

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Кушлинский Н.Е.<sup>1,4</sup>, Герштейн Е.С.<sup>1,4</sup>, Чанг В.Л.<sup>2</sup>, Короткова Е.А.<sup>1</sup>, Алферов А.А.<sup>1,4</sup>, Конторщиков М.М.<sup>3</sup>, Соколов Н.Ю.<sup>1</sup>, Карамышева Е.И.<sup>4</sup>, Огнерубов Н.А.<sup>2</sup>, Стилиди И.С.<sup>1</sup>

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАСТВОРИМЫХ ФОРМ РЕЦЕПТОРА И ЛИГАНДА КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ ИММУНИТЕТА PD-1/PD-L1 В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина» Министерства науки и высшего образования РФ, 392000, Тамбов, Россия;

<sup>3</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, 603005, Нижний Новгород, Россия;

<sup>4</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава РФ, 127473, Москва, Россия

*Представлен анализ отдаленных результатов лечения 101 первичного больного раком желудка в различных стадиях опухолевого процесса, прослеженных на протяжении от 1 до 41 месяца (медиана – 6,4 мес) от начала специфического лечения, с учетом уровней растворимых форм рецептора sPD-1 и его лиганда sPD-L1 в плазме крови. В качестве критерия прогноза использовали показатель общей выживаемости, оцененный методом Каплана-Майера, а также с помощью регрессионной многофакторной модели Кокса. Установлено, что при высоких уровнях sPD-L1 ( $\geq 35$  пг/мл) в плазме крови общая выживаемость больных раком желудка статистически значимо ниже, чем при уровнях маркера менее 35 пг/мл ( $p < 0,045$ ): 1-летняя общая выживаемость при высоких и низких показателях sPD-L1 составила соответственно 78 и 96%, 2-летняя – 52 и 78%, 3-летняя – 40 и 61%. Медиана выживаемости больных с высоким уровнем маркера составила 29 месяцев, с низким – не достигнута за весь период наблюдения. Эта закономерность проявляется не только в общей группе обследованных пациентов с I-IV стадиями, но и на ранних стадиях заболевания, хотя по данным многофакторного анализа sPD-L1 не является независимым прогностическим фактором. В то же время, показатели общей выживаемости больных раком желудка не зависят от исходных уровней sPD-1 в плазме крови. Таким образом, растворимый лиганд sPD-L1 является потенциально значимым фактором прогноза выживаемости больных раком желудка, а возможно, и показателем эффективности анти-PD-1/PD-L1 терапии, однако эти возможности требуют дальнейшего изучения и наблюдения за пациентами.*

Ключевые слова: рак желудка; sPD-1; sPD-L1; прогноз.

**Для цитирования:** Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Чанг В.Л., Короткова Е.А., Алферов А.А., Конторщиков М.М., Соколов Н.Ю., Карамышева Е.И., Огнерубов Н.А., Стилиди И.С. Прогностическая значимость растворимых форм рецептора и лиганда контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 в плазме крови больных раком желудка. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (3): 139-146. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-3-139-146>

*Kushlinski N.E.<sup>1,4</sup>, Gershtein E.S.<sup>1,4</sup>, Chang V.L.<sup>2</sup>, Korotkova E.A.<sup>1</sup>, Alferov A.A.<sup>1,4</sup>, Kontorshchikov M.M.<sup>1</sup>, Sokolov N.Yu.<sup>1</sup>, Karamysheva E.I.<sup>4</sup>, Ognerubov N.A.<sup>2</sup>, Stilidi I.S.<sup>1</sup>*

### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOLUBLE FORMS OF IMMUNE CHECKPOINT PD-1/PD-L1 RECEPTOR AND LIGAND IN BLOOD PLASMA OF GASTRIC CANCER PATIENTS

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 115478, Russia;

<sup>2</sup>Medical Institute of G.R. Derzhavin Tambov State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Tambov, 392000, Russia;

<sup>3</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

<sup>4</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127473, Russia

*Analysis of long-term treatment results of 101 primary gastric cancer patients at various stages of the tumor process followed during 1 – 41 months (median – 6,4 months) from the onset of specific treatment are presented depending on the levels of soluble forms (s) of PD-1 receptor and its ligand PD-L1 in blood plasma. Overall survival assessed by Kaplan-Meier analysis and with the help of Cox multiparametric regression model was applied as the criterion of prognostic value. It was found that at high ( $\geq 35$  pg/ml) sPD-L1 levels in blood plasma, the overall survival of patients with gastric cancer was statistically significantly lower than at the marker's levels below 35 pg/ml ( $p < 0.045$ ): 1-year survival comprised 78 and 96%, 2-year – 52 and 78%; 3-year – 40 and 61% at high and low sPD-L1 respectively. Median survival of patients with high plasma sPD-L1 comprised 29 months, of those with low sPD-L1 was not achieved during the whole follow-up period. This trend was observed not only in the total group of stage I-IV gastric cancer patients, but also in patients at the early stages of the disease, though sPD-L1 did not show an independent prognostic value in multiparametric model. At the same time, the overall survival of patients with gastric cancer did not depend on the baseline levels sPD-1 in blood plasma. Thus, soluble ligand sPD-L1 can be considered as a potentially valuable factor for prognosis of gastric cancer patients' survival, and, probably, of anti-PD-1/PD-L1 treatment efficiency, but further studies and patients' monitoring are required to prove this statement.*

Key words: gastric cancer; sPD-1, sPD-L1, prognosis.

