важность микроокружения в продукции sPD-L1 [49]. В частности, активированные зрелые дендритные клетки и активированные Т-клетки способны продуцировать sPD-L1 [50].

В ряде исследований показано, что высокий уровень sPD-L1 ассоциирован с негативным прогнозом и низкой эффективностью применения ИКТИ у пациентов с НМРЛ [51]. Высокий уровень sPD-L1 ( $>33,97$  пг/мл) через 2 мес после начала терапии ниволумабом, а также увеличение уровня sPD-L1 во время лечения ассоциированы с низкой степенью и непродолжительным периодом ответа на этот препарат (менее 6 мес) [52]. А. Costantini и соавт. выявили, что высокий уровень sPD-L1 ассоциирован с низкими показателями ВБП и ОВ. Y. Okuma и соавт. в ходе исследования образцов сыворотки крови 39 больных НМРЛ, получавших ниволумаб, показали, что у пациентов с низким уровнем sPD-L1 ( $<3,357$  нг/мл) частичный/полный ответ и прогрессирование заболевания наблюдались в 59 % и 22 % случаев соответственно, а у пациентов с высоким уровнем данного белка – в 25 % и 75 % случаев соответственно ( $p = 0,0069$ ) [53]. В ходе этого исследования также выявлена схожая взаимосвязь уровня sPD-L1 и показателей выживаемости. Однако небольшой объем выборки, отсутствие стандартизированного метода детекции белка и общепринятого порогового значения являются ключевыми ограничениями в применении данного маркера в рутинной практике.

**Цитокины.** В ходе ряда исследований было выявлено, что при многих типах злокачественных опухолей цитокины влияют на эффективность ИКТИ. Определение уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6) перед началом проведения терапии анти-PD-1/PD-L1-антителами может служить предиктивным маркером ее эффективности у больных с распространенным НМРЛ [54]. Так, показатель частоты контроля заболевания был значительно выше у пациентов с низким исходным уровнем ИЛ-6 ( $<13,1$  пг/мл), чем у пациентов с высоким уровнем ИЛ-6 (80,6 % против 34,9 %;  $p < 0,001$ ). Больные с низким исходным уровнем ИЛ-6 демонстрировали значительно более высокие показатели ВБП (6,3 мес против 1,9 мес;  $p < 0,001$ ) и ОВ (не достигнута и 7,4 мес соответственно;  $p < 0,001$ ), чем пациенты с высоким уровнем ИЛ-6. В ходе исследования 47 пациентов с НМРЛ, получающих ИКТИ, А. Keegan и соавт.

выявили, что снижение уровня ИЛ-6 при терапии анти-PD-1-антителами ассоциировано с улучшением показателей ВБП (медиана ВБП составила 11 мес против 4 мес;  $p = 0,04$ ) [55].

Раннее изменение уровня интерлейкина 8 (ИЛ-8) в сыворотке крови может служить предиктором ответа на анти-PD1-терапию у пациентов с метастатической меланомой и НМРЛ [56]. Так, у больных, ответивших на данную терапию, отмечалось значительное снижение уровня ИЛ-8 в сыворотке в момент наилучшего ответа по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ), а также увеличение уровня ИЛ-8 в период прогрессирования заболевания ( $p = 0,004$ ). У пациентов с НМРЛ раннее снижение уровня ИЛ-8 ассоциировано с более продолжительной ОВ. В исследовании M. Hardy-Werbin и соавт. показано, что высокий уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли до начала применения анти-CTLA-4-антител ассоциирован с резистентностью к терапии, а высокий пороговый уровень интерлейкина 2 может рассматриваться в качестве предиктора эффективности использования данного препарата [57]. Для подтверждения значимости цитокинов как предикторов ответа на ИКТИ необходимы дальнейшие масштабные исследования.

