

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

Частное образовательное
учреждение высшего
образования
«Санкт-Петербургский
медико-социальный
институт»
(Санкт-Петербург, Россия)

БИОМАРКЕРЫ, ПРОГНОЗИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТ ИММУНОТЕРАПИИ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ?

А.М. Константинова

BIOMARKERS PREDICTING THE EFFECT OF IMMUNOTHERAPY: WHAT YOU NEED TO KNOW IN PRACTICE?

А.М. Константинова

Доктор медицинских наук, доцент, врач-патологоанатом
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»;
профессор кафедры патологической анатомии ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский
медико-социальный институт».

197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, Лит. А.

A.M. Konstantinova

Doctor of Medicine, Associate Professor, Pathologist, «Saint Petersburg clinical research and
practical center for specialized types of medical care (oncological)»;
Professor of the Department of Pathology, Saint-Petersburg Medico-Social Institute.
197758, Saint Petersburg, p. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

Распространенный сегодня метод иммунотерапии препаратами ингибиторов иммунных контрольных (ИКТ) точек обладает высокой эффективностью и обеспечивает частоту ответа в среднем у 20–40% больных с солидными опухолями. В то же время существует ряд пациентов, не отвечающих на подобную терапию и демонстрирующих нежелательные явления, что делает актуальным вопрос персонификации иммунотерапии и поиска предиктивных маркеров терапии ингибиторами ИКТ. Статья посвящена обзору клинически значимых биомаркеров, прогнозирующих эффективность иммунотерапии. Представлены данные об опухолевой экспрессии PD-L1, микросателлитной нестабильности, мутационной нагрузке опухоли и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах.

Ключевые слова: иммунотерапия, CTLA-4, PD-1, PD-L1, микростателлитная нестабильность, мутационная нагрузка, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, биомаркеры, эффективность

Immune checkpoint inhibitors (ICT) therapy is a successful immunotherapy strategy that is quite effective in a 20–40% of patients with solid tumors. Nevertheless, there is a large group of patients, the proportion of which do not have a clinical response to such therapy and demonstrate adverse event. This explains the importance of personification of immunotherapy and the search for predictive markers. The article is devoted to the review of clinically significant biomarkers of the effectiveness of immunotherapy, such as PD-L1 expression in tumor tissue, microsatellite instability, tumor mutation burden and tumor infiltrating lymphocytes.

Key words: immunotherapy, CTLA-4, PD-1, PD-L1, microsatellite instability, mutation burden, tumor-infiltrating lymphocytes, biomarkers, efficacy.

В последние годы все больше внимания уделяется иммунотерапии онкологических заболеваний, открывшей новую эру в онкологии. Американским Обществом Клинической Онкологии (ASCO) иммунотерапия признана важнейшим достижением 2015 года [1]. Самыми

распространенными препаратами иммунотерапии являются ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), обладающие высокой эффективностью у ряда пациентов и обеспечивающие частоту ответа в среднем у 20–40% больных с солидными опухолями [2-4]. В то же время существует ряд пациентов, не отвечающих на подобную терапию и демонстрирующих нежелательные явления, что делает актуальным вопрос персонификации иммунотерапии и поиска предиктивных маркеров терапии ингибиторами ИКТ.

Иммунные контрольные точки включают костимулирующие (CD27, CD28 и CD137) и коингибирующие рецепторы (CTLA-4, PD-1, BTLA), регулирующие эффекторные функции Т-клеток [5]. К наиболее изученным из подобных контрольных точек регуляции иммунного ответа относятся белок CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte Associated protein 4, белок 4 цитотоксических Т-лимфоцитов) и сигнальный путь про-

граммируемой клеточный гибели PD-1 (Programmed cell Death pathway) [6]. Важная роль в ускользании опухоли от иммунного ответа отводится взаимодействию между рецептором PD-1 цитотоксических Т-лимфоцитов и его лигандом PDL-1 на опухолевой клетке, что снижает активность Т-клеток вследствие ингибирования передачи сигналов Т-клеточных рецепторов при одновременном снижении активности В-клеток и естественных киллеров [7-8]. Рецептор CTLA-4 конкурирует за связывание молекул костимуляции В7 с костимулирующим рецептором CD28, снижая активацию Т-клеток [9]. Наибольшую клиническую эффективность продемонстрировали терапевтические стратегии, направленные на блокирование лиганда PDL-1 рецептора PD-1 [10]; ингибиторы ИКТ продемонстрировали эффективность при многих злокачественных опухолях, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак почки,

Таблица 1.

Предиктивные биомаркеры безрецидивной и общей выживаемости пациентов, получавших лечение ингибиторами ИКТ

Категория биомаркера	Не имеют предиктивного значения	Имеют предиктивное значение
Иммунные клетки	Сниженное число – лимфоцитов (CD4+, CD8+) [12] – В клеток (CD20+) – активированных лимфоцитов (CD134+, CD137+ и FOXP3+) [13] – натуральных киллеров (NKp46+) [13]	Повышение – абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови [12] – абсолютного количества эозинофилов [14] – относительного количества лимфоцитов [14] – лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (CD4+, CD8+) [12, 14] – отношения Teff к Treg [15] – количества активированных Т-клеток (CD134+, CD137+ и FOXP3+) [13] – моноцитов (CD16+ и CD68+) [14] – субпопуляции CD8+PD-1hiCTLA-4hi и CD4+FOXP3-PD-1hi [16] Снижение в периферической крови – абсолютного количества моноцитов [14] – миелоидных супрессорных клеток [14]
Экспрессия белков	– Базальный уровень экспрессии PD-L1 [17] – Потеря IFN-γ CD8+ Т клетками [18]	Повышение – экспрессии PD-L1 [19] – числа копий PD-L1 [20] – экспрессии IFN-γ [18, 21] – экспрессии IDO [18] – Th1-ассоциированных маркеров [18] – путь ICOS [22] Снижение уровня ЛДГ [23, 24]
Мутации и неоантигены	– Элиминация неоантиген-экспрессирующих опухолевых клонов [25] – Снижение неоантигенной нагрузки [18, 26]	– Высокая мутационная нагрузка [27, 28] – Клональные мутации в неоантигенах [18, 25] – Дефицит системы репарации ДНК [29, 30] – Повышение неоантигенной нагрузки [18]
Сигнатура гена		– Сверхэкспрессия IGK, GBP1, STAT1, IGLL5 и OCLN [31] – Сверхэкспрессия пептидов, активирующих Т-клетки [32] – Активация JAK3 [33, 34]
Эпигенетические сигнатуры		– Нарушение метилирования PD-L1 [13, 35] – Высокий сывороточный уровень miRNA [36, 37]

уретры, шейки матки, желудка, лимфоме Ходжкина, гепатоцеллюлярную карциному и др.

Многочисленные исследования посвящены поиску прогностических биомаркеров выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов, получавших терапию ингибиторами контрольных точек (табл. 1) [11]. Было показано, что имеют значение как клеточные, так и молекулярно-генетические изменения.

На сегодняшний день биомаркерами для определения показаний к иммунотерапии, одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), являются уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых и/или иммунных клетках и микросателлитная нестабильность; также перспективными считаются такие характеристики опухоли, как опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и мутационная нагрузка и др.