**For citation:** Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Chang V.L., Korotkova E.A., Alferov A.A., Kontorshchikov M.M., Sokolov N.Yu., Karamysheva E.I., Ognerubov N.A., Stilidi I.S. Prognostic significance of soluble forms of immune checkpoint PD-1/PD-L1 receptor and ligand in blood plasma of gastric cancer patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (3): 139-146 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-3-139-146>

**For correspondence:** *Kushlinskii Nikolay Evgenievich*, Doctor of Medical Sciences, professor, academician of RAS, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry; e-mail: [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Information about authors:**

Kushlinskii N.E., ORCID 0000-0002-3898-4127;  
Gershtein E.S., ORCID 0000-0002-3321-801X;  
Chang V.L., ORCID 0000-0003-3585-5693;  
Korotkova E.A., ORCID 0000-0002-2509-5232;  
Alferov A.A., ORCID 0000-0003-3585-5693;  
Kontorshchikov M.M., ORCID 0000-0002-0262-5448;  
Sokolov N.Yu., ORCID 0000-0002-0706-9575;  
Karamysheva E.I., ORCID 0000-0001-8791-5358;  
Ognerubov N.A., ORCID 0000-0003-4045-1247;  
Stilidi I.S., ORCID 0000-0002-0493-1166.

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

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 01.02.2021  
Accepted 01.03.2021

**Введение.** Остается неоспоримым тот факт, что у онкологических больных нарушения молекулярно-биологических процессов, в том числе и связанных с подавлением противоопухолевого иммунитета, лежат в основе неограниченной клеточной пролиферации, инвазии и метастазирования. Одним из перспективных направлений исследований в клинической онкологии считается изучение молекулярных механизмов иммуносупрессивного эффекта злокачественных опухолей и возможностей его преодоления [1, 2]. Известно, что в регуляции противоопухолевого иммунитета у онкологических больных важную роль играют контрольные точки иммунитета, при этом опухолевые клетки используют различные пути подавления противоопухолевого иммунитета [3]. Одним из ключевых считают путь PD-1/PD-L1, который не только контролирует избыточную иммунную активацию в здоровом организме, но также используется опухолевыми клетками для уклонения от иммунного ответа [4, 5]. Основными компонентами сигнального пути PD-1/PD-L1 являются белок программируемой клеточной гибели PD-1 (programmed cell death protein 1) и два его лиганда PD-L1 и PD-L2. Из лигандов наиболее значим PD-L1, известный также как кластер дифференцировки 274 (CD274) или молекул B7 1 типа (B7-H1), который принадлежит к семейству CD28/CTLA-4 регуляторов T-клеток и экспрессируется на их поверхности [6, 7].

Активация пути PD-1/PD-L1 может привести к усилению роста опухоли, включая толерантность, апоптоз и истощение T-клеток, а также повышение иммуносупрессии T-регуляторами, что позволяет клетке уйти от иммунного ответа. При этом большим достижением за последние два десятилетия считают разработку и клиническое применение ингибиторов контрольных точек иммунитета. В частности, моноклональные антитела к PD-1 и PD-L1, предотвращающие их взаимодействие друг с другом и ингибирующие иммуносупрессивные эффекты опухолей, находят применение в терапии онкологических заболеваний: при меланоме [8], почечно-клеточной карциноме [1, 9], раке легкого [10], раке яичников [11]. В связи с этим, экспрессию PD-1 и/или PD-L1 в опухолях и ингибирующую опухоль лимфо-

цитах активно изучают иммуногистохимическими методами в качестве мишени и критерия чувствительности к анти-PD-1/PD-L1 иммунотерапии [12].

Пристальный интерес исследователей привлекают растворимые формы рецептора (sPD-1) и его лиганда (sPD-L1), обнаруженные относительно недавно в периферической крови, в том числе, и у онкологических больных [13-21]. Происхождение sPD-1 и sPD-L1 точно не установлено. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что sPD-L1 образуется преимущественно в результате протеолитического отщепления внеклеточной части трансмембранного белка, тогда как sPD-1 – в результате альтернативного сплайсинга соответствующей мРНК. В экспериментальных исследованиях показана способность sPD-1 подавлять активность PD-1/PD-L1(2) пути, блокируя связывание находящегося на опухолевых клетках лиганда с мембранным рецептором T-лимфоцитов. sPD-L1 также способен снизить активность PD-1/PD-L1(2) пути, блокируя рецептор, но, по некоторым данным, может также стимулировать апоптоз T-лимфоцитов, аналогично мембранному белку, т.е. подавлять противоопухолевый иммунитет [6].