**Аутоантитела.** Ингибиторы контрольных точек иммунитета подавляют отрицательные костимулирующие сигналы к Т-клеткам, тем самым усиливая их противоопухолевый ответ [58]. Поскольку этот механизм не является антигенспецифическим, ИКТИ могут также активировать «покоящиеся» аутореактивные Т-клетки. Это, в свою очередь, приводит в ряде случаев к нарушению толерантности Т-клеток не только к опухолевым антигенам, но и к аутоантигенам, что вызывает активацию аутореактивных В-клеток и в конечном счете образование аутоантител [59]. Их продукция указывает на высокую иммуногенность, которая может быть связана с эффективным противоопухолевым ответом [60]. В ходе многоцентрового когортного исследования пациентов с распространенным НМРЛ, получавших анти-PD-1/PD-L1-антитела в монорежиме, показано, что появление иммуноопосредованных нежелательных явлений ассоциировано с увеличением показателей ВБП и ОВ ( $p = 0,005$  и  $p < 0,001$  соответственно) [61]. На высокую иммуногенность указывает и тот факт, что вместо уменьшения количества Т-клеточных клонов ипилимумаб приводил к индукции большого репертуара Т-клеток [62].

Одним из широко применяемых в ревматологии аутоантител является антинуклеарный фактор (АНФ). Он представляет собой спектр аутоантител, которые реагируют с различными ядерными и цитоплазматическими компонентами нормальных клеток человека [63]. Хотя АНФ является важным серологическим маркером некоторых аутоиммунных заболеваний, он также обнаруживается в сыворотке крови пациентов с различными злокачественными опухолями [64]. Ряд исследователей показали, что АНФ может служить

предиктивным маркером ответа на иммунотерапию. На мышинных моделях продемонстрирована связь увеличения АНФ со степенью регресса размеров опухоли при использовании анти-PD-1-, анти-CTLA-4-антител, а также их комбинации: полный ответ у мышей с наличием АНФ составил 67 % против 11 % у мышей с отсутствием АНФ ( $p < 0,01$ ) [65]. В ретроспективном исследовании Y. Yoneshima и соавт. показано, что наличие АНФ (титр  $> 1/40$ ) ассоциировано со снижением показателей ВБП и ОВ у пациентов с НМРЛ, получавших анти-PD-1-антитела в виде монотерапии [66]. Был использован низкий пороговый титр для положительного значения АНФ, что определяет увеличение частоты ложноположительных результатов [63]. В другом исследовании показано, что раннее увеличение (в течение 30 дней после начала терапии) уровня АНФ (титр  $> 1/160$ ), а также наличие антител к экстрагируемому нуклеарному АГ или к гладким мышцам ассоциированы с улучшением показателей ВБП и ОВ у пациентов с НМРЛ, получавших ниволумаб во 2-й и последующих линиях [67].

В качестве потенциальных предикторов ответа на ИКТИ могут выступать анти tireоидные антитела: антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. E. Basak и соавт. в ходе исследования сыворотки крови пациентов с НМРЛ ( $n = 93$ ), меланомой ( $n = 63$ ) и почечно-клеточным раком ( $n = 12$ ), получавших анти-PD-1-терапию, продемонстрировали, что увеличение анти tireоидных антител ассоциировано с увеличением показателей ВБП ( $p = 0,004$ ) и ОВ ( $p = 0,003$ ) [68]. В частности, 1-летняя ОВ у больных с наличием данных маркеров составила 83 %, а у больных с их отсутствием — 49 %. В исследовании T. Yukihiro и соавт. продемонстрировано, что наличие одного из предсуществующих аутоиммунных маркеров (АНФ, ревматоидного фактора, анти tireоидных антител) связано со статистически значимым увеличением показателей ВБП при проведении анти-PD-1-терапии у пациентов с распространенным НМРЛ [60].

В таблице представлены ключевые иммунологические предиктивные маркеры ответа на терапию ИКТИ у больных распространенным НМРЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время выявлено большое количество циркулирующих биомаркеров в периферической крови, имеющих предиктивное значение в области иммунотерапии НМРЛ. Данные маркеры отражают как системный, так и внутриопухолевый иммунный ответ. Некоторые из них легкодоступны, например биохимические показатели и различные показатели на основе лейкоцитарной формулы. Однако для анализа ряда других иммунологических маркеров, таких как популяции иммунных клеток, различные цитокины и аутоантитела, требуются специальные методы, которые могут быть реализованы в специализированных клинико-диагностических лабораториях. Большинство

Основные маркеры, определяемые в периферической крови у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию

Major markers detected in peripheral blood in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving immunotherapy

Биомаркер Biomarker	Число пациентов Number of patients	ИКТИ ICI	Основные результаты Main results	Источ- ник Source
<b>Циркулирующие иммунные клетки</b> Circulating immune cells				
Нейтрофильно-лимфо- цитарное отношение Neutrophil-lymphocyte ratio	1225	Ниволумаб Nivolumab	Высокий показатель НЛО ( $\geq 5$ ) ассоциирован с низкими показателями ВБП и ОВ ( $p < 0,05$ ) High ratio NLR ( $\geq 5$ ) is associated with low PFS and OS ( $p < 0.05$ )	[19]
PD-1 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> -клетки PD-1 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> cells	31	Анти-PD-1/ PD-L1-антитела Anti-PD-1/PD-L1 antibodies	Высокий исходный уровень PD-1 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> -клеток, а также ранее увеличение данной популяции клеток ассоциированы с эффективностью терапии ( $p < 0,001$ ). High baseline level of PD-1 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> cells, as well as an early increase of this cell population, are associated with the effectiveness of therapy ( $p < 0.001$ )	[24]
CD4 <sup>+</sup> -Т-клетки памяти (низкая коэкспрессия PD-1/LAG-3) CD4 <sup>+</sup> memory T cells (low PD-1/LAG-3 co-expression)	51	Анти-PD-1/ PD-L1-антитела Anti-PD-1/PD-L1 antibodies	Высокий исходный уровень CD4 <sup>+</sup> -Т-клеток памяти с низкой коэкспрессией PD-1/LAG-3 связан с эффективностью проведения ИКТИ ( $p = 0,001$ ) A high baseline level of CD4 <sup>+</sup> memory T cells with low PD-1/LAG-3 co-expression is associated with the effectiveness of ICI ( $p = 0.001$ )	[27]
CD8 <sup>+</sup> -Т-клетки памяти (CCR7-CD45RA <sup>-</sup> ) CD8 <sup>+</sup> memory T cells (CCR7-CD45RA <sup>-</sup> )	263	Анти-PD-1/ PD-L1-антитела Anti-PD-1/ PD-L1 antibodies	Высокий исходный уровень CD8 <sup>+</sup> -Т-клеток памяти (CCR7-CD45RA <sup>-</sup> ) ассоциирован с более низкими показателями выживаемости ( $p < 0,001$ ) и повышением риска гиперпрогрессивного роста опухоли ( $p < 0,001$ ) A high baseline level of CD8 <sup>+</sup> memory T cells (CCR7-CD45RA <sup>-</sup> ) is associated with lower survival rates ( $p < 0.001$ ) and an increased risk of hyperprogressive tumor growth ( $p < 0.001$ )	[29]
CD28-CD57 <sup>+</sup> KLRG1 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> -Т-клетки CD28-CD57 <sup>+</sup> KLRG1 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells	46	Анти-PD-1/ PD-L1-антитела Anti-PD-1/ PD-L1 antibodies	Наличие данных клеток до начала терапии связано с более низкими показателями ЧОО ( $p = 0,04$ ), ВБП ( $p = 0,009$ ) и ОВ ( $p = 0,02$ ) The presence of these cells before therapy is associated with low ORR ( $p = 0.04$ ), PFS ( $p = 0.009$ ), OS ( $p = 0.02$ )	[36]
<b>Циркулирующие сывороточные маркеры</b> Circulating serum markers				
sPD-L1 sPD-L1	43, 39	Ниволумаб Nivolumab	Высокий уровень маркера связан с негативным прогнозом и низкой эффективностью применения ниволумаба ( $p < 0,05$ ) A high level of the marker is associated with a negative prognosis and low efficacy of nivolumab ( $p < 0.05$ )	[52], [53]
ИЛ-6 IL-6	125	Анти-PD-1/ PD-L1-антитела Anti-PD-1/PD-L1 antibodies	Низкий исходный уровень и уменьшение уровня ИЛ-6 ассоциированы с более высокими показателями ЧОО, ВБП и ОВ ( $p < 0,001$ для каждого) A low initial level and a decrease in the level of IL-6 is associated with higher ORR, PFS and OS ( $p < 0.001$ for each)	[54]
Аутоантитела Autoantibodies	137, 92	Анти-PD-1-ан- титела Anti-PD-1 antibodies	Наличие предсуществующих аутоантител (АНФ, ревматоидного фактора, антитиреоидных антител) связано с высокими показателями ВБП ( $p = 0,002$ ). Также появление аутоантител (АНФ, антител к экстрагируемому нуклеарному антигену или гладким мышцам) во время терапии ассоциировано с увеличением показателей ВБП ( $p = 0,004$ ) и ОВ ( $p = 0,002$ ) Presence of preexisting autoantibodies (ANA, rheumatoid factor, anti-thyroid antibodies) is associated with prolonged PFS ( $p = 0.002$ ). Also, the appearance of autoantibodies (ANA, antibodies to extractable nuclear antigen, or antibodies to smooth muscles) during therapy is associated with prolonged PFS ( $p = 0.004$ ) and OS ( $p = 0.002$ )	[60], [67]

**Примечание.** ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета; НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; АНФ – антинуклеарный фактор; ЧОО – частота объективного ответа; ИЛ-6 – интерлейкин 6.

**Note.** ICI – immune checkpoint inhibitors; NLR – neutrophil-lymphocyte ratio; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; ANA – antinuclear antibodies; ORR – objective response rate; IL-6 – interleukin 6.

доступных результатов исследований являются предварительными, поэтому для их включения в практические рекомендации по системной терапии ИКТИ пациентов с НМРЛ требуются крупномасштабные проспективные клинические исследования.

Ряд авторов демонстрируют противоречивые данные о предиктивной роли отдельных циркулирующих маркеров. Это вызывает необходимость их

дальнейшего изучения в целях определения возможности комбинированного применения для увеличения предиктивной значимости, а также стандартизации существующих методов определения маркеров, в частности, выявления оптимальных пороговых значений. Несмотря на существующие ограничения, использование циркулирующих маркеров позволит реализовать персонализированный подход в иммунотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Grigg C., Rizvi N.A. PD-L1 biomarker testing for non-small cell lung cancer: truth or fiction? *J Immunother Cancer* 2016;4:48. DOI: 10.1186/s40425-016-0153-x.
- You W., Shang B., Sun J. et al. Mechanistic insight of predictive biomarkers for antitumor PD-1/PD-L1 blockade: a paradigm shift towards immunome evaluation (Review). *Oncol Rep* 2020;44(2):424–37. DOI: 10.3892/or.2020.7643.
- Signorelli D., Giannatempo P., Grazia G. et al. Patients selection for immunotherapy in solid tumors: overcome the naïve vision of a single biomarker. *Biomed Res Int* 2019;2019:9056417. DOI: 10.1155/2019/9056417.
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2020;10(2). Доступно по: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/750/515>. [Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of non-small cell lung cancer. *Zlokachestvennyye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO = Malignant tumors: Practical recommendations*. Available at: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/750/515>. (In Russ.)].
- Walsh R.J., Soo R.A. Resistance to immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: biomarkers and therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920937902. DOI: 10.1177/1758835920937902.
- Sui H., Ma N., Wang Y. et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy for non-small-cell lung cancer: toward personalized medicine and combination strategies. *J Immunol Res* 2018;2018:6984948. DOI: 10.1155/2018/6984948.
- Янус Г.А., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н. и др. Предиктивные маркеры ответа на блокаторы контрольных точек иммунного ответа. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(4):123–31. [Janus G.A., Ievleva A.G., Suspitsyn E.N. et al. Predictive response markers for immune response blocks. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology*. 2020;19(4):123–31. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-31.
- Sajjadi E., Venetis K., Scatena C., Fusco N. Biomarkers for precision immunotherapy in the metastatic setting: hope or reality? *Ecanermediscience* 2020;14:1150. DOI:10.3332/ecancer.2020.1150.
- Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- Li S., Zhang C., Pang G., Wang P. Emerging blood-based biomarkers for predicting response to checkpoint immunotherapy in non-small-cell lung cancer. *Front Immunol* 2020;11:603157. DOI: 10.3389/fimmu.2020.603157.
- Theelen W.S.M.E., Baas P. Pembrolizumab monotherapy for PD-L1  $\geq 50$  % non-small cell lung cancer, undisputed first choice? *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 3):S140. DOI: 10.21037/atm.2019.06.35.
- Duchemann B., Remon J., Naigeon M. et al. Integrating circulating biomarkers in the immune checkpoint inhibitor treatment in lung cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3625. DOI: 10.3390/cancers12123625.
- Tanizaki J., Haratani K., Hayashi H. et al. Peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *J Thorac Oncol* 2018;13(1):97–105. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.10.030.
- Soyano A.E., Dholaria B., Marin-Acevedo J.A. et al. Peripheral blood biomarkers correlate with outcomes in advanced non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 antibodies. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):129. DOI: 10.1186/s40425-018-0447-2.
- Corbeau I., Jacot W., Guiu S. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in breast cancer patients: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2020;12(4):958. DOI: 10.3390/cancers12040958.
- Hasegawa T., Yanagitani N., Utsumi H. et al. Association of high neutrophil-to-lymphocyte ratio with poor outcomes of pembrolizumab therapy in high-PD-L1-expressing non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2019;39(12):6851–7. DOI: 10.21873/anticancer.13902.
- Bagley S., Kothari S., Aggarwal C. et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017;106:1–7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.01.013.
- Suh K.J., Kim S.H., Kim Y.J. et al. Post-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio at week 6 is prognostic in patients with advanced non-small cell lung cancers treated with anti-PD-1 antibody. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67(3):459–70. DOI: 10.1007/s00262-017-2092-x.
- Cao D., Xu H., Xu X. et al. A reliable and feasible way to predict the benefits of Nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: a pooled analysis of 14 retrospective studies. *Oncoimmunology* 2018;7(11):e1507262. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1507262.
- Jin J., Yang L., Liu D., Li W. Association of the neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in patients with lung cancer receiving immunotherapy: a meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10(6):e035031. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035031.
- Mezquita L., Auclin E., Ferrara R. et al. Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(3):351–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4771.
- Sekine K., Kanda S., Goto Y. et al. Change in the lymphocyte-to-monocyte ratio is an early surrogate marker of the efficacy of nivolumab monotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018;124:179–88. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.08.012.



23. Kamphorst A.O., Pillai R.N., Yang S. et al. Proliferation of PD-1<sup>+</sup> CD8 T cells in peripheral blood after PD-1-targeted therapy in lung cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2017;114(19):4993–8. DOI: 10.1073/pnas.1705327114.
24. Mazzaschi G., Facchinetti F., Missale G. et al. The circulating pool of functionally competent NK and CD8<sup>+</sup> cells predicts the outcome of anti-PD1 treatment in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2019;127:153–63. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.11.038.
25. Kim K.H., Cho J., Ku B.M. et al. The First-week proliferative response of peripheral blood PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells predicts the response to anti-PD-1 therapy in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019;25(7):2144–54. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1449.
26. Manjarrez-Orduño N., Menard L.C., Kansal S. et al. Circulating T cell subpopulations correlate with immune responses at the tumor site and clinical response to PD1 inhibition in non-small cell lung cancer. *Front Immunol* 2018; 9:1613. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01613.
27. Zuazo M., Arasanz H., Fernández-Hinojal G. et al. Functional systemic CD4 immunity is required for clinical responses to PD-L1/PD-1 blockade therapy. *EMBO Mol Med* 2019;11(7):e10293. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201910293>.
28. Juliá E.P., Mandó P., Rizzo M.M. et al. Peripheral changes in immune cell populations and soluble mediators after anti-PD-1 therapy in non-small cell lung cancer and renal cell carcinoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68(10):1585–96. DOI: 10.1007/s00262-019-02391-z.
29. Kim C., Kim K., Pyo K.-H. et al. Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019;30(7):1104–13. DOI: 10.1093/annonc/mdz123.
30. Kagamu H., Kitano S., Yamaguchi O. et al. CD4<sup>+</sup> T-cell immunity in the peripheral blood correlates with response to anti-PD-1 therapy. *Cancer Immunol Res* 2020;8(3):334. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0574.
31. Kim H.R., Park S.-M., Sco S.-U. et al. The ratio of peripheral regulatory T cells to lox-1+ polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells predicts the early response to anti-PD-1 therapy in patients with non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(2):243–6. DOI: 10.1164/rccm.201808-1502LE.
32. Krieg C., Nowicka M., Guglietta S. et al. High-dimensional single-cell analysis predicts response to anti-PD-1 immunotherapy. *Nat Med* 2018;24(2):144–53. DOI: 10.1038/nm.4466.
33. Huang A.C., Postow M.A., Orlowski R.J. et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature* 2017;545(7652):60–5. DOI: 10.1038/nature22079.
34. Aiello A., Farzaneh F., Candore G. et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol* 2019;10:2247. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02247.
35. Lian J., Yue Y., Yu W., Zhang Y. Immunosenescence: a key player in cancer development. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):151. DOI: 10.1186/s13045-020-00986-z.
36. Ferrara R., Nageon M., Auclin E. et al. Circulating T-cell immunosenescence in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with single-agent PD-1/PD-L1 inhibitors or platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2021;27(2):492–503. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1420.
37. Veglia F., Perego M., Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat Immunol* 2018;19(2):108–19. DOI: 10.1038/s41590-017-0022-x.
38. Bronte V., Brandau S., Chen S.-H. et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun* 2016; 7:12150. DOI: 10.1038/ncomms12150.
39. Yamauchi Y., Safi S., Blattner C. et al. Circulating and tumor myeloid-derived suppressor cells in resectable non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(6):777–87. DOI: 10.1164/rccm.201708-1707OC.
40. Passaro A., Mancuso P., Gandini S. et al. Gr-MDSC-linked asset as a potential immune biomarker in pretreated NSCLC receiving nivolumab as second-line therapy. *Clin Transl Oncol* 2020;22(4):603–11. DOI: 10.1007/s12094-019-02166-z.
41. Limagne E., Richard C., Thibaudin M. et al. Tim-3/galectin-9 pathway and mMDSC control primary and secondary resistances to PD-1 blockade in lung cancer patients. *Oncoimmunology* 2019;8(4):e1564505. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1564505.
42. Cho Y.-H., Choi M.G., Kim D.H. et al. Natural killer cells as a potential biomarker for predicting immunotherapy efficacy in patients with non-small cell lung cancer. *Target Oncol* 2020;15(2):241–7. DOI: 10.1007/s11523-020-00712-2.
43. Ottonello S., Genova C., Cossu I. et al. Association between response to nivolumab treatment and peripheral blood lymphocyte subsets in patients with non-small cell lung cancer. *Front Immunol* 2020;11:125. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00125.
44. Deng T., Zhang J., Meng Y. et al. Higher pretreatment lactate dehydrogenase concentration predicts worse overall survival in patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(38):e12524. DOI: 10.1097/MD.00000000000012524.
45. Zhang Z., Li Y., Yan X. et al. Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(4):1467–73. DOI: 10.1002/cam4.2024.
46. Riedl J.M., Barth D.A., Brueckl W.M. et al. C-Reactive Protein (CRP) levels in immune checkpoint inhibitor response and progression in advanced non-small cell lung cancer: a bi-center study. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2319. DOI: 10.3390/cancers12082319.
47. Socinski M., Velcheti V., Mekhail T. et al. Final efficacy results from B-FIRST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab (atezo) in 1L non-small cell lung cancer(NSCLC). *Ann Oncol* 2019;30(5):v851–934. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.
48. Mildner F., Sopper S., Amann A. et al. Systematic review: soluble immunological biomarkers in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;153:102948. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102948.
49. Bai R., Lv Z., Xu D., Cui J. Predictive biomarkers for cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *Biomark Res* 2020;8:34. DOI: 10.1186/s40364-020-00209-0.
50. Frigola X., Inman B.A., Krco C.J. et al. Soluble B7-H1: differences in production between dendritic cells and T cells. *Immunol Lett* 2012;142(1–2):78–82. DOI: 10.1016/j.imlet.2011.11.001.
51. Okuma Y., Hosomi Y., Nakahara Y. et al. High plasma levels of soluble programmed cell death ligand 1 are prognostic for reduced survival in advanced lung cancer. *Lung Cancer* 2017;104:1–6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.11.023.
52. Costantini A., Julie C., Dumenil C. et al. Predictive role of plasmatic biomarkers in advanced non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology* 2018;7:e1452581. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1452581.
53. Okuma Y., Wakui H., Utsumi H. et al. Soluble programmed cell death ligand 1 as a novel biomarker for nivolumab therapy for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2018;19(5):410–7. DOI: 10.1016/j.clc.2018.04.014.
54. Kang D.H., Park C.-K., Chung C. et al. Baseline serum interleukin-6 levels predict the response of patients with advanced non-small cell lung cancer to PD-1/PD-L1 inhibitors. *Immune Netw* 2020;20(3):e27. DOI: 10.4110/in.2020.20.e27.
55. Keegan A., Ricciuti B., Garden P. et al. Plasma IL-6 changes correlate to PD-1

- inhibitor responses in NSCLC. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e000678. DOI: 10.1136/jitc-2020-000678.
56. Sanmamed M.F., Perez-Gracia J.L., Schalper K.A. et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2017;28(8):1988–95. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.
57. Hardy-Werbin M., Rocha P., Arpi O. et al. Serum cytokine levels as predictive biomarkers of benefit from ipilimumab in small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2019;8(6):e1593810. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1593810.
58. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239.
59. Bertrand A., Kostine M., Barnette T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015; 13:211. DOI: 10.1186/s12916-015-0455-8.
60. Toi Y., Sugawara S., Sugisaka J. et al. Profiling preexisting antibodies in patients treated with anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2019;5(3):376–83. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5860.
61. Shankar B., Zhang J., Naqash A.R. et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(12):1952–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5012.
62. Oh D.Y., Cham J., Zhang L. et al. Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T-cell repertoire. *Cancer Res* 2017;77(6):1322–30. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2324.
63. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. СПб.: Человек, 2010. 272 с. [Lapin S.V., Totolyan A.A. Immunological laboratory diagnostics of autoimmune diseases. Saint Petersburg: Human, 2010. 272 p. (In Russ.).]
64. Nishihara R., Machoski M.C.C., Neppel A. et al. Anti-nuclear antibodies in patients with breast cancer. *Clin Exp Immunol* 2018;193(2):178–82. DOI: 10.1111/cei.13136.
65. Mangsbo S.M., Sandin L.C. et al. Enhanced tumor eradication by combining CTLA-4 or PD-1 blockade with CpG therapy. *J Immunother* 2010;33(3). DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181c01feb.
66. Yoneshima Y., Tanaka K., Shiraishi Y. et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients positive for antinuclear antibodies. *Lung Cancer* 2019;130:5–8. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.01.014.
67. Giannicola R., D'Arrigo G., Botta C. et al. Early blood rise in auto-antibodies to nuclear and smooth muscle antigens is predictive of prolonged survival and autoimmunity in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with PD-1 immune-check point blockade by nivolumab. *Mol Clin Oncol* 2019;11(1):81–90. DOI: 10.3892/mco.2019.1859.
68. Basak E.A., van der Meer J.W.M., Hurkmans D.P. et al. Overt thyroid dysfunction and anti-thyroid antibodies predict response to anti-PD-1 immunotherapy in cancer patients. *Thyroid* 2020;30(7):966–73. DOI: 10.1089/thy.2019.0726.

#### Вклад авторов

А.А. Мусаелян: разработка концепции исследования, сбор и обработка данных, написание текста рукописи;  
 А.Л. Акопов: разработка дизайна исследования, сбор и обработка данных, научное редактирование статьи;  
 С.В. Лапин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;  
 В.Д. Назаров, Д.И. Филиппов: сбор и обработка данных, редактирование статьи;  
 В.Л. Эмануэль, С.В. Орлов: идея и разработка дизайна, сбор и обработка данных, научное редактирование статьи.

#### Authors' contribution

A.A. Musaelyan: developing the research concept, obtaining data for analysis, article writing;  
 A.L. Akopov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
 S.V. Lapin: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific editing of the article;  
 V.D. Nazarov, D.I. Filipov: obtaining data for analysis, editing of the article;  
 V.L. Emanuel, S.V. Orlov: idea, developing the research design, obtaining data for analysis, scientific editing of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Мусаелян / A.A. Musaelyan: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>  
 А.Л. Акопов / A.L. Akopov: <https://orcid.org/0000-0001-8698-7018>  
 С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>  
 В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>  
 С.В. Орлов / S.V. Orlov: <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 20.03.2021. Принята к публикации: 14.09.2021.

Article submitted: 20.03.2021. Accepted for publication: 14.09.2021.