Опухолевая экспрессия PD-L1

Влияние экспрессии PD-L1 на эффективность применения анти-PD-1 препаратов была оценена в ряде крупных рандомизированных исследований [38]; была показана ценность изучения экспрессии PD-L1 как предиктивного биомаркера [19, 39, 40]. Клинические исследования применения пембролизумаба у пациентов с выраженной экспрессией PD-L1 опухолевыми клетками ($\geq 50\%$) при немелкоклеточных карциномах легкого продемонстрировали улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости [40-42]. В то же время у пациентов с PD-L1-негативными опухолями в 11–20% также наблюдаются клинические эффекты [43].

Основными причинами, снижающими надежность уровня экспрессии PD-L1 в качестве биомаркера для иммунотерапии, являются гетерогенность, а также то, что экспрессия PD-L1 регулируется различными механизмами и эпигенетическими факторами. Кроме

того, к исследуемым опухолевым тканям предъявляется ряд требований: максимально «свежий» материал; минимальное время холодовой ишемии (оптимально менее 30 мин.); адекватная фиксация материала в забуференном 10% формалине, толщина срезов 3–5 μm ; наличие 100 и более опухолевых клеток в исследуемом материале [44, 45].

Экспрессия PD-L1 определяется иммуногистохимическим методом. Для тестирования в клинических исследованиях используются 5 различных анти-PD-L1 иммуноглобулинов класса IgG1: 22C3, 28–8, SP142, SP263 и 73–10 (Табл. 2) [46]. В Российской Федерации зарегистрированы три диагностических набора для определения экспрессии PD-L1: производства Roche Diagnostics – PD-L1 SP142 и SP263 и производства Dako – PD-L1 22C3. Проведен ряд исследований, посвященных сравнению окрашивания опухолевых и иммунных клеток различными клонами антител PD-L1 [47-50].

Микросателлитная нестабильность (МСН)

МСН является геномным биомаркером, указывающим на наличие дефицита репарации ДНК (MMR), что приводит к аномально высокой частоте генетических мутаций. Повышенный уровень МСН коррелирует с высоким уровнем экспрессии неоантигена. В 80% случаев инактивация любого из кодирующих белки репарации ДНК генов происходит в результате соматических мутаций, а в 20% является вторичной по отношению к герминальным мутациям, за которыми следует второе инактивирующее соматическое повреждение в оставшейся аллели дикого типа [51]. В опухолях с высокой нестабильностью микросателлитов обнаруживают повышенную регуляцию контрольных точек в микроокружении, включая PD1, PD-L1, LAG3 и IDO, подавляющих активность CD8+цитотоксических Т-лимфоцитов [52].

Частота МСН существенно различается в зависимости от вида опухоли и стадии; наиболее часто обнаруживается при эндометриоидном раке тела

Таблица 2.

Данные о клонах антител PD-L1, соответствующих им препаратах для иммунотерапии и пороговых значениях окрашенных опухолевых и иммунных клеток

Антитело – клон PD-L1	Платформа для окрашивания	Препарат для иммунотерапии	Пороговые значения
28-8	Daco Link 48	Ниволумаб (Bristol-Myers Squibb)	$\geq 1\%$; $\geq 5\%$ опухолевых клеток
23C3	Daco Link 48	Пембролизумаб (Merck)	$\geq 1\%$; $\geq 50\%$ опухолевых клеток
SP142	Ventana Benchmark или Ultra	Атезолизумаб (Genentech/Roche)	$\geq 1\%$; $\geq 5\%$; $\geq 50\%$ опухолевых клеток $\geq 1\%$; $\geq 5\%$; $\geq 10\%$ иммунных клеток
SP263	Ventana Benchmark или Ultra	Дурвалумаб (AstraZeneca/MedImmune)	$\geq 25\%$ опухолевых клеток
73-10	Daco Link 48	Авелумаб (Pfizer/Merck Serono)	$\geq 1\%$; $\geq 50\%$; $\geq 80\%$ опухолевых клеток

матки (28%), раке желудка (18%), толстой кишки (19%), мочевого пузыря (1–2%) и предстательной железы (1–2%). Опухоли с высокой нестабильностью микросателлитов характеризуются благоприятным прогнозом при начальных стадиях, что приводит к значимому снижению частоты идентификации МСН у больных с диссеминацией заболевания и составляет около 6% при раке эндометрия и 3–4% при раке ободочной кишки, тонкой кишки и раке желудка [53, 54].

У пациентов с MMR-дефицитными опухолями выявлено в десятки раз больше соматических мутаций на опухоль, чем у пациентов с MMR-профицитными опухолями; при этом наблюдаемый уровень объективного ответа у пациентов с MMR-дефицитными опухолями составил 39,6% в когорте из 149 пациентов с 15 различными солидными опухолями, из которых 7% имели полный ответ. Четверо из 10 больных с MMR-дефицитным колоректальным раком ответили на иммунотерапию пембролизумабом [29].

Определение высокого статуса МСН является одобренным FDA показанием для назначения иммунотерапевтического препарата пембролизумаба. Таким образом, впервые в истории онкологии препарат был зарегистрирован по типу молекулярного нарушения в опухоли, вне нозологии [55, 56].

Диагностика дефицита системы MMR преимущественно проводится иммуногистохимическим методом (оценивается экспрессия четырех белков репарации ДНК – mutL homolog 1 (MLH1), MutS homolog 2 (MSH2), mutS homolog 6 (MSH6) и PMS1 Homolog 2 (PMS2)) или выполняется полимеразная цепная реакция (ПЦР). Чувствительность обеих методик составляет более 90% при близкой к 100% специфичности [57, 58]. Также возможно определение статуса МСН при помощи мультигенных NGS (next-generation sequencing, секвенирование следующего поколения) панелей (Illumina MiSeq, MSK-IMPACT, Foundation One, MSIsensor и др.), что позволяет получить информацию не только о наличии молекулярных нарушений в сотнях исследованных генов, но и мутационной нагрузке в опухоли (tumor mutational burden, TMB). Конкордантность с ПЦР диагностикой составляет 96–100% [59–61].

Опухоль–инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ)

Инфильтрация опухоли лимфоцитами связана с повышением показателей выживаемости у пациентов с различными злокачественными новообразованиями, такими как колоректальный рак [62], меланома [63], рак молочной железы [64] и немелкоклеточный рак легкого [65]. Предиктивное значение ОИЛ при терапии ингибиторами ИКТ подтверждается в исследовании К. Wistuba-Namprecht и др. где показано, что у пациентов с меланомой, получавших ипилимумаб, было значительно увеличено содержание ОИЛ по сравнению с исходным уровнем в группе больных, реагирующих на терапию [66].

На основании гистологических исследований биоптатов выделено 3 основных иммунных профиля, коррелирующих с эффективностью терапии анти-PD-L1/антиPD-1 препаратами:

(1) иммуновоспалительный фенотип – наличие в опухолевой паренхиме CD4+ и CD8+ Т-клеток, часто окруженных миелоидными клетками и моноцитами; иммунные клетки расположены в непосредственной близости от опухолевых клеток. В этих опухолях PD-L1 экспрессируют как ОИЛ, так и опухолевые клетки; клинические ответы на анти-PD-L1/PD-1-терапию встречаются чаще всего;

(2) «иммунное исключение» – наличие большого количества иммунных клеток, группирующихся вокруг стромальных компонентов, окружающих гнезда опухолевых клеток, но не проникающих в паренхиму опухоли. Терапия ингибиторами ИКТ может приводить к активации ассоциированных со стромой Т-клеток, но, как правило, не вызывает инфильтрацию опухоли лимфоцитами, и клинические эффекты у этой группы пациентов встречаются редко;

(3) «иммунное запустевание» характеризуется незначительным количеством Т-клеток в паренхиме или в строме опухоли. В формировании данного вида инфильтрации участвуют в основном миелоидные клетки при небольшом количестве или полном отсутствии Т-клеток. Опухоли с подобным типом инфильтрации редко реагируют на терапию анти-PD-L1/PD-1 препаратами [6].

Мутационная нагрузка опухоли (МНО)

Мутационная нагрузка опухоли является геномным биомаркером, который определяет совокупность соматических несинонимичных мутаций (инсерций, делеций и замен белок-кодирующих оснований) в кодирующей области опухолевого генома. Выдвинуто предположение, что высокий уровень МНО усиливает иммуногенность за счет увеличения количества неантигенов, экспрессируемых раковыми клетками, которые распознаются Т-лимфоцитами как чужеродные, вызывая более сильный иммунный ответ в присутствии ингибиторов ИКТ и повышая период выживаемости без прогрессирования заболевания [67–69].

МНО измеряется различными методами, включая полноэкзомное секвенирование (WES – wholeexome sequencing) и таргетные панели NGS [70]. Поскольку МНО является количественным биомаркером, проводимые клинические исследования определяют терапевтический ответ при различных пределах отсечки для различных форм опухолей; на данный момент определяют МНО как «высокую», «умеренную», «низкую» и «не определенную» [69].

Заключение

Стандарт лечения при применении иммунотерапии требует использования данных об экспрессии

PD-L1 и статусе микросателлитной нестабильности опухоли. Однако эти данные не всегда способны обеспечить полный объем информации о потенциальных кандидатах для проведения иммунотерапии [71].

В настоящее время активно ведутся дальнейшие исследования биомаркеров, прогнозирующих эффект терапии ингибиторами ИКТ у онкологических

больных, поэтому делать окончательные выводы о целесообразности их применения в клинической практике преждевременно. Перспективной представляется разработка предиктивной модели эффективности иммунотерапии, учитывающей влияние различных факторов, что позволит персонифицировать иммунотерапию.

Список литературы

1. Dizon D.S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P.A., Hensing T.A., Hunger S., Krishnamurthi S.S., Lassman A.B., Markham M.J., Mayer E., Neuss M., Pal S.K., Richardson L.C., Schilsky R., Schwartz G.K., Spriggs D.R., Villalona-Calero M.A., Villani G., Masters G. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 9. – P. 987–1011.
2. Lipsen E.J., Forde P.M., Hammers H.J., Emens L.A., Taube J.M., Topalian S.L. Antagonists of PD-1 and PD-L1 in Cancer Treatment // *Semin Oncol.* – 2015. – Vol. 42, № 4. – P. 587–600.
3. Marquez-Rodas I., Cerezuela P., Soria A., Berrocal A., Riso A., Gonzalez-Cao M., Martin-Algarra S. Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma // *Ann Transl Med.* – 2015. – Vol. 3, № 18. – P. 267.
4. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., Postow M.A., Rizvi N.A., Lesokhin A.M., Segal N.H., Ariyan C.E., Gordon R.A., Reed K., Burke M.M., Caldwell A., Kronenberg S.A., Agunwamba B.U., Zhang X., Lowy I., Inzunza H.D., Feely W., Horak C.E., Hong Q., Korman A.J., Wigginton J.M., Gupta A., Sznol M. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369, № 2. – P. 122–33.
5. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape // *Nat Immunol.* – 2002. – Vol. 3, № 11. – P. 991–8.
6. Киселевский М.В., Самойленко И.В., Жаркова О.В., Зиганшина Н.В., Петкевич А.А., Ситдикова С.М., Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Ефимова М.М., Киргизов К.И., Варфоломеева С.П. Прогностические биомаркеры эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* – 2021. – Т. 8. – С. 73–83.
7. Curran M.A., Montalvo W., Yagita H., Allison J.P. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 107, № 9. – P. 4275–80.
8. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // *Nat Rev Cancer.* – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 252–64.
9. Shi L.Z., Fu T., Guan B., Chen J., Blando J.M., Allison J.P., Xiong L., Subudhi S.K., Gao J., Sharma P. Interdependent IL-7 and IFN-gamma signalling in T-cell controls tumour eradication by combined alpha-CTLA-4+alpha-PD-1 therapy // *Nat Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P. 12335.
10. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // *Science.* – 2011. – Vol. 331, № 6024. – P. 1565–70.
11. Darwin P., Toor S.M., Sasidharan Nair V., Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers // *Exp Mol Med.* – 2018. – Vol. 50, № 12. – P. 1–11.
12. De Angulo G., Yuen C., Palla S.L., Anderson P.M., Zweidler-McKay P.A. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112, № 2. – P. 407–15.
13. Balatoni T., Mobos A., Papp E., Sebestyen T., Liszczay G., Olab J., Varga A., Lengyel Z., Emri G., Gaudi I., Ladanyi A. Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy // *Cancer Immunol Immunother.* – 2018. – Vol. 67, № 1. – P. 141–51.
14. Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M.A., Wong P., Romano E., Khammari A., Dreno B., Capone M., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., Maio M., Schilling B., Sucker A., Schadendorf D., Hassel J.C., Eigentler T.K., Martus P., Wolchok J.D., Blank C., Pawelec G., Garbe C., Weide B. Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab // *Clin Cancer Res.* – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 2908–18.
15. Quezada S.A., Peggs K.S., Curran M.A., Allison J.P. CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells // *J Clin Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 7. – P. 1935–45.
16. Zappasodi R., Budhu S., Hellmann M.D., Postow M.A., Senbabaoglu Y., Manne S., Gasmil B., Liu C., Zhong H., Li Y., Huang A.C., Hirschhorn-Cymerman D., Panageas K.S., Wherry E.J., Merghoub T., Wolchok J.D. Non-conventional Inhibitory CD4(+)Foxp3(-)PD-1(hi) T Cells as a Biomarker of Immune Checkpoint Blockade Activity // *Cancer Cell.* – 2018. – Vol. 34, № 4. – P. 691.
17. Teng M.W., Ngiew S.F., Ribas A., Smyth M.J. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1 // *Cancer Res.* – 2015. – Vol. 75, № 11. – P. 2139–45.

18. McGranahan N., Furness A.J., Rosenthal R., Ramskov S., Lyngaa R., Saini S.K., Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., Birkbak N.J., Hiley C.T., Watkins T.B., Shafi S., Murugaesu N., Mitter R., Akarca A.U., Linares J., Marafioti T., Henry J.Y., Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Schadendorf D., Garraway L.A., Makarov V., Rizvi N.A., Snyder A., Hellmann M.D., Mergboub T., Wolchok J.D., Shukla S.A., Wu C.J., Peggs K.S., Chan T.A., Hadrup S.R., Quezada S.A., Swanton C. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade // *Science*. – 2016. – Vol. 351, № 6280. – P. 1463–9.
19. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy // *Mol Cancer Ther*. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 847–56.
20. Inoue Y., Yoshimura K., Mori K., Kurabe N., Kahyo T., Mori H., Kawase A., Tanabashi M., Ogawa H., Inui N., Funai K., Shimura K., Niwa H., Suda T., Sugimura H. Clinical significance of PD-L1 and PD-L2 copy number gains in non-small-cell lung cancer // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 22. – P. 32113–28.
21. Maleki Vareki S., Garrigos C., Duran I. Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2017. – Vol. 116, № – P. 116–24.
22. Liakou C.I., Kamat A., Tang D.N., Chen H., Sun J., Troncso P., Logothetis C., Sharma P. CTLA-4 blockade increases IFN γ -producing CD4⁺ICOS⁺ cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2008. – Vol. 105, № 39. – P. 14987–92.
23. Simeone E., Gentile G., Giannarelli D., Grimaldi A.M., Caraco C., Curvietto M., Esposito A., Paone M., Palla M., Cavalcanti E., Sandomenico F., Petrillo A., Botti G., Fulcinetti F., Palmieri G., Queirolo P., Marchetti P., Ferraresi V., Rinaldi G., Pistillo M.P., Ciliberto G., Mozzillo N., Ascierto P.A. Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma // *Cancer Immunol Immunother*. – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 675–83.
24. Kelderman S., Heemskerk B., van Tinteren H., van den Brom R.R., Hospers G.A., van den Eertwegh A.J., Kapiteijn E.W., de Groot J.W., Soetekouw P., Jansen R.L., Fiets E., Furness A.J., Renn A., Krzystanek M., Szallasi Z., Lorigan P., Gore M.E., Schumacher T.N., Haanen J.B., Larkin J.M., Blank C.U. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma // *Cancer Immunol Immunother*. – 2014. – Vol. 63, № 5. – P. 449–58.
25. Anagnostou V., Smith K.N., Forde P.M., Niknafs N., Bhattacharya R., White J., Zhang T., Adleff V., Phallen J., Wali N., Hruban C., Guthrie V.B., Rodgers K., Naidoo J., Kang H., Sharfman W., Georgiades C., Verde F., Illei P., Li Q.K., Gabrielson E., Brock M.V., Zahnow C.A., Baylin S.B., Scharpf R.B., Brahmer J.R., Karchin R., Pardoll D.M., Velculescu V.E. Evolution of Neoantigen Landscape during Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer // *Cancer Discov*. – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 264–76.
26. Aguiar P.N., Jr., Santoro I.L., Tadokoro H., de Lima Lopes G., Filardi B.A., Oliveira P., Mountzios G., de Mello R.A. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis // *Immunotherapy*. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 479–88.
27. Snyder A., Makarov V., Mergboub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A., Walsh L.A., Postow M.A., Wong P., Ho T.S., Hollmann T.J., Bruggeman C., Kannan K., Li Y., Elipenabli C., Liu C., Harbison C.T., Wang L., Ribas A., Wolchok J.D., Chan T.A. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371, № 23. – P. 2189–99.
28. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rehkman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmi B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Mergboub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer // *Science*. – 2015. – Vol. 348, № 6230. – P. 124–8.
29. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zabeer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhajee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A., Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372, № 26. – P. 2509–20.
30. Le D.T., Durban J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S., Rucki A.A., Laheru D., Donehower R., Zabeer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zhou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A., Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science*. – 2017. – Vol. 357, № 6349. – P. 409–13.
31. Ascierto M.L., Kmiecik M., Idowu M.O., Manjili R., Zhao Y., Grimes M., Dumur C., Wang E., Ramakrishnan V., Wang X.Y., Bear H.D., Marincola F.M., Manjili M.H. A signature of immune function genes associated with recurrence-free survival in breast cancer patients // *Breast Cancer Res Treat*. – 2012. – Vol. 131, № 3. – P. 871–80.
32. Gnjatic S., Bronte V., Brunet L.R., Butler M.O., Disis M.L., Galon J., Hakansson L.G., Hanks B.A., Karanikas V., Kheif S.N., Kirkwood J.M., Miller L.D., Schendel D.J., Tanneau I., Wigginton J.M., Butterfield L.H. Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy // *J Immunother Cancer*. – 2017. – Vol. 5. – P. 44.
33. Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardoll D.M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy // *Nat Rev Cancer*. – 2016. – Vol. 16, № 5. – P. 275–87.

34. Van Allen E.M., Golay H.G., Liu Y., Koyama S., Wong K., Taylor-Weiner A., Giannakis M., Harden M., Rojas-Rudilla V., Chevalier A., Thai T., Lydon C., Mach S., Avila A.G., Wong J.A., Rabin A.R., Helmkamp J., Sholl L., Carter S.L., Oxnard G., Janne P., Getz G., Lindeman N., Hammerman P.S., Garraway L.A., Hodi F.S., Rodig S.J., Dranoff G., Wong K.K., Barbie D.A. Long-term Benefit of PD-L1 Blockade in Lung Cancer Associated with JAK3 Activation // *Cancer Immunol Res.* – 2015. – Vol. 3, № 8. – P. 855–63.
35. Xu-Monette Z.Y., Zhou J., Young K.H. PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas // *Blood.* – 2018. – Vol. 131, № 1. – P. 68–83.
36. Li X., Nie J., Mei Q., Han W.D. MicroRNAs: Novel immunotherapeutic targets in colorectal carcinoma // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 23. – P. 5317–31.
37. Cortez M.A., Ivan C., Valdecanas D., Wang X., Peltier H.J., Ye Y., Araujo L., Carbone D.P., Shilo K., Giri D.K., Kelnar K., Martin D., Komaki R., Gomez D.R., Krishnan S., Calin G.A., Bader A.G., Welsh J.W. PDL1 Regulation by p53 via miR-34 // *J Natl Cancer Inst.* – 2016. – Vol. 108, № 1. – P. 1–9.
38. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warzocho E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbe C., Charles J., Mihalciu C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372, № 4. – P. 320–30.
39. Herbst R.S., Garon E.B., Kim D.W., Cho B.C., Gervais R., Perez-Gracia J.L., Han J.Y., Majem M., Forster M.D., Monnet I., Novello S., Gubens M.A., Boyer M., Su W.C., Samkari A., Jensen E.H., Kobie J., Piperdi B., Baas P. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC // *J Thorac Oncol.* – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. 1718–32.
40. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Czoszi T., Fulop A., Gottfried M., Peled N., Tafreshi A., Cuffe S., O'Brien M., Rao S., Hotta K., Vandormael K., Riccio A., Yang J., Pietanza M.C., Brahmer J.R. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 7. – P. 537–46.
41. Mok T.S.K., Wu Y.L., Kudaba I., Kowalski D.M., Cho B.C., Turna H.Z., Castro G., Jr., Srimuninnimit V., Laktionov K.K., Bondarenko I., Kubota K., Lubiniecki G.M., Zhang J., Kush D., Lopes G., Investigators K. 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. – Vol. 393, № 10183. – P. 1819–30.
42. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kobilbauf M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crino L., Blumenschein G.R., Jr., Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373, № 17. – P. 1627–39.
43. Gibney G.T., Weiner L.M., Atkins M.B. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. e542–e51.
44. Naito T., Udagawa H., Sato J., Horinouchi H., Murakami S., Goto Y., Kanda S., Fujiwara Y., Yamamoto N., Zenke Y., Kiritani K., Matsumoto S., Yoh K., Nibo S., Motoi N., Ohe Y., Ishii G., Goto K. A Minimum Of 100 Tumor Cells in a Single Biopsy Sample Is Required to Assess Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Predicting Patient Response to Nivolumab Treatment in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Carcinoma // *J Thorac Oncol.* – 2019. – Vol. 14, № 10. – P. 1818–27.
45. Tsao M.S., Kerr K.M., Dacic S., Yatabe Y., Hirsch F.R. Iaslc atlas of pd-l1 immunohistochemistry testing in lung cancer // Aurora, CO, USA: International Association for the Study of Lung Cancer. – 2017. – P. 128.
46. Schildhaus H.U. Der prädiktive Wert der PD-L1-Diagnostik // *Pathologe.* – 2018. – Vol. 39, № 6. – P. 498–519.
47. Eckstein M., Erben P., Kriegmair M.C., Worst T.S., Weiss C.A., Wirtz R.M., Wach S., Stoebr R., Sikic D., Geppert C.I., Weyerer V., Bertz S., Breyer J., Otto W., Keck B., Burger M., Taubert H., Weichert W., Wullich B., Bolenz C., Hartmann A., Erlmeier F. Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab // *Eur J Cancer.* – 2019. – Vol. 106, № – P. 234–43.
48. Koppel C., Schwellenbach H., Zielinski D., Eckstein S., Martin-Ortega M., D'Arrigo C., Schildhaus H.U., Ruschhoff J., Jasani B. Optimization and validation of PD-L1 immunohistochemistry staining protocols using the antibody clone 28-8 on different staining platforms // *Mod Pathol.* – 2018. – Vol. 31, № 11. – P. 1630–44.
49. Scheel A.H., Schafer S.C. Current PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung cancer // *J Thorac Dis.* – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 1217–9.
50. Scheel A.H., Baenfer G., Baretton G., Dietel M., Diezko R., Henkel T., Heukamp L.C., Jasani B., Jobrens K., Kirchner T., Lasitschka F., Petersen I., Reu S., Schildhaus H.U., Schirmacher P., Schwamborn K., Sommer U., Stoss O., Tiemann M., Warth A., Weichert W., Wolf J., Buttner R., Ruschhoff J. Interlaboratory concordance of PD-L1 immunohistochemistry for non-small-cell lung cancer // *Histopathology.* – 2018. – Vol. 72, № 3. – P. 449–59.
51. Subbiah V., Kurzrock R. The Marriage Between Genomics and Immunotherapy: Mismatch Meets Its Match // *Oncologist.* – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 1–3.
52. Llosa N.J., Cruise M., Tam A., Wicks E.C., Hechenbleikner E.M., Taube J.M., Blosser R.L., Fan H., Wang H., Luber B.S., Zhang M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Sears C.L., Anders R.A., Pardoll D.M., Housseau F. The vigorous

immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints // *Cancer Discov.* – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 43–51.

53. *Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J.* Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types // *Nat Med.* – 2016. – Vol. 22, № 11. – P. 1342–50.

54. *Latham A., Srinivasan P., Kemel Y., Shia J., Bandlamudi C., Mandelker D., Middha S., Hechtman J., Zehir A., Dubard-Gault M., Tran C., Stewart C., Sheehan M., Penson A., DeLair D., Yaeger R., Vijai J., Mukherjee S., Galle J., Dickson M.A., Janjigian Y., O'Reilly E.M., Segal N., Saltz L.B., Reidy-Lagunes D., Varghese A.M., Bajorin D., Carlo M.I., Cadoo K., Walsb M.F., Weiser M., Aguilar J.G., Klimstra D.S., Diaz L.A., Jr., Baselga J., Zhang L., Ladanyi M., Hyman D.M., Solit D.B., Robson M.E., Taylor B.S., Offit K., Berger M.F., Stadler Z.K.* Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 4. – P. 286–95.

55. *Marcus L., Lemery S.J., Keegan P., Pazdur R.* FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors // *Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol. 25, № 13. – P. 3753–8.

56. *Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Покатаев И.А., Игнатова Е.О., Хакимова Г.Г., Фролова М.А., Тюляндин С.А.* Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии // *Злокачественные опухоли.* – 2019. – Т. 9. – С. 59–69.

57. *Mills A.M., Longacre T.A.* Lynch Syndrome Screening in the Gynecologic Tract: Current State of the Art // *Am J Surg Pathol.* – 2016. – Vol. 40, № 4. – P. e35–44.

58. *Shia J.* Evolving approach and clinical significance of detecting DNA mismatch repair deficiency in colorectal carcinoma // *Semin Diagn Pathol.* – 2015. – Vol. 32, № 5. – P. 352–61.

59. *Gan C., Love C., Besbay V., Macrae F., Fox S., Waring P., Taylor G.* Applicability of next generation sequencing technology in microsatellite instability testing // *Genes (Basel).* – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 46–59.

60. *Vanderwalde A., Spetzler D., Xiao N., Gatalica Z., Marshall J.* Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients // *Cancer Med.* – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. 746–56.

61. *Li K., Luo H., Huang L., Luo H., Zhu X.* Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know // *Cancer Cell Int.* – 2020. – Vol. 20, № – P. 16.

62. *Nosbo K., Baba Y., Tanaka N., Shima K., Hayashi M., Meyerhardt J.A., Giovannucci E., Dramoff G., Fuchs C.S., Ogino S.* Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review // *J Pathol.* – 2010. – Vol. 222, № 4. – P. 350–66.

63. *Maibach F., Sadozai H., Seyed Jafari S.M., Hunger R.E., Schenk M.* Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11, № – P. 2105.

64. *Nelson M.A., Ngamcherdtrakul W., Luob S.W., Yantasee W.* Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer // *Cancer Metastasis Rev.* – 2021. – Vol. 40, № 2. – P. 519–36.

65. *Geng Y., Shao Y., He W., Hu W., Xu Y., Chen J., Wu C., Jiang J.* Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Cancer: a Meta-Analysis // *Cell Physiol Biochem.* – 2015. – Vol. 37, № 4. – P. 1560–71.

66. *Wistuba-Hamprecht K., Martens A., Heubach F., Romano E., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M., Wong P., Mallardo D., Schilling B., Di Giacomo A.M., Khammari A., Dreno B., Maio M., Schadendorf D., Ascierto P.A., Wolchok J.D., Blank C.U., Garbe C., Pawelec G., Weide B.* Peripheral CD8 effector-memory type 1 T-cells correlate with outcome in ipilimumab-treated stage IV melanoma patients // *Eur J Cancer.* – 2017. – Vol. 73, № – P. 61–70.

67. *Melendez B., Van Campenbout C., Rorive S., Rimmelink M., Salmon I., D'Haene N.* Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue // *Transl Lung Cancer Res.* – 2018. – Vol. 7, № 6. – P. 661–7.

68. *Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L., Creelan B., Horn L., Steins M., Felip E., van den Heuvel M.M., Ciuleanu T.E., Badin F., Ready N., Hiltermann T.J.N., Nair S., Juergens R., Peters S., Minenza E., Wrangle J.M., Rodriguez-Abreu D., Borghaei H., Blumenschein G.R., Jr., Villaruz L.C., Havel L., Krejci J., Corral Jaime J., Chang H., Geese W.J., Bbagavatheeswaran P., Chen A.C., Socinski M.A., CheckMate 1.* First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376, № 25. – P. 2415–26.

69. *Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., Stephens P.J., Daniels G.A., Kurzrock R.* Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers // *Mol Cancer Ther.* – 2017. – Vol. 16, № 11. – P. 2598–608.

70. *Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D., Gay L., Ali S.M., Ennis R., Schrock A., Campbell B., Sblen A., Chmielecki J., Huang F., He Y., Sun J., Tabori U., Kennedy M., Lieber D.S., Roels S., White J., Otto G.A., Ross J.S., Garraway L., Miller V.A., Stephens P.J., Frampton G.M.* Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden // *Genome Med.* – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 34.

71. *Kerr K.M., Hirsch F.R.* Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemistry: Friend or Foe? // *Arch Pathol Lab Med.* – 2016. – Vol. 140, № 4. – P. 326–31.

References

1. *Dizon D.S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P.A., Hensing T.A., Hunger S., Krishnamurthi S.S., Lassman A.B., Markham M.J., Mayer E., Neuss M., Pal S.K., Richardson L.C., Schilsky R., Schwartz G.K., Spriggs D.R., Villalona-Calero M.A., Villani G., Masters G.* Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 20; 34(9): 987-1011. Doi: 10.1200/JCO.2015.65.8427.

2. *Lipson E.J., Forde P.M., Hammers H.J., Emens L.A., Taube J.M., Topalian S.L.* Antagonists of PD-1 and PD-L1 in Cancer Treatment. *Semin Oncol.* 2015 Aug; 42(4): 587-600. Doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.013.
3. *Marquez-Rodas I., Cerezuela P., Soria A., Berrocal A., Riso A., Gonzalez-Cao M., Martin-Algarra S.* Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma. *Ann Transl Med.* 2015 Oct; 3(18): 267. Doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.27.
4. *Wolchok J.D., Kluger H., Callaban M.K., Postow M.A., Rizvi N.A., Lesokbin A.M., Segal N.H., Ariyan C.E., Gordon R.A., Reed K., Burke M.M., Caldwell A., Kronenberg S.A., Agunwamba B.U., Zhang X., Lowy I., Inzunza H.D., Feely W., Horak C.E., Hong Q., Korman A.J., Wigginton J.M., Gupta A., Sznol M.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11; 369(2): 122-33. Doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
5. *Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D.* Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002 Nov; 3(11): 991-8. Doi: 10.1038/ni1102-991.
6. *Kiselevsky M.V., Samoylenko I.V., Zharkova O.V., Ziganshina N.V., Petkevich A.A., Sitdikova S.M., Suleymanova A.M., Sagoyan G.B., Efimova M.M., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R.* Predictive biomarkers of inhibitors immune checkpoints therapy in malignant tumors. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021; 8(2): 73-83. (In Russ)].
7. *Curran M.A., Montalvo W., Yagita H., Allison J.P.* PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010 Mar 2; 107(9): 4275-80. Doi: 10.1073/pnas.0915174107.
8. *Pardoll D.M.* The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22; 12(4): 252-64. Doi: 10.1038/nrc3239.
9. *Shi L.Z., Fu T., Guan B., Chen J., Blando J.M., Allison J.P., Xiong L., Subudhi S.K., Gao J., Sharma P.* Interdependent IL-7 and IFN-gamma signalling in T-cell controls tumour eradication by combined alpha-CTLA-4+alpha-PD-1 therapy. *Nat Commun.* 2016 Aug 8; 7: 12335. Doi: 10.1038/ncomms12335.
10. *Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J.* Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011 Mar 25; 331(6024): 1565-70. Doi: 10.1126/science.1203486.
11. *Darvin P., Toor S.M., Sasidharan Nair V., Elkord E.* Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med.* 2018 Dec 13; 50(12): 1-11. Doi: 10.1038/s12276-018-0191-1.
12. *De Angulo G., Yuen C., Palla S.L., Anderson P.M., Zweidler-McKay P.A.* Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies. *Cancer.* 2008 Jan 15; 112(2): 407-15. Doi: 10.1002/cncr.23168.
13. *Balatoni T., Mobos A., Papp E., Sebestyen T., Liszka G., Olah J., Varga A., Lengyel Z., Emri G., Gaudi I., Ladanyi A.* Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 Jan; 67(1): 141-51. Doi: 10.1007/s00262-017-2072-1.
14. *Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M.A., Wong P., Romano E., Khammari A., Dreno B., Capone M., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., Maio M., Schilling B., Sucker A., Schadendorf D., Hassel J.C., Eigentler T.K., Martus P., Wolchok J.D., Blank C., Pawelec G., Garbe C., Weide B.* Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res.* 2016 Jun 15; 22(12): 2908-18. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412.
15. *Quezada S.A., Peggs K.S., Curran M.A., Allison J.P.* CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells. *J Clin Invest.* 2006 Jul; 116(7): 1935-45. Doi: 10.1172/JCI27745.
16. *Zappasodi R., Budhu S., Hellmann M.D., Postow M.A., Senbabaoglu Y., Manne S., Gasmis B., Liu C., Zhong H., Li Y., Huang A.C., Hirschhorn-Cymerman D., Panageas K.S., Wherry E.J., Merghoub T., Wolchok J.D.* Non-conventional Inhibitory CD4(+)Foxp3(-)PD-1(hi) T Cells as a Biomarker of Immune Checkpoint Blockade Activity. *Cancer Cell.* 2018 Oct 8; 34(4): 691. Doi: 10.1016/j.ccell.2018.09.007.
17. *Teng M.W., Ngiew S.F., Ribas A., Smyth M.J.* Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res.* 2015 Jun 1; 75(11): 2139-45. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255.
18. *McGranahan N., Furness A.J., Rosenthal R., Ramskov S., Lyngaa R., Saini S.K., Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., Birkbak N.J., Hiley C.T., Watkins T.B., Shafi S., Murugaesu N., Mitter R., Akarca A.U., Linares J., Marafioti T., Henry J.Y., Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Schadendorf D., Garraway L.A., Makarov V., Rizvi N.A., Snyder A., Hellmann M.D., Merghoub T., Wolchok J.D., Shukla S.A., Wu C.J., Peggs K.S., Chan T.A., Hadrup S.R., Quezada S.A., Swanton C.* Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science.* 2016 Mar 25; 351(6280): 1463-9. Doi: 10.1126/science.aaf1490.
19. *Patel S.P., Kurzrock R.* PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2015 Apr; 14(4): 847-56. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.
20. *Inoue Y., Yoshimura K., Mori K., Kurabe N., Kahyo T., Mori H., Kawase A., Tanabashi M., Ogawa H., Inui N., Funai K., Shinmura K., Niwa H., Suda T., Sugimura H.* Clinical significance of PD-L1 and PD-L2 copy number gains in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2016 May 31; 7(22): 32113-28. Doi: 10.18632/oncotarget.8528.
21. *Maleki Vareki S., Garrigos C., Duran I.* Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 Aug; 116: 116-24. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.001.
22. *Liakou C.I., Kamat A., Tang D.N., Chen H., Sun J., Troncso P., Logothetis C., Sharma P.* CTLA-4 blockade increases IFN-gamma-producing CD4+ICOShi cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Sep 30; 105(39): 14987-92. Doi: 10.1073/pnas.0806075105.

23. Simeone E., Gentilcore G., Giannarelli D., Grimaldi A.M., Caraco C., Curvietto M., Esposito A., Paone M., Palla M., Cavalcanti E., Sandomenico F., Petrillo A., Botti G., Fulcinitti F., Palmieri G., Queirolo P., Marchetti P., Ferraresi V., Rinaldi G., Pistillo M.P., Ciliberto G., Mozzillo N., Ascierto P.A. Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2014 Jul; 63(7): 675-83. Doi: 10.1007/s00262-014-1545-8.
24. Kelderman S., Heemskerk B., van Tinteren H., van den Brom R.R., Hospers G.A., van den Eertwegh A.J., Kapiteijn E.W., de Groot J.W., Soetekouw P., Jansen R.L., Fiets E., Furness A.J., Renn A., Krzystanek M., Szallasi Z., Lorigan P., Gore M.E., Schumacher T.N., Haanen J.B., Larkin J.M., Blank C.U. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2014 May; 63(5): 449-58. Doi: 10.1007/s00262-014-1528-9.
25. Anagnostou V., Smith K.N., Forde P.M., Niknafs N., Bhattacharya R., White J., Zhang T., Adleff V., Phallen J., Wali N., Hruban C., Guthrie V.B., Rodgers K., Naidoo J., Kang H., Sharfman W., Georgiades C., Verde F., Illei P., Li Q.K., Gabrielson E., Brock M.V., Zabnow C.A., Baylin S.B., Scharpf R.B., Brahmer J.R., Karchin R., Pardoll D.M., Velculescu V.E. Evolution of Neoantigen Landscape during Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2017 Mar; 7(3): 264-76. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0828.
26. Aguiar P.N., Jr., Santoro I.L., Tadokoro H., de Lima Lopes G., Filardi B.A., Oliveira P., Mountzios G., de Mello R.A. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy.* 2016; 8(4): 479-88. Doi: 10.2217/imt-2015-0002.
27. Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A., Walsb L.A., Postow M.A., Wong P., Ho T.S., Hollmann T.J., Bruggeman C., Kannan K., Li Y., Elipenabli C., Liu C., Harbison C.T., Wang L., Ribas A., Wolchok J.D., Chan T.A. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4; 371(23): 2189-99. Doi: 10.1056/NEJMoa1406498.
28. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rehkman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmi B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015 Apr 3; 348(6230): 124-8. Doi: 10.1126/science.aaa1348.
29. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Lubner B.S., Azad N.S., Laberu D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A., Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25; 372(26): 2509-20. Doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
30. Le D.T., Durbam J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Willt C., Lubner B.S., Wong F., Azad N.S., Rucki A.A., Laberu D., Donehower R., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zhou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A., Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017 Jul 28; 357(6349): 409-13. Doi: 10.1126/science.aan6733.
31. Ascierto M.L., Kmiecik M., Idowu M.O., Manjili R., Zhao Y., Grimes M., Dumur C., Wang E., Ramakrishnan V., Wang X.Y., Bear H.D., Marincola F.M., Manjili M.H. A signature of immune function genes associated with recurrence-free survival in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Feb; 131(3): 871-80. Doi: 10.1007/s10549-011-1470-x.
32. Gnjatic S., Bronte V., Brunet L.R., Butler M.O., Disis M.L., Galon J., Hakansson L.G., Hanks B.A., Karanikas V., Kbleif S.N., Kirkwood J.M., Miller L.D., Schendel D.J., Tanneau I., Wigginton J.M., Butterfield L.H. Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2017; 5: 44. Doi: 10.1186/s40425-017-0243-4.
33. Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardoll D.M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016 May; 16(5): 275-87. Doi: 10.1038/nrc.2016.36.
34. Van Allen E.M., Golay H.G., Liu Y., Koyama S., Wong K., Taylor-Weiner A., Giannakis M., Harden M., Rojas-Rudilla V., Chevalier A., Thai T., Lydon C., Mach S., Avila A.G., Wong J.A., Rabin A.R., Helmkamp J., Sholl L., Carter S.L., Oxnard G., Janne P., Getz G., Lindeman N., Hammerman P.S., Garraway L.A., Hodi F.S., Rodig S.J., Dranoff G., Wong K.K., Barbie D.A. Long-term Benefit of PD-L1 Blockade in Lung Cancer Associated with JAK3 Activation. *Cancer Immunol Res.* 2015 Aug; 3(8): 855-63. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0024.
35. Xu-Monette Z.Y., Zhou J., Young K.H. PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas. *Blood.* 2018 Jan 4; 131(1): 68-83. Doi: 10.1182/blood-2017-07-740993.
36. Li X., Nie J., Mei Q., Han W.D. MicroRNAs: Novel immunotherapeutic targets in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2016 Jun 21; 22(23): 5317-31. Doi: 10.3748/wjg.v22.i23.5317.
37. Cortez M.A., Ivan C., Valdecanas D., Wang X., Peltier H.J., Ye Y., Araujo L., Carbone D.P., Shilo K., Giri D.K., Kelnar K., Martin D., Komaki R., Gomez D.R., Krishnan S., Calin G.A., Bader A.G., Welsh J.W. PDL1 Regulation by p53 via miR-34. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Jan; 108(1). Doi: 10.1093/jnci/djv303.
38. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warzocha E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbe C., Charles J., Mihalciou C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V,

Ascierto P.A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22; 372(4): 320-30. Doi: 10.1056/NEJMoa1412082.

39. Herbst R.S., Garon E.B., Kim D.W., Cho B.C., Gervais R., Perez-Gracia J.L., Han J.Y., Majem M., Forster M.D., Monnet I., Novello S., Gubens M.A., Boyer M., Su W.C., Samkari A., Jensen E.H., Kobie J., Piperdi B., Baas P. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021 Oct; 16(10): 1718-32. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.001.

40. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Czoszi T., Fulop A., Gottfried M., Peled N., Tafreshi A., Cuffe S., O'Brien M., Rao S., Hotta K., Vandormael K., Riccio A., Yang J., Pietanza M.C., Brahmer J.R. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019 Mar 1; 37(7): 537-46. Doi: 10.1200/JCO.18.00149.

41. Mok T.S.K., Wu Y.L., Kudaba I., Kowalski D.M., Cho B.C., Turna H.Z., Castro G., Jr., Srimuninnimit V., Laktionov K.K., Bondarenko I., Kubota K., Lubiniecki G.M., Zhang J., Kush D., Lopes G., Investigators K-. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 May 4; 393(10183): 1819-30. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.

42. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Koblbauer M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crino L., Blumenschein G.R., Jr., Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22; 373(17): 1627-39. Doi: 10.1056/NEJMoa1507643.

43. Gibney G.T., Weiner L.M., Atkins M.B. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol.* 2016 Dec; 17(12): e542-e51. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30406-5.

44. Naito T., Udagawa H., Sato J., Horinouchi H., Murakami S., Goto Y., Kanda S., Fujiwara Y., Yamamoto N., Zenke Y., Kirita K., Matsumoto S., Yoh K., Nibo S., Motoi N., Ohe Y., Ishii G., Goto K. A Minimum Of 100 Tumor Cells in a Single Biopsy Sample Is Required to Assess Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Predicting Patient Response to Nivolumab Treatment in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2019 Oct; 14(10): 1818-27. Doi: 10.1016/j.jtho.2019.06.019.

45. Tsao M.S., Kerr K.M., Dacic S., Yatabe Y., Hirsch F.R. Iaslc atlas of pd-l1 immunohistochemistry testing in lung cancer. Aurora, CO, USA: International Association for the Study of Lung Cancer; 2017: 128.

46. [Schildhaus H.U. Predictive value of PD-L1 diagnostics. *Pathologe.* 2018 Nov; 39(6): 498-519. (In Germ)] Doi: 10.1007/s00292-018-0507-x.

47. Eckstein M., Erben P., Kriegmair M.C., Worst T.S., Weiss C.A., Wirtz R.M., Wach S., Stoehr R., Sikic D., Geppert C.I., Weyerer V., Bertz S., Breyer J., Otto W., Keck B., Burger M., Taubert H., Weichert W., Wullich B., Bolenz C., Hartmann A., Erlmeier F. Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab. *Eur J Cancer.* 2019 Jan; 106: 234-43. Doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.007.

48. Koppel C., Schwellenbach H., Zielinski D., Eckstein S., Martin-Ortega M., D'Arrigo C., Schildhaus H.U., Ruschoff J., Jasani B. Optimization and validation of PD-L1 immunohistochemistry staining protocols using the antibody clone 28-8 on different staining platforms. *Mod Pathol.* 2018 Nov; 31(11): 1630-44. Doi: 10.1038/s41379-018-0071-1.

49. Scheel A.H., Schafer S.C. Current PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2018 Mar; 10(3): 1217-9. Doi: 10.21037/jtd.2018.02.38.

50. Scheel A.H., Baenfer G., Baretton G., Diemel M., Diezko R., Henkel T., Heukamp L.C., Jasani B., Jobrens K., Kirchner T., Lasitschka F., Petersen I., Reu S., Schildhaus H.U., Schirmacher P., Schwamborn K., Sommer U., Stoss O., Tiemann M., Warth A., Weichert W., Wolf J., Buttner R., Ruschoff J. Interlaboratory concordance of PD-L1 immunohistochemistry for non-small-cell lung cancer. *Histopathology.* 2018 Feb; 72(3): 449-59. Doi: 10.1111/his.13375.

51. Subbiab V., Kurzrock R. The Marriage Between Genomics and Immunotherapy: Mismatch Meets Its Match. *Oncologist.* 2019 Jan; 24(1): 1-3. Doi: 10.1634/theoncologist.2017-0519.

52. Llosa N.J., Cruise M., Tam A., Wicks E.C., Hechenbleikner E.M., Taube J.M., Blosser R.L., Fan H., Wang H., Luber B.S., Zhang M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Sears C.L., Anders R.A., Pardoll D.M., Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015 Jan; 5(1): 43-51. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.

53. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016 Nov; 22(11): 1342-50. Doi: 10.1038/nm.4191.

54. Latham A., Srinivasan P., Kemel Y., Shia J., Bandlamudi C., Mandelker D., Middha S., Hechtman J., Zehir A., Dubard-Gault M., Tran C., Stewart C., Sheehan M., Penson A., DeLair D., Yaeger R., Vijai J., Mukherjee S., Galle J., Dickson M.A., Janjigian Y., O'Reilly E.M., Segal N., Saltz L.B., Reidy-Lagunes D., Varghese A.M., Bajorin D., Carlo M.I., Cadoo K., Walsh M.F., Weiser M., Aguilar J.G., Klimstra D.S., Diaz L.A., Jr., Baselga J., Zhang L., Ladanyi M., Hyman D.M., Solit D.B., Robson M.E., Taylor B.S., Offit K., Berger M.F., Stadler Z.K. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Feb 1; 37(4): 286-95. Doi: 10.1200/JCO.18.00283.

55. Marcus L., Lemery S.J., Keegan P., Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2019 Jul 1; 25(13): 3753-8. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4070.

56. [Tryakin A.A., Fedyanin M.Y., Tsukanov A.S., Shelygin Y.A., Pokataev I.A., Ignatova E.O., Khakimova G.G., Frolova M.A., Tjulandin S.A. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. Malignant tumours Russian Society of Clinical Oncology. 2019; 9(4): 59-69. (In Russ)].
57. Mills A.M., Longacre T.A. Lynch Syndrome Screening in the Gynecologic Tract: Current State of the Art. *Am J Surg Pathol*. 2016 Apr; 40(4): e35-44. Doi: 10.1097/PAS.0000000000000608.
58. Shia J. Evolving approach and clinical significance of detecting DNA mismatch repair deficiency in colorectal carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2015 Sep; 32(5): 352-61. Doi: 10.1053/j.semdp.2015.02.018.
59. Gan C., Love C., Beshay V., Macrae F., Fox S., Waring P., Taylor G. Applicability of next generation sequencing technology in microsatellite instability testing. *Genes (Basel)*. 2015 Feb 12; 6(1): 46-59. Doi: 10.3390/genes6010046.
60. Vanderwalde A., Spetzler D., Xiao N., Gatalica Z., Marshall J. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med*. 2018 Mar; 7(3): 746-56. Doi: 10.1002/cam4.1372.
61. Li K., Luo H., Huang L., Luo H., Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int*. 2020; 20: 16. Doi: 10.1186/s12935-019-1091-8.
62. Nosbo K., Baba Y., Tanaka N., Shima K., Hayashi M., Meyerhardt J.A., Giovannucci E., Dramoff G., Fuchs C.S., Ogino S. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol*. 2010 Dec; 222(4): 350-66. Doi: 10.1002/path.2774.
63. Maibach F., Sadozai H., Seyed Jafari S.M., Hunger R.E., Schenk M. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Front Immunol*. 2020; 11: 2105. Doi: 10.3389/fimmu.2020.02105.
64. Nelson M.A., Ngamcherdtrakul W., Luob S.W., Yantasee W. Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2021 Jun; 40(2): 519-36. Doi: 10.1007/s10555-021-09968-0.
65. Geng Y., Shao Y., He W., Hu W., Xu Y., Chen J., Wu C., Jiang J. Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Cancer: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 37(4): 1560-71. Doi: 10.1159/000438523.
66. Wistuba-Hamprecht K., Martens A., Heubach F., Romano E., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M., Wong P., Mallardo D., Schilling B., Di Giacomo A.M., Khammari A., Dreno B., Maio M., Schadendorf D., Ascierto P.A., Wolchok J.D., Blank C.U., Garbe C., Pawelec G., Weide B. Peripheral CD8 effector-memory type 1 T-cells correlate with outcome in ipilimumab-treated stage IV melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2017 Mar; 73: 61-70. Doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.011.
67. Melendez B., Van Campenbout C., Rorive S., Remmelink M., Salmon I., D'Haene N. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Transl Lung Cancer Res*. 2018 Dec; 7(6): 661-7. Doi: 10.21037/tlcr.2018.08.02.
68. Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L., Creelan B., Horn L., Steins M., Felip E., van den Heuvel M.M., Ciuleanu T.E., Badin F., Ready N., Hiltermann T.J.N., Nair S., Juergens R., Peters S., Minenza E., Wrangle J.M., Rodriguez-Abreu D., Borghaei H., Blumenschein G.R., Jr., Villaruz L.C., Havel L., Krejci J., Corral Jaime J., Chang H., Geese W.J., Bhagavatheeswaran P., Chen A.C., Socinski M.A., CbeckMate I. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22; 376(25): 2415-26. Doi: 10.1056/NEJMoa1613493.
69. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., Stephens P.J., Daniels G.A., Kurzrock R. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017 Nov; 16(11): 2598-608. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
70. Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D., Gay L., Ali S.M., Ennis R., Schrock A., Campbell B., Sblin A., Chmielecki J., Huang F., He Y., Sun J., Tabori U., Kennedy M., Lieber D.S., Roels S., White J., Otto G.A., Ross J.S., Garraway L., Miller V.A., Stephens P.J., Frampton G.M. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017 Apr 19; 9(1): 34. Doi: 10.1186/s13073-017-0424-2.
71. Kerr K.M., Hirsch F.R. Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemistry: Friend or Foe? *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Apr; 140(4): 326-31. Doi: 10.5858/arpa.2015-0522-SA.