Уровни sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке и плазме крови исследуют в качестве показателей чувствительности к анти-PD-1/PD-L1 терапии и мониторинга ее эффективности, а также как маркеры клинического течения и оценки общего прогноза заболевания у онкологических пациентов. Это направление исследований активно развивается в последние годы, в том числе у больных раком желудка [14, 21-23].

В проведенном нами ранее сравнительном иммуноферментном исследовании обнаружено, что уровень растворимого лиганда sPD-L1 в плазме крови общей группы больных раком желудка не отличается от показателей здоровых доноров, но статистически значимо возрастает по мере увеличения распространенности опухолевого процесса, при уменьшении степени дифференцировки аденокарциномы желудка и при перстневидноклеточном раке, характеризующемся высоко агрессивным течением [22]. Таким образом, повышение уровня данного маркера характерно для пациентов с прогностически

неблагоприятными клиническими и морфологическими показателями. Это также соответствует результатам нескольких исследований, продемонстрировавших снижение общей выживаемости больных раком желудка при высоких уровнях sPD-L1, циркулирующего в периферической крови [21, 24]. Мы установили также, что и при некоторых других типах опухолей (рак почки [18, 19a], рак яичников [15, 16], саркомы костей [20]) sPD-L1 связан с клинико-морфологическими особенностями заболевания.

В пилотном исследовании К.Андо и соавт. [23] показали, что уровень sPD-L1 в плазме крови может служить маркером эффективности анти-PD-1 терапии. В то же время, нами выявлено, что уровень рецептора sPD-1 в плазме крови больных раком желудка был статистически значимо ниже, чем в контроле и не зависел от основных клинико-морфологических характеристик заболевания: стадии опухолевого процесса, гистологического строения и степени дифференцировки опухоли [22]. Данных о прогностической значимости sPD-1 при раке желудка до настоящего времени не опубликовано.

Цель исследования: анализ прогностической значимости sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови первичных больных раком желудка.

**Материал и методы.** Проанализированы отдаленные результаты лечения 101 пациента с впервые выявленным раком желудка в различных стадиях заболевания в возрасте от 25 до 81 лет (66 мужчин, 35 женщин). Все пациенты обследованы и получали лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ и в Тамбовском областном онкологическом клиническом диспансере.

Клинико-рентгенологический диагноз у всех больных подтвержден данными морфологического исследования опухоли и регионарных лимфоузлов согласно Международной гистологической классификации опухолей пищеварительной системы (ВОЗ, 2019). Опухоль поражала различные отделы желудка: у 46% пациентов локализовалась в теле, у 20% – в проксимальном, у 19% в дистальном отделе; тотальное поражение органа выявлено у 19% больных, и у 3% диагностирован кардиоэзофагеальный рак. У половины обследованных (51 наблюдение) обнаружена низкодифференцированная аденокарцинома, у 18 – умереннодифференцированная, у 9 – высокодифференцированная; у 21 выявлен перстневидноклеточный рак желудка и у 2 – недифференцированный рак. Пациенты были в различных стадиях опухолевого процесса: IA – 16, IB – 6, IIA – 8, IIB – 8, IIIA – 10, IIIB – 12, IIIC – 11, у 30 больных выявлена IV стадия. Больным выполнены различные варианты операций: проксимальная резекция желудка – 5, дистальная резекция желудка – 29, гастрэктомия – 50, паллиативная лапаротомия – 2, ревизионная лапароскопия – 15. Неoadьювантную полихимиотерапию получали 5 пациентов, адьювантную полихимиотерапию – 32; схемы полихимиотерапии: DCF – 1 (3,1%), FLOT – 3 (9,4%), FOLFOX – 3 (9,4%), XELOX – 24 (75%), капецитабин (в монорегиме) – 1 (3,1%) больной.

Концентрацию sPD-L1 и sPD-1 определяли в плазме крови, полученной по стандартной методике (с ЭДТА) до начала лечения, с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа «Human PD-L1 Platinum ELISA» и «Human PD-1 ELISA kit» (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями про-

изводителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) на 1 мл плазмы крови.

Статистический анализ клинико-лабораторных данных проводили на персональном компьютере с помощью математических пакетов Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и SPSS 20. Общую выживаемость больных раком желудка рассчитывали методом Каплана-Майера с оценкой достоверности различий с помощью log-rank теста, а также с помощью регрессионной многофакторной модели Кокса. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Пациенты прослежены на протяжении от 1 до 41 мес (медиана – 6,4 месяца). В качестве критерия использовали показатель общей выживаемости. За весь период наблюдения от основного диагноза умерли 20 больных, что составило 20% от общего числа обследованных пациентов. Продолжительность жизни умерших больных составила от 1 до 31 мес (медиана – 14,1 месяца). Еще два пациента умерли через несколько месяцев после операции не от основного онкологического заболевания: один от острого инфаркта миокарда, второй – от геморрагического инсульта головного мозга. Эти два пациента были исключены из общей группы при анализе показателей общей выживаемости больных раком желудка.

Выбор пороговых значений для оценки влияния уровней sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови на общую выживаемость проводили на основании данных о содержании этих белков в плазме крови больных раком желудка, опубликованных нами ранее [22]. На первом этапе анализа в качестве таковых рассматривали показатели медианы, верхнего и нижнего квартилей в общей группе пациентов. Для sPD-L1 они составили 24,6; 10,1 и 71,9 пг/мл; для sPD-1 – 11,8; 7,61 и 19,7 пг/мл соответственно. Статистически значимых различий общей выживаемости при данных пороговых уровнях выявлено не было.

Для растворимой формы лиганда sPD-L1 удалось подобрать пороговый уровень – 35 пг/мл, при котором наблюдается статистически значимое различие общей выживаемости в общей группе больных. В подгруппу с высоким уровнем маркера ( $\geq 35$  пг/мл) попали 39 пациентов, с низким ( $< 35$  пг/мл) – 60 пациентов. Показатели общей выживаемости больных раком желудка с учетом уровня sPD-L1 в плазме крови представлены на рис. 1.

Общая выживаемость пациентов с высоким уровнем маркера была статистически значимо ниже, чем у пациентов с низким содержанием sPD-L1 в плазме крови ( $p < 0,045$ ). Эта закономерность прослеживалась на протяжении 3-летнего срока наблюдения. Так, 1-летняя общая выживаемость при высоких и низких показателях sPD-L1 составила соответственно 78 и 96%; 2-летняя – 52 и 78%; 3-летняя – 40 и 61%. При этом медиана выживаемости больных с высоким уровнем маркера составила 29 мес, с низким – не достигнута за весь период наблюдения.

Для растворимого рецептора sPD-1 не удалось подобрать пороговый уровень, позволяющий статистически значимо разделить пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Наибольшие различия (преимущественно в период от 1 до 2 лет наблюдения) отмечены при использовании в качестве порогового значения медианы уровня маркера, равной 11,8 пг/

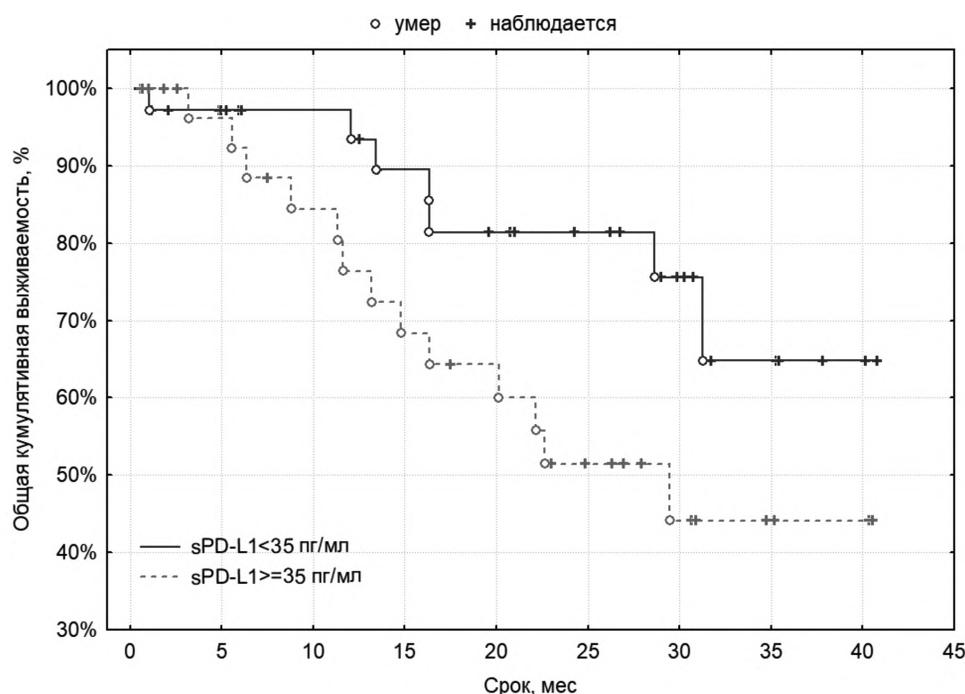


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком желудка с учетом уровней sPD-L1 в плазме крови.

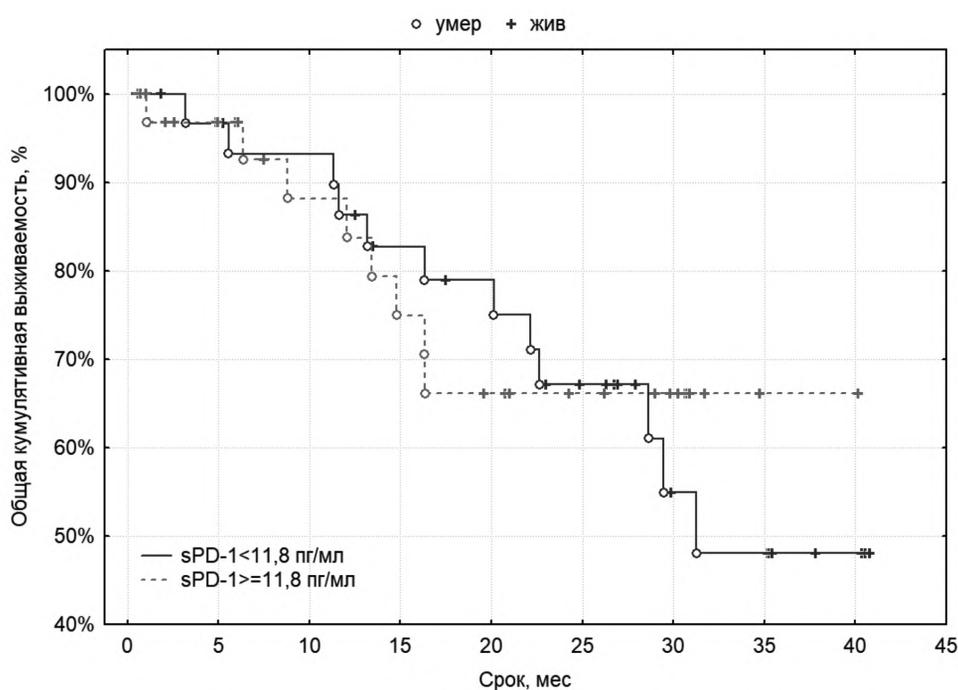


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком желудка с учетом уровней sPD-1 в плазме крови.

мл (рис. 2;  $p=0,76$ ). В группы с высоким ( $\geq 11,8$  пг/мл) и низкими ( $< 11,8$  пг/мл) показателями вошли соответственно 50 и 49 пациентов (рис. 2).

Наибольшие различия (15%) отмечены через 17-20 мес наблюдения: 76-80% у больных с низким и 65% у больных с высоким уровнем маркера. После 29 месяцев наблюдения выживаемость пациентов с высоким уровнем маркера не меняется, а у больных с уровнем sPD-1  $< 11,8$  пг/мл начинает снижаться, и их 3-летняя выживаемость составляет 47%, медиана выживаемости – 31 месяц.

Ранее нами было показано, что уровень sPD-L1 в плазме крови больных раком желудка статистически значимо возрастает по мере увеличения распространенности опухолевого процесса, в первую очередь, стадии заболевания (с 10,1 пг/мл при IA до 71,6 пг/мл при IIIС) [22]. В связи с этим представлялось важным оценить, сохраняется ли прогностическое значение показателя sPD-L1 на начальных (I-II) стадиях рака желудка, или оно связано с преобладанием больных с распространенным процессом в подгруппе с высоким уровнем маркера.

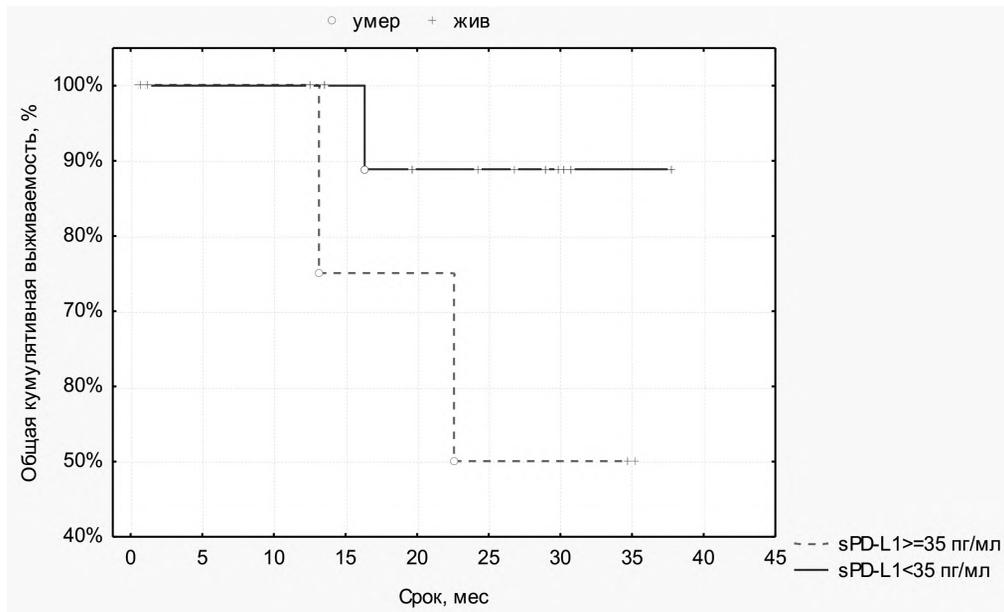


Рис. 3. Общая выживаемость больных раком желудка с I-II стадиями с учетом уровней sPD-L1 в плазме крови.

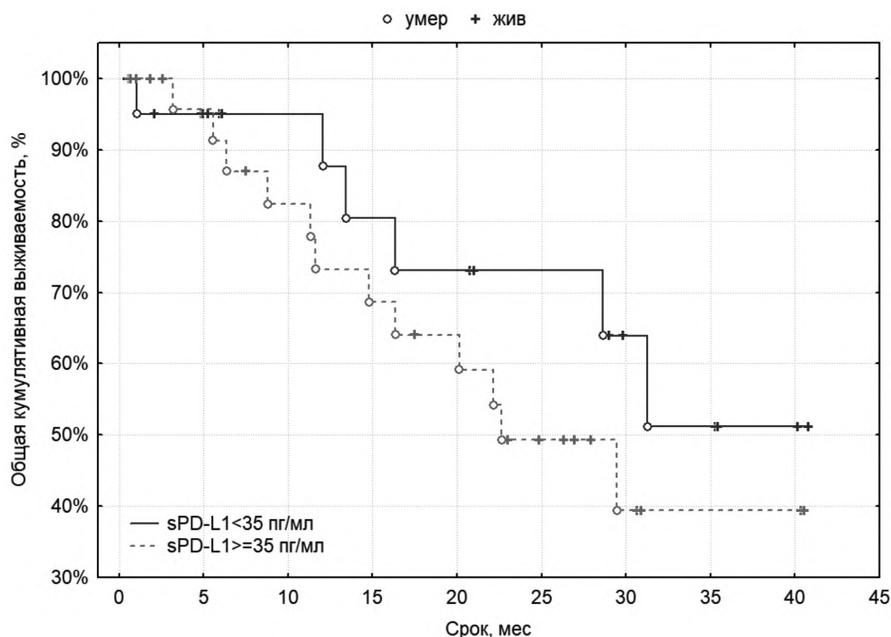


Рис. 4. Общая выживаемость больных раком желудка с III-IV стадиями с учетом уровней sPD-L1 в плазме крови.

При использовании выбранного ранее порогового значения sPD-L1 равного 35 пг/мл в подгруппу с высоким уровнем маркера ( $\geq 35$  пг/мл) вошли 9, а в подгруппу с низким уровнем ( $< 35$  пг/мл) – 27 больных с I-II стадиями. За весь период наблюдения умерли 3 больных с I-II стадиями. Как и в общей группе, общая выживаемость больных с I-II стадиями рака желудка и высоким уровнем sPD-L1 в плазме крови была ниже, чем у больных с низкими показателями маркера, но различие не достигало уровня статистической значимости (рис. 3;  $p=0,109$ ).

Тенденция к ухудшению общей выживаемости при высоких показателях sPD-L1 в плазме крови проявилась и у больных с распространенными III-IV стадиями рака

желудка: 3-летняя общая выживаемость составила 38% и 51% соответственно, но различие также не достигало уровня статистической значимости (рис. 4;  $p=0,3$ ).

Для растворимого рецептора sPD-1 отмечена парадоксальная тенденция к улучшению общей выживаемости больных с I-II стадиями при высоком ( $\geq 11,8$  пг/мл) уровне маркера: все пациенты (21) были живы в течение всего срока наблюдения, тогда как 3-летняя общая выживаемость 18 больных с sPD-1  $< 11,8$  пг/мл составила 68% (рис. 5;  $p=0,095$ ).

По данным регрессионного многофакторного анализа, включавшего основные клинико-морфологические факторы: стадию заболевания, показатели распространенности по системе TNM, гистологическое строение,

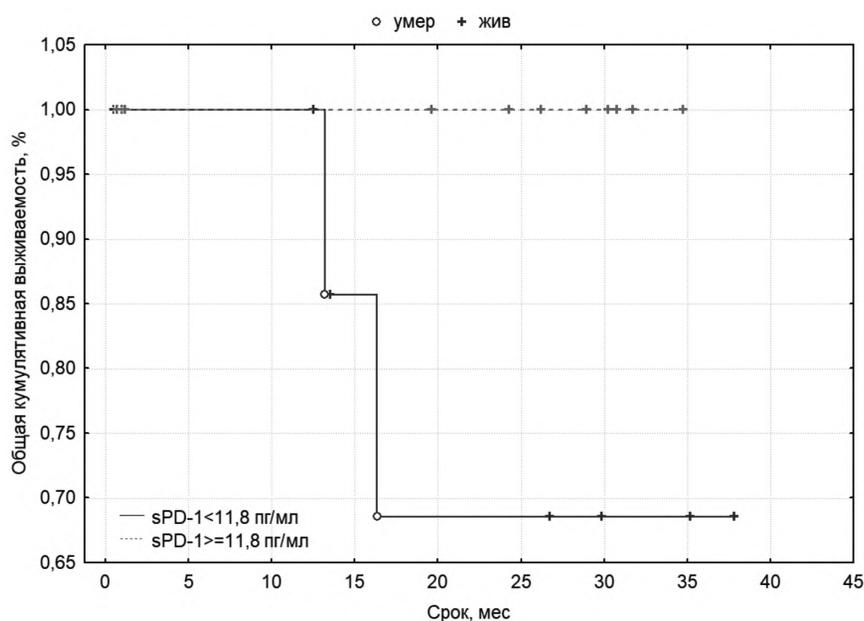


Рис. 5. Общая выживаемость больных раком желудка с I-II стадиями с учетом уровней sPD-1 в плазме крови.

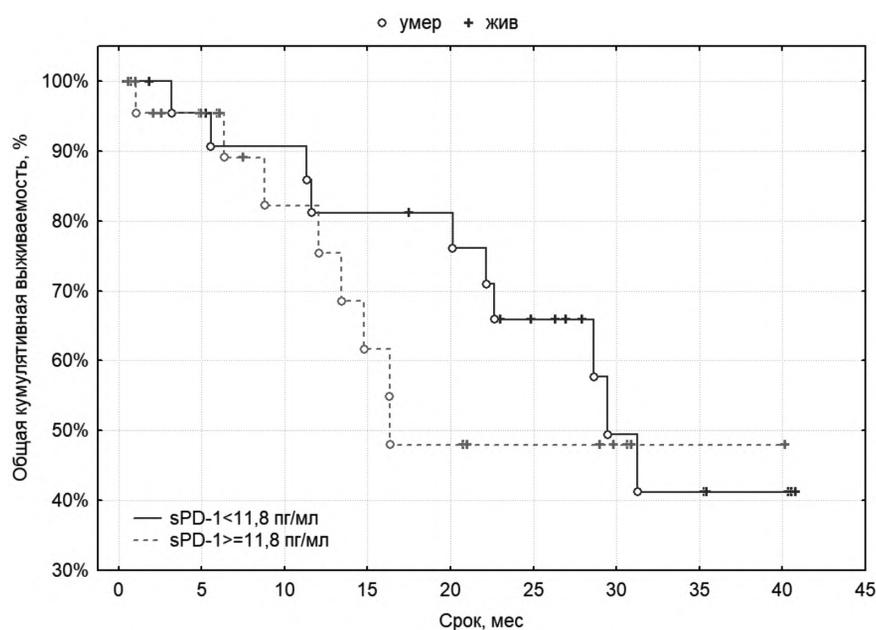


Рис. 6. Общая выживаемость больных раком желудка с III-IV стадиями с учетом уровней sPD-1 в плазме крови.

степень дифференцировки и локализацию опухоли, а также уровни sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови, независимым фактором прогноза рака желудка оказался только критерий распространенности первичной опухоли T системы TNM ( $p=0,0006$ ).

В целом, на основании результатов данного исследования и проведенного нами ранее [22] анализа взаимосвязи уровней растворимых форм рецептора sPD-1 и его лиганда sPD-L1 с основными клинико-морфологическими характеристиками рака желудка, можно констатировать, что именно sPD-L1, но не sPD-1, является потенциально значимым фактором, связанным и прогнозом клинического течения заболевания. Неблагоприятным следует считать прогноз общей выживаемости больных раком желудка при концентрациях sPD-L1 в плазме кро-

ви, превышающих 35 пг/мл. Эта закономерность проявляется не только в общей группе обследованных больных раком желудка с I-IV стадиями опухолевого процесса, но и в начальных I-II стадиях заболевания, хотя по данным многофакторного анализа sPD-L1 не является независимым прогностическим фактором. Полученные результаты согласуются с результатами T.Shigemori и соавт. [21], показавшими, что больные раком желудка с высоким уровнем маркера имели худшие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Взаимосвязь sPD-L1 с прогнозом выживаемости больных раком желудка, возможно, объясняется тем, что этот маркер обнаружен на поверхности различных клеточных линий с мембранно-связанными формами mPD-1/PD-L1,

при этом генерировать sPD-L1 могут не только опухолевые клетки, но и опухолевое микроокружение, включая неопухолевые и иммунные клетки [26, 27]. Высокий уровень mPD-L1 имеют активированные Т-клетки и миелоидные клетки, но выделение sPD-L1 – способность популяции миелоидных клеток. Можно предположить также, что растворимый лиганд, также как его мембранная форма, блокирует PD-1 на поверхности лимфоцитов, подавляя противоопухолевый иммунитет.

Наиболее актуальным и перспективным, на наш взгляд, является вопрос о возможности использования уровней sPD-L1 и/или sPD-1 для оценки эффективности анти-PD-1/PD-L1 терапии или предсказания чувствительности к такому лечению. Больные раком желудка, вошедшие в данное исследование, иммунотерапию не получали, однако иммунотерапевтические агенты, которые могут усилить иммунный ответ или уменьшить иммуносупрессию, в настоящее время крайне актуальны для лечения злокачественных опухолей.

Растворимые формы sPD-1 и sPD-L1 обнаружены в плазме крови онкологических больных относительно недавно, и их клиническая значимость в прогнозе эффективности анти-PD-1/PD-L1 терапии почти не изучена. В то же время, у больных мелкоклеточным раком легкого отмечено изменение концентрации sPD-1 в крови после начала введения эрлотиниба, при этом, у больных с повышенным уровнем sPD-1 во время терапии эрлотинибом отмечено удлинение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [27]. K. Ando и соавт. [23] для оценки функции и клинического значения sPD-L1 определяли уровень маркера у больных раком желудка после проведения анти-PD-1 терапии и показали, что уровень sPD-L1 до начала лечения не был связан с общей выживаемостью пациентов. Однако авторы отметили уменьшение концентрации маркера в плазме крови, которое статистически значимо коррелировало с регрессией опухоли у пациентов после 4 циклов лечения.

Таким образом, результаты настоящего исследования в совокупности с данными литературы позволяют предполагать, что растворимый лиганд sPD-L1 является потенциально значимым фактором прогноза выживаемости больных раком желудка, а возможно, и показателем эффективности анти-PD-1/PD-L1 терапии, однако эти возможности требуют дальнейшего изучения и наблюдения за пациентами.

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4-14, 17,18, 21, 23-27  
см. REFERENCES)

1. Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А., Герштейн Е.С., Кадагидзе З.Г., Матвеев В.Б. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. *Онкоурология*. 2018; 14(2): 54-67.
2. Набережнов Д.С., Морозов А.А., Фридман М.В., Алферов А.А., Базаев В.В., Кушлинский Н.Е. Система PD-1/PD-L1 при иммунотерапии рака почки. Часть 1. Сигнальный путь PD-1/PD-L1, его роль в иммунной системе и иммунотерапии. *Медицинский алфавит*. 2018; 2(29): 22-31.
3. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н., Хуламханова М.М., Кушлинский Н.Е. CTLA-4, PD-1/PD-L1 негативные регуляторы Т-клеточного иммунитета в терапии рака яичников. *Онкогинекология*. 2019; 2(30): 4-15.

15. Герштейн Е.С., Уткин О.Д., Горячева И.О., Хуламханова М.М., Петрикова Н.А., Виноградов И.И., Алферов А.А., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в плазме крови больных новообразованиями яичников. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46(7): 690-8.
16. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Уткин Д.О., Петрикова Н.А., Кушлинский Д.Н., Шабанов М.А., Хуламханова М.М., Ашрафян Л.А., Стилиди И.С. Основные компоненты сигнального пути контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 в плазме крови больных раком и доброкачественными опухолями яичников: клинико-морфологические корреляции. *Акушерство и гинекология*. 2020; 6: 80-8.
19. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Горячева И.О., Морозов А.А., Алферов А.А., Бежанова С.Д., Казанцева И.А., Базаев В.В., Матвеев В.Б. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком: клинико-морфологические корреляции. *Онкоурология*. 2019; 15(1):15-22.
20. Кушлинский Н.Е., Алферов А.А., Булычева И.В., Тимофеев Ю.С., Короткова Е.А., Хван О.Т., Кузьмин Ю.Б., Кузнецов И.Н., Бондарев А.В., Щупак М.Ю., Соколов Н.Ю., Ефимова М.М., Герштейн Е.С., Сушенцов Е.А., Алиев М.Д., Мусаев Э.Р. Сравнительный анализ уровней растворимых форм рецептора и лиганда контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 в сыворотке крови больных типичными остеосаркомой и хондросаркомой кости. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(11): 669-75.
22. Герштейн Е.С., Огнерубов Н.А., Чанг В.Л., Делекