

*Д.А. Харатегзов, Ю.Н. Лазутин, Э.А. Мирзоян, А.Г. Милакин,
О.Н. Статешный, И.А. Лейман*

Неoadьювантная и адьювантная иммунотерапия немелкоклеточного рака легкого (обзор литературы)

ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

После хирургического лечения у значительной части больных ранним и местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) развивается рецидив заболевания. Очевидно, что эффективная лекарственная терапия, предотвращающая развитие рецидивов при операбельном НМРЛ, по-прежнему, остро необходима. Иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек стала основой в лечении прогрессирующего НМРЛ. Неoadьювантная блокада контрольных точек хорошо переносится, не вызывая чрезмерной токсичности и увеличения послеоперационных осложнений и летальности. Клинические исследования II фазы продемонстрировали многообещающие результаты и в настоящее время ведутся проспективные исследования III фазы. Роль адьювантной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек неясна и остается предметом изучения многочисленных проспективных исследований.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, блокада контрольных точек, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммунотерапия, неoadьювантная, адьювантная

Рак легкого занимает первое место в структуре смертности от онкологических заболеваний как во всем мире, так и в России. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) наиболее распространенный подтип рака легкого, на долю которого приходится около 80% новых заболеваний. Несмотря на появление скрининговых программ и достижения в области визуализации у большинства больных по-прежнему диагностируется распространенный опухолевый процесс [1]. Хирургическое вмешательство остается основой радикального лечения I–IIA стадии НМРЛ, тогда как завершающая химиолучевая терапия резервирована для неоперабельных по функциональным показателям больных. Несмотря на выполнение считающихся радикальными оперативных вмешательств при раннем или loco-регионарном НМРЛ у 30–60% оперированных пациентов развиваются отдаленные метастазы. Общая выживаемость на протяжении десятиле-

тий продолжает разочаровывать, так по самым высоким меркам 5-летняя выживаемость пациентов с IIA стадией не превышает 60%, а с IIIA стадией — 36% [2]. Применение адьювантной, либо неoadьювантной системной химиотерапии обеспечивает только 5% улучшение общей выживаемости у больных с IB, II и IIIA стадиями [3].

Открытие ингибирования иммунных контрольных точек произвело революцию в лечении многих солидных злокачественных новообразований, включая рак легкого, меланому, рак головы и шеи, рак почки [4]. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИТ) — новый класс лекарственных препаратов, который обладает способностью восстанавливать противоопухолевый иммунный ответ, блокируя торможение активации Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли и за его пределами [5, 6]. Ипилимумаб — первый ИИТ одобренный FDA (U.S. Food and Drug Administration) в 2011 г. для лечения метастатической меланомы кожи, впоследствии исследован на предмет эффективности при лечении многих других типов злокачественных опухолей [7]. В частности, анти-PD-1/PD-L1 ИИТ круто изменили возможности терапии больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и теперь прочно вошли в арсенал лекарственных средств для лечения, местно-распространенного [8, 9] и метастатического НМРЛ [10]. В данном обзоре наряду с кратким изложением механизма действия ИИТ приводятся современные клинические данные о результатах использования ИИТ в лечении операбельного НМРЛ и обсуждаются перспективы будущих исследований.

ИИТ позволяют Т-лимфоцитам формировать противоопухолевый ответ, преодолевая нормальные регуляторные механизмы. Опухолевые клетки экспрессируют опухолеспецифические антигены, связанные с основным комплексом гистосовместимости, которые представляются антигенпрезентирующими клетками, позволяя Т-лимфоцитам распознавать опухоль. Для активации Т-лимфоцитов необходим и второй сигнал, который обеспечивается рецептором CD28+ на Т-клетках, взаимодействующим

с рецептором CD80/86+ (B7) на антигенпрезентирующих клетках.

На самом деле активация Т-лимфоцитов более сложна, так как стимулирует тормозной сигнальный путь, который участвует в саморегуляции, ослабляя или отменяя Т-клеточные реакции. Т-лимфоциты экспрессируют иммунные контрольные молекулы, такие как цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и запрограммированный белок клеточной смерти 1 (PD-1). CTLA-4- гликопротеин, экспрессируемый на поверхности Т-лимфоцитов, связываясь с ко-стимулирующими доменами антигенпрезентирующих клеток ингибирует ко-стимуляцию Т-клеток [11]. PD-L1 (programmed cell death protein ligand 1) экспрессируется на поверхности опухолевых клеток и связывается с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах, что приводит к блокирующему регулированию Т-клеточного иммунного ответа [12]. В целом, блокада обозначенных регуляторных путей позволяет активировать иммунный Т-клеточный ответ на опухоль. CTLA-4 подавляет активацию Т-лимфоцитов путем вытеснения конкурентов CD28+ относительно CD80/86+ и ареста Т-клеточного цикла [13].

Гипотеза о том, что антитело против CTLA-4 сможет блокировать его взаимодействие с CD80/86+, приводя к усилению Т-клеточного ответа и противоопухолевой активности подтвердилась в конце XX века в эксперименте на мышах [14]. В конечном счете, данное открытие привело к разработке ипилимумаба, после успеха клинического применения которого [15] началось изучение других иммунных контрольных молекул, включая PD-1. PD-1 экспрессируется сразу на нескольких клетках иммунной системы: В-лимфоцитах, естественных киллерах, моноцитах и, в отличие от CTLA-4, непосредственно регулирует активацию Т-лимфоцитов [16]. Активация Т-лимфоцитов приводит к экспрессии рецептора PD-1, который связывается со своими лигандами PD-L1 и PD-L2 [15]. PD-L1 и PD-L2 экспрессируются в ответ на воспалительные цитокины и когда рецептор PD-1 связывается с ними, он блокирует сигнальный путь киназы, обычно активируемый Т-лимфоцитами [17]. Описанный процесс защищает организм от развития аутоиммунных реакций, но также позволяет опухолям уклоняться от иммунного надзора. Оба лиганда как PD-L1, так и PD-L2 экспрессируются на поверхности опухолевых клеток (18). Блокада PD-1 или его лиганда PD-L1 устраняет отрицательный сигнал и, поскольку лиганды широко экспрессируются в нелимфоидных тканях, восстанавливает противоопухолевый Т-клеточный ответ [19].

Пациенты с прогрессирующим НМРЛ стандартно получают химиотерапию на основе препаратов платины с медианой выживаемости от 8 до 12 мес [20]. Результаты клинических исследований СHECKMATE-017, СHECKMATE-057, KEYNOTE-010 и POPLAR/OAK, опубликованные в 2015–2017 гг., послужили основой для использования ниволумаба, пембролизумаба и атезолизумаба в качестве иммунной монотерапии у ранее лечившихся больных НМРЛ с прогрессированием заболевания [21–25].

Последующие исследования показали значительное улучшение общей выживаемости (ОВ) при блокаде иммунных контрольных точек в первой линии терапии как изолированно, так и в комбинации с химиотерапией. Рандомизированное клиническое исследование KEYNOTE-024 посвящено изучению эффективности пембролизумаба в первой линии терапии в сравнении с химиотерапией платиносодержащим дублетом у больных, опухоли которых экспрессировали на клеточной поверхности высокие — более 50% уровни TPS (Tumor Proportion Score) PD-L1. Медиана ОВ при применении пембролизумаба составила 30 мес по сравнению с 14,2 мес при назначении химиотерапии. В основной группе иммунотерапия характеризовалась благоприятным профилем токсичности [26]. Клиническое исследование KEYNOTE-189 выявило удвоение показателей выживаемости пациентов, получавших пембролизумаб в комбинации с химиотерапией, по сравнению с только химиотерапией [27]. Другие современные исследования продемонстрировали возрастание эффективности анти-PD-1/PD-L1 иммунотерапии с химиотерапией как при плоскоклеточном, так и не плоскоклеточном НМРЛ [28, 29]. Таким образом, анти-PD-1/ PD-L1 терапия стала в настоящее время основой лечения метастатического НМРЛ.

Результаты иммунотерапии прогрессирующего НМРЛ, безусловно, стимулировали интерес к изучению применения ИИТ при ранних стадиях заболевания. Больным нерезектабельным НМРЛ III стадии, как известно, в качестве стандарта лечения проводится одновременная химиолучевая терапия, но отдаленные результаты остаются малоудовлетворительными с 5-летней ОВ равной 15% [30]. Проспективное рандомизированное исследование PACIFIC, в котором пациенты с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ III стадии были распределены в группы с консолидирующей иммунотерапией анти-PD-L1 ингибитором дурвалумабом на срок до 1 года или плацебо показало, что медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,2 мес в группе дурвалумаба по сравнению с 5,6 мес в группе плацебо [31]. Полученные результаты привели

к безоговорочному одобрению дурвалумаба в качестве консолидирующей иммунотерапии после одновременного химиолучевого лечения III стадии нерезектабельного НМРЛ.

Неoadьювантная терапия ИИТ имеет несколько, как теоретических, так и практических преимуществ. При неoadьювантном назначении препаратов опухоль может служить источником антигенспецифического Т-клеточного иммунного ответа с разнообразной антигенной нагрузкой. Патоморфологическое изучение удаленных после иммунотерапии опухолей позволяет дать раннюю морфологическую оценку достигнутого ответа на лечение и корректировать лекарственную терапию у конкретных пациентов основываясь на заключении эксперта — патолога. Наконец, неoadьювантные протоколы обеспечивают уникальную платформу для коррелятивных базовых и трансляционных исследований [32].

Преимущества назначения ИИТ до удаления опухоли подтверждены мышинной моделью тройного негативного рака молочной железы в эксперименте, сравнивавшем неoadьювантное и адьювантное назначение комбинированной терапии анти-PD-1/анти-CD137+ препаратами. Мыши, получавшие препараты до операции, продемонстрировали 40% долгосрочную выживаемость по сравнению с нулевой в адьювантной группе. Кроме того, в группе неoadьювантной терапии наблюдалось увеличение опухоль-специфических CD8+Т-лимфоцитов, которое не наблюдалось в группе адьювантного воздействия. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение не удаленной опухоли способствовало развитию более устойчивого системного Т-клеточного ответа [33]. Применение неoadьювантной блокады PD-1/PD-L1 продемонстрировало безопасность и эффективность такого подхода при солидных опухолях, включая меланому кожи (OpACIN), трипленегативный рак молочной железы (KEYNOTE-173) и уротелиальную карциному [34–36].

Одним из первых исследований неoadьювантного ингибирования иммунных контрольных точек при ранних стадиях НМРЛ стала работа, опубликованная Р.М. Forde и соавт. в 2018 г. [37]. Данное клиническое исследование II фазы, включившие 22 пациента, предназначалось для изучения безопасности и эффективности двойного введения ниволумаба в дозе 3 мг/кг в течение 4 нед до операции у больных операбельным НМРЛ I–IIIA стадии. Средний возраст пациентов составил 67 (55–84) лет, соотношение мужчин и женщин 1:1. Среди всех больных 13 (62%) имели аденокарциному, 6 (29%) — плоскоклеточный рак; II и IIIA стадии заболевания установлена в 81% наблюдений. Лечение хорошо переносилось, длительных задержек в проведении планового оперативного вмешательства

не было. Неблагоприятные токсические явления отмечены у 5 (23%) из 22 пациентов, токсичность 3 степени имела место у 1 больного с пневмонитом. Как выяснилось позднее, ещё 1 пациент признан не соответствующим критериям участия в протоколе. Средний интервал между вторым введением ниволумаба и операцией составил 18 дней. Всего операции подверглись 20 (95%) больных, один из них интраоперационно признан нерезектабельным из-за инвазии опухоли в трахею. В 75% наблюдений выполнены лобэктомии, в 70% открытым доступом. Непосредственные результаты хирургического лечения характеризовались отсутствием летальных исходов, а послеоперационные осложнения по частоте и тяжести не отличались от зарегистрированных в предыдущих исследованиях неoadьювантной химио- или химиолучевой терапии. Патоморфологическое изучение удаленных препаратов выявило 3 (15%) полных ответа первичной опухоли, но в 1 наблюдении с жизнеспособными метастазами в лимфатических узлах и 9 (45%) выраженных частичных ответов. В течение 1 года после операции без рецидива жили 16 (80%) из 20 прооперированных больных; медиана безрецидивной и ОВ не достигнута. Прогрессирование заболевания отмечено у 3 пациентов, следовательно, к 18 мес последующего наблюдения безрецидивная выживаемость составила 73%. У первого пациента, имевшего 75% жизнеспособной остаточной первичной опухоли в препарате, через 2 мес после операции обнаружено солитарное метастатическое поражение головного мозга, излеченное стереотаксической лучевой терапией без дальнейшего прогрессирования в течение 16 мес наблюдения. У второго больного, имевшего 5% жизнеспособной остаточной опухоли выявлен метастаз в лимфатический узел средостения, леченый одновременной химиолучевой терапией без дальнейшего прогрессирования более чем через 12 мес. Третий пациент с 80% жизнеспособной остаточной опухоли согласно морфологическому заключению, через 1 год после операции имел множественное метастатическое поражение легких и умер через 4 мес после установления факта генерализации заболевания.

В результате исследования получено несколько дополнительных важных клинических характеристик. Примечательно, что данные повторной, после неoadьювантной терапии, визуализации не коррелируют с патоморфологическим ответом. Так несмотря на то, что у 45% больных морфологически зарегистрирован выраженный ответ на лечение у подавляющего большинства 18 (86%) пациентов по критериям RECIST рентгенологическая картина оставалась стабильной, у 2 (10%) отмечен частичный ответ

и в 1 (5%) наблюдении прогрессирование заболевания. Обнаруженный феномен, вероятно, обусловлен индуцированной терапией Т-клеточной инфильтрацией первичной опухоли и является важным для хирургов, рассматривающих возможность хирургического лечения больных в рамках парадигмы неоадьювантной иммунотерапии. Интересно, что хирурги отмечали увеличение лимфатических узлов, которое не совпадало с их метастатическим или воспалительным поражением при морфологическом исследовании. В отличие от исследований при прогрессирующем НМРЛ, которые демонстрировали, что экспрессия PD-L1 коррелировала с клиническим ответом на монотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек [26], результаты данной работы показали отсутствие корреляции между иммуногистохимической экспрессией PD-L1 в биоптате первичной опухоли и выраженностью патоморфологического ответа. Установлено, что мутационная нагрузка опухоли (ТМВ — tumor mutation burden), измеренная методом полного геномного секвенирования в биоптатах опухолевой ткани до лечения, коррелировала с выраженностью патоморфологического ответа. Кроме того, анализ периферической крови выявил экспансию опухоль-специфических Т-лимфоцитов после анти-PD-1 иммунотерапии т.е. развивался системный иммунный ответ с Т-лимфоцитами аналогичного Т-рецепторного репертуара, как и в тканях. Именно данная популяция Т-клеток после операции уменьшалась, но продолжала обнаруживаться, что позволяет предположить формирование длительного противоопухолевого иммунитета [37].

Второе исследование по неоадьювантному ингибированию иммунных контрольной точки — LCMC-3 (NCT02927301) презентовано на ASCO в 2019 г. [38]. Реферат предоставляет промежуточный анализ непосредственных результатов лечения 101 из запланированных 180 больных, получивших перед операцией 2 дозы атезолизумаба. Хирургическому лечению подверглись 90 из 101 пациента с одним летальным исходом; у 10 больных наблюдалось прогрессирование заболевания во время неоадьювантной терапии и у 1 нерезектабельная первичная опухоль выявлена интраоперационно. Выраженный ответ на лечение зарегистрирован в 18% случаев, у 6 больных по данным патоморфологического исследования имел место полный ответ. Предоперационная визуализация в динамике показала такое же несоответствие рентгенологической картины патоморфологическим данным, как и в предыдущем исследовании. Иммуногистохимическая экспрессия PD-L1 TPS $\geq 50\%$ коррелировала с выраженностью ответа, тогда как с биомаркером ТМВ такой связи не установлено.

Многоцентровое исследование II фазы NADIM (Neoadjuvant Immunotherapy) (NCT03081689) на сегодняшний день показало наиболее многообещающие данные о частоте и выраженности ответа на неоадьювантную иммунохимиотерапию [39]. Больным IIIA стадией НМРЛ проводится неоадьювантная терапия паклитакселом -200 мг/м² и карбоплатином — AUC 6 в комбинации с ниволумабом — 360 мг в 1-й день каждого курса с интервалом 21 день, в количестве трех курсов перед операцией, с последующей адьювантной иммунотерапией ниволумабом в течение 1 года из расчета 240 мг каждые 2 нед в течение 4 мес, затем 480 мг каждые 4 нед в течение 8 мес. Первичным итоговым показателем выбрана выживаемость без прогрессирования в течение 24 мес. В период с апреля 2017 по август 2018 г. 46 больных, включенных в исследование, получили неоадьювантную терапию. На момент предварительного анализа данных в конце января 2020 г. медиана продолжительности последующего наблюдения составляла 24 мес. Из 41 больного, перенесшего оперативное лечение у 35 не отмечено прогрессирования заболевания, следовательно, 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 77,1%. Нежелательные побочные явления, связанные с неоадьювантным лечением зарегистрированы у 43 (93%) из 46 пациентов, 14 (30%) имели побочные эффекты 3-й и выше степени тяжести; ни у одного пациента оперативное вмешательство не было отсрочено или отменено из-за высокой токсичности или прогрессирования заболевания во время неоадьювантной терапии. Наиболее частыми побочными явлениями, связанными с лечением 3-й и выше степени тяжести, стали повышение уровня липазы у 3 (7%) и фебрильная нейтропения ещё у 3 (7%) больных. Замечательно то, что у 34 (83%) из 41 пациента клинически зарегистрирован выраженный ответ на лечение, а по результатам патоморфологического исследования 24 (61%) из 41 достигли полного ответа. Следует подчеркнуть, что рентгенологическая картина снова не соответствовала патоморфологическим данным [40].

В 2019 г. на ASCO представлены результаты рандомизированного исследования II фазы NEOSTAR (NCT03158129), в котором больные I–III стадией НМРЛ распределяются в основную группу для неоадьювантной иммунотерапии комбинацией ниволумаба с ипилимумабом и контрольную для монотерапии ниволумабом. Основанием для добавления ипилимумаба явились результаты исследования CHECKMATE-012, которое продемонстрировало улучшение выживаемости без прогрессирования пациентов, получивших сочетанную блокаду анти PD-1 ниволумабом и анти CTLA-4 ипилимумабом. В

Таблица 1. Текущие клинические исследования по оценке эффективности неоадьювантной иммунотерапии НМРЛ блокаторами контрольных иммунных точек

Исследование регистрационный номер	Фаза исследования	Стадия НМРЛ. Количество больных	Содержание неоадьювантной терапии	Итоговые показатели
CheckMate-816 (NCT02998528)	III	350 больных IBa–IIIA стадиями	1 г НХТ, 2 г НХТ и ниволумаб, 3 г ниволумаб и ипилимумаб	Бессобытийная выживаемость. Частота полного патологического ответа на лечение (pCR)
IMpower-030 (NCT03456063)	III	450 больных IBa–IIIA стадиями	1 г 4 курса НХТ и атезолизумаб 1200 мг, после операции 16 введений атезолизумаба. 2 г 4 курса НХТ и плацебо, наблюдение после операции	Выраженный морфологический ответ (MPR). Бессобытийная выживаемость
KEYNOTE-671 (NCT03425643)	III	786 больных II–IIIBb стадиями	1 г 4 курса НХТ и пембролизумаб 200 мг после операции 13 введений пембролизумаба. 2 г 4 курса НХТ и плацебо, после операции плацебо	Бессобытийная выживаемость. Общая выживаемость
NCT03800134	III	800 больных II–IIIBb стадиями	1 г 4 курса НХТ и дурвалумаб. 2 г 4 курса НХТ и плацебо	Выраженный морфологический ответ (MPR)

Примечание. a — IB стадия, опухоль ≥4 см; b — T3N2M0.

Таблица 2. Текущие клинические исследования по оценке эффективности адьювантной иммунотерапии НМРЛ блокаторами контрольных иммунных точек

Исследование, регистрационный номер	Фаза исследования	Стадия НМРЛ. Количество больных	Содержание адьювантной терапии	Итоговые показатели/планируемый период последующего наблюдения
ANVIL (NCT02595944)	III	903 больных IBa–IIIA ст. после операции и стандартной адьювантной химиотерапии	1 г Ниволумаб каждые 4 нед в течение 1 года. 2 г наблюдение	ОВ /10 лет; DFS/ 10 лет
IMpower-010 (NCT02486718)	III	1280 больных IBa–IIIA ст. после радикальной операции	Атезолизумаб 1200 мг в/в 16 циклов с интервалом 21 день + 4 курса адьювантной химиотерапии	DFS/131 мес; ОВ/131 мес
PEARLS/KEYNOTE-091 (NCT02504372)	III	1177 больных IBa–IIIA ст. после радикальной операции с или без стандартной адьювантной химиотерапии	1 г Пембролизумаб 200 мг каждые 3 нед в течение 1 года. 2 г плацебо	DFS/78 мес; ОВ/111 мес
National Cancer Institute of Canada (NCT02273375)	III	1360 больных IBa–IIIBb ст. после радикальной операции	1 г Дурвалумаб в/в в течение 1 года, 2 г плацебо	DFS/6,7 года, ОВ/8 лет

Примечание: a — IB стадия, опухоль ≥4 см; b — T3N2M0; DFS — disease-free survival.

настоящее время рандомизированы 44 пациента: 23 в группу ниволумаба и 21 в группу ниволумаба с ипилимумабом. Общая частота выраженного ответа на терапию составила 25%: в группе только ниволумаба — 17%, а в группе ниволумаба с ипилимумабом — 33%. В итоге 7 больных не подверглись плановому хирургическому вмешательству: 2 из группы монотерапии ниволумабом и 5 из группы комбинированной иммунотерапии. Исследование также подтвердило более высокие показатели ответа опухолей с высокой экспрессией PD-L1[41].

Более подробная информация об исследованиях LCMC-3, NEOSTAR и NADIM очевидно будет представлена после окончательного анализа и публикации результатов.

Многие исследования II фазы продолжая накапливать обнадеживающие результаты привели к существенной заинтересованности в проведении испытаний III фазы. На сегодняшний день в качестве итогового используется показатель выраженности и частоты ответа на лечение и есть доказательства его взаимосвязи с выживаемостью (табл. 1) [42, 43].

Согласно протоколу CHECKMATE-816 (NCT02998528) 350 больных от IB до IIIA стадии НМРЛ были рандомизированы в 2 группы: основную — химиотерапия в комбинации с ниволумабом и контрольную — только химиотерапия. Набор в третью группу пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумаб в настоящее время прекращен. В данное исследование, первичными итоговыми показателями которого выбраны патоморфологический полный ответ и бессобытийная выживаемость, набор больных недавно завершён. Клиническое исследование IMPOWER-030 (NCT03456063) с запланированным набором 450 больных II или IIIA стадиями НМРЛ посвящено сравнительному изучению эффективности неоадьювантной химиотерапии двухкомпонентными платина-содержащими схемами в сочетании с атезолизумабом в дозе 1200 мг или плацебо. Первичными итоговыми показателями исследования являются показатель выраженности морфологического ответа на лечение и бессобытийная выживаемость. Ещё одно плацебо-контролируемое рандомизированное исследование KEYNOTE-671

(NCT03425643), в которое планируется включить 786 больных, разработано для изучения эффективности неоадьювантной химиотерапии с пембролизумабом или без него в дозе 200 мг с последующей стандартной адьювантной химиотерапией или иммунотерапией пембролизумабом в дозе 200 мг в течение 1 года с оценкой бессобытийной выживаемости. Подобное исследование NCT03800134 призвано дать оценку эффективности химиотерапии с дурвалумабом по сравнению с химиотерапией и плацебо у больных с операбельным НМРЛ IА–IIIВ стадии.

Роль блокады иммунных контрольных точек в адьювантной терапии менее определена и пока не обнаружила существенных клинических преимуществ при операбельном НМРЛ. Однако адьювантная иммунотерапия ипилимумабом демонстрирует значительное улучшение показателей выживаемости при III стадии меланомы кожи [44] и совсем недавно иммунотерапия ниволумабом продемонстрировала улучшение исходов при меланоме кожи III–IV стадии [45].

Проблема эффективности адьювантной иммунотерапии ИИТ заключается в том, что антитела, блокирующие ось PD-1/PD-L1, требуют динамического взаимодействия между клетками опухоли, антиген-презентирующими клетками и CD8+ Т-лимфоцитами. Остается неясным, происходят ли клеточные взаимодействия в достаточной степени после хирургического удаления опухоли у больных с микрометастазами [46]. Вместе с тем считается, что иммунный ответ у онкологических больных нарушается хирургическим стрессом и такое состояние подавления иммунитета представляет собой веское обоснование для адьювантного использования иммунотерапии [47, 48].

В настоящее время продолжаются четыре больших исследования III фазы по изучению эффективности адьювантной иммунотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 у больных операбельными IB–IIIA стадиями НМРЛ (табл. 2).

В клиническом исследовании ANVIL (NCT02595944), планирующем набор 903 больных IB–IIIA стадиями НМРЛ после радикальной операции в сочетании с адьювантной химиотерапией или без нее, сравнивается эффективность назначения ниволумаба с интервалом 4 нед в течение 1 года в экспериментальной группе с группой наблюдения. Основными итоговыми показателями исследования определены безрецидивная и общая выживаемость в рамках последующего наблюдения в течение 10 лет. В клиническом исследовании III фазы IMpower-010 (NCT02486718) 1280 больным, перенесшим радикальное хирургическое лечение по поводу IB–IIIA стадий НМРЛ проводится 16 введений атезолизумаба с интервалом 21 день на

фоне проведения 4 курсов платиносодержащей адьювантной химиотерапии. В качестве запланированных итоговых показателей исследования первоначально будет изучена безрецидивная, а затем общая выживаемость.

В исследование PEARLS (NCT02504372) 1177 пациентов после операции со стандартной адьювантной химиотерапией, или без таковой, будут рандомизированы в основную и контрольную группы для сравнительного изучения эффективности адьювантной иммунотерапии пембролизумабом в дозе 200 мг течение 1 года с плацебо. Протокол (NCT02273375) Национального института рака Канады исследует адьювантную иммунотерапию дурвалумабом в сравнении с плацебо у радикально оперированных больных НМРЛ [49].

Таким образом, исследования включают четыре протокола: два из них PEARLS и BR31 являются плацебо-контролируемыми и два ANVIL и IMPOWER-010 предусматривают сравнение с только наблюдением. Наиболее убедительные данные ожидаются от плацебо-контролируемых исследований, но их практический недостаток заключается в сложности набора пациентов, когда больные вынуждены будут посещать клиники для приема плацебо. Кроме того, как и для всех адьювантных протоколов, ранний анализ эффективности невозможен и потребуются еще немало лет, чтобы сделать обоснованные выводы. Предполагаемое завершения всех исследований ожидается с 2024 по 2027 г., следовательно, роль адьювантной блокады PD-1/PD-L1 в течение некоторого времени ещё будет оставаться неясной. Тем не менее, очевидно, что результаты исследований так или иначе окажут существенное влияние на практику лечения пациентов с операбельным местно-распространенным НМРЛ [46].

Обновленный анализ результатов клинического исследования I фазы KEYNOTE-001 продемонстрировал улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и ОВ больных, получавших пембролизумаб после ранее проведенной лучевой терапии [50]. Безопасность и эффективность комбинированной блокады иммунных контрольных точек и лучевой терапии изучаются в многочисленных исследованиях [46, 51]. В пилотном исследовании Университета Джона Хопкинса (NCT03237377) операбельные больные IIIA стадией НМРЛ, которым планируется выполнение лобэктомии, получают неоадьювантную иммунотерапию дурвалумабом или дурвалумабом в комбинации с тремелиму-мабом со стандартной предоперационной лучевой терапией в СОД=45 Гр за 25 фракций. Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют о безопасности и рациональности такого подхода [52]. Второе исследование,

проводимое в Weill Cornell (NCT02904954) распределяет пациентов с резектабельным НМРЛ II–III стадии в две группы для сравнения эффективности неoadъювантного применения дурвалумаба с одновременной лучевой терапией в РОД=8 Гр×4 фракции или без нее. Больным, перенесшим хирургическое лечение, планируется адъювантная иммунотерапия дурвалумабом в течение 1 года [53].

Заключение

После радикального хирургического лечения у значительной части больных I стадией и большинства пациентов с местно-распространенным НМРЛ развивается рецидив заболевания. Возможности химиотерапии всесторонне изучены, но мало удовлетворяют врачей и пациентов. Очевидно, что эффективное лекарственное лечение, предотвращающее развитие рецидивов при операбельных стадиях НМРЛ по-прежнему остро необходимо. Представленные выше результаты современных исследований нео- и/или адъювантной терапии ингибиторами контрольных иммунных точек демонстрируют многообещающие клинические результаты и способствуют научному анализу противоопухолевого иммунного ответа. Исследования II фазы продолжают изучение безопасности и рациональности применения иммунотерапии в сочетании с химиотерапией или без нее с целью определения приемлемой токсичности. Результаты исследований III фазы, ориентированные в конечном счете на выживаемость, в обозримом будущем смогут существенно повлиять на тактику лечения больных местно-распространенным НМРЛ.

Быстрый прогресс, достигнутый за несколько последних лет, на наш взгляд, открывает широкие горизонты для исследования новых режимов неoadъювантной иммуно- и иммунохимиотерапии, установления оптимальных сроков оперативного вмешательства, снижения количества периоперационных осложнений, изучения пользы лучевой терапии и влияния адъювантного лекарственного лечения на исход заболевания. Участие хирургов в планировании и проведении таких исследований имеет решающее значение, поскольку стратегия лечения операбельных больных НМРЛ требует дальнейшего развития.

Вклад авторов

Харагезов Д.А. — редактирование;

Лазутин Ю.Н. — литературный обзор, ответственный за научно-технический уровень работы;

Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Лейман И.А. — литературный обзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2017 // CA Cancer J Clin. 2017;67:7–30. doi:10.3322/caac.21387
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer // J Thorac Oncol. 2016;11:39–51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
3. Лазутин Ю.Н., Пыльцин С.П., Харитонов А.П. Современное состояние проблемы неoadъювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) // Злокачественные опухоли. 2014;3(10):22–29 [Lazutin YuN, Pylytsin SP, Kharitonova AP. Current state of the problem of neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) // Zlokachestvennyye opukholi. 2014;3(10):22–29 (In Russ.)].
4. Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019) // Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(2):36–45. doi:10.37748/2687-0533-2020-1-2-5 [Sagakyants A.B. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019) // Yuzhno-Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2020;1(2):36–45 (In Russ.)]. doi:10.37748/2687-0533-2020-1-2-5
5. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy // Science. 2015;348(6230):56–61. doi:10.1126/science.aaa8172
6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252–64. doi:10.1038/nrc3239
7. Darwin P, Toor SM, Sasidharan Nair V et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers // Exp Mol Med. 2018;50(12). doi:10.1038/s12276-018-0191-1
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer // N Engl J Med. 2017;377(20):1919–29. doi:10.1056/NEJMoa1709937
9. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I 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;393(10183):1819–30. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
10. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G et al. FDA approval summary: nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy // Oncologist. 2016;21(5):634–42. doi:10.1634/theoncologist.2015-0507
11. Walker LS, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses // Nat Rev Immunol. 2011;11:852–63. doi:10.1038/nri3108

12. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704. doi:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
13. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade // *Science*. 1996;271:1734–6. doi:10.1126/science.271.5256.1734
14. Hurwitz AA, Yu TFY, Leach DR et al. CTLA-4 blockade synergizes with tumor-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of an experimental mammary carcinoma // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(17):10067–71. doi:10.1073/pnas.95.17.10067
15. Stephen Hodi F, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N Engl J Med*. 2010;8:711–34. doi:10.1056/NEJMoa1003466
16. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms // *Mol Cell Biol* 2005;25(21):9543–53. doi:10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005
17. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation // *J Exp Med*. 2000;192(7):1027–34. doi:10.1084/jem.192.7.1027
18. Dong H, Strome SE, Salomao DR et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion // *Nat Med*. 2002;8(8):793–800. doi:10.1038/nm730
19. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity // *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):207–12. doi:10.1016/j.coi.2011.12.009
20. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: final results of a phase III trial // *J Clin Oncol*. 2012;30:2055–62. doi:10.1200/JCO.2011.39.5848
21. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell nonsmall-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2015;373:1627–39. doi:10.1056/NEJMoa1507643
22. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2015;373:123–35. doi:10.1056/NEJMoa1507643
23. Herbst RS, Baas P, Kim DW 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;387:1540–50. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
24. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial // *Lancet*. 2016;387:1837–46. doi:10.1016/S0140-6736(16)00587-0
25. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomised controlled trial // *Lancet*. 2017;389:255–65. doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X
26. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2016;375:1823–33. doi:10.1056/NEJMoa1606774
27. Gandhi L, Rodrigues-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2018;378:2078–92. doi:10.1056/NEJMoa1801005
28. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study // *Lancet Oncol*. 2016;17:1497–508. doi:10.1016/S1470-2045(16)30498-3
29. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC // *N Engl J Med*. 2018;378:2280–301. doi:10.1056/NEJMoa1716948
30. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E et al. Metaanalysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol*. 2010;28:2181–90. doi:10.1200/JCO.2009.26.2543
31. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2017;377:1919–29. doi:10.1056/NEJMoa1709937
32. Owen D, Chaff J. Immunotherapy in surgically resectable non-small-cell lung cancer // *J Thorac Dis*. 2018;10(suppl. 3):S404–11. doi:10.21037/jtd.2017.12.93
33. Liu J, Blake SJ, Yong MC et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease // *Cancer Discov*. 2016;6:1382–99. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0577
34. Rozeman EA, Blank CU, VanAkkooy A et al. Neoadjuvant ipilimumab 1 nivolumab (IPI 1 NIVO) in palpable stage III melanoma: updated data from the OpACIN trial and first immunological analyses // *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl. 15):9586. doi:10.1056/NEJMoa1910231
35. Schmid P, Park YH, Munoz-Couselo E et al. Pembrolizumab (pembro) 1 chemotherapy (chemo) as neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer (TNBC): preliminary results from KEYNOTE173 // *J Clin Oncol*. 2017;35:556. doi:10.1200/JCO.2017.35.15suppl.556
36. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial // *Clin Cancer Res*. 2010;16:2861–71. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0569
37. Forde PM, Chaff JE, William WN et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer // *N Engl J Med*. 2018;378:1976–86. doi:10.1056/NEJMoa1716078
38. Bott MJ, Yang SC, Park BJ et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:269–76. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.11.124
39. Rusch V, Chaff JE, Johnson B et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): initial results from a multicenter study (LCMC3). Abstr. presented at American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago, IL, June 3, 2018 // *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(suppl. 15):8541–8541. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8541
40. Provencio-Pulla M, Nadal-Alforja E, Cobo M et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet*

- Oncol. 2020;21(11):1413–1422. doi:10.1016/S1470-2045(20)30453-8
41. Cascone T, William WN, Weissferdt A et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical results from the NEOSTAR study // J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):8504 [abstract]. doi:10.1038/s41591-020-01224-2
 42. Hellmann MD, Chaft JE, William WN et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint // Lancet Oncol. 2014;15:e42–50. doi:10.1016/S1470-2045(13)70334-6
 43. Hellman MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden // N Engl J Med. 2018;378:2093–104. doi:10.1056/NEJMoa1801946
 44. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015;16:522–30. doi:10.1016/S1470-2045(15)70271-8
 45. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma // N Engl J Med. 2017;377:1824–35. doi:10.1056/NEJMoa1709030
 46. Vansteenkiste J, Wauters E, Reymen B et al. Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC // Ann Oncol. 2019;30(8):1244–1253. doi:10.1093/annonc/mdz175
 47. Bakos O, Lawson C, Rouleau S et al. Combining surgery and immuno-therapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity // J Immunother Cancer. 2018;6:86.
 48. Patel SA, Minn AJ. Combination cancer therapy with immune check-point blockade: mechanisms and strategies // Immunity. 2018;48(3):417–433.
 49. Broderick S. R. Adjuvant and Neoadjuvant Immunotherapy in Non-small Cell Lung // Cancer Thorac Surg Clin. 2020;30:215–220. doi:org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.001
 50. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial // Lancet Oncol. 2017;18(7):895–903. doi:10.1016/S1470-2045(17)30380-7
 51. Рагулин Ю.А. Сочетание иммунотерапии и лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого // Онкология. 2018;7(5):90–96 doi:10.17116/onkolog2018705190 [Ragulin YuA. The combination of immunotherapy and radiation therapy for non-small cell lung cancer // Oncologiya. 2018;7(5):90–96 (In Russ.)]. doi:10.17116/onkolog2018705190
 52. Yang H, Jin T, Li M et al. Synergistic effect of immunotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer: current clinical trials and prospective challenges // Precision Clinical Medicine. 2019:1–14. doi:10.1093/pccmedi/pbz004
 53. Altorki NK, Borczuk AC, Saxena A et al. P2.04-92 Neoadjuvant Durvalumab with or Without Sub-Ablative Stereotactic Radiotherapy (SBRT) in Patients with Resectable NSCLC (NCT02904954) // J. of Thorac. Oncol. 2019;14(10):S746. doi:10.1016/j.jtho.2019.08.1597

Поступила в редакцию 15.12.2021 г.

*D.A. Kharagezov, Yu.N. Lazutin, E.A. Mirzoyan,
A.G. Milakin, O.N. Stateshny, I.A. Leyman*

Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer (literature review)

National Medical Research Centre for Oncology,
Rostov-on-Don, Russia

Significant number of patients with early and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) develops relapses after surgical treatment. Effective medical therapy preventing relapses in operable NSCLC is apparently still urgently needed. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors has become the main treatment for progressive NSCLC. Neoadjuvant checkpoint blockade is well tolerated without causing excessive toxicity and increased postoperative complications and mortality rates. Phase II clinical trials have shown promising results, and prospective phase III trials are currently underway. The role of adjuvant immunotherapy with checkpoint inhibitors is unclear and remains the subject of numerous prospective studies.

Key words: non-small cell lung cancer, checkpoint blockade, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, neoadjuvant, adjuvant

Сведения об авторах

Харагезов Дмитрий Акимович, канд. мед. наук, заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, dmitr8@mail.ru

Лазутин Юрий Николаевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, lazutin.jurij@yandex.ru

Мирзоян Эллада Арменовна, аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Милакин Антон Григорьевич, онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, amilakin@yandex.ru

Статешный Олег Николаевич, онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, stateshny@rambler.ru

Лейман Игорь Александрович, канд. мед. наук, онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, togarxniol@yandex.ru

Kharagezov Dmitriy, Cand. Med.Sci., Head of Department of Thoracic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, dmitr8@mail.ru

Lazutin Yuriy, Cand. Med. Sci., leading researcher, Section of Thoracoabdominal Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, lazutin.jurij@yandex.ru

Mirzoyan Ellada, postgraduate student, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Milakin Anton, oncologist of Department of Thoracic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, amilakin@yandex.ru

Stateshny Oleg, oncologist of Department of Thoracic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, stateshny@rambler.ru

Leyman Igor, Cand. Med. Sci., oncologist of Department of Thoracic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, toraxrnioi@yandex.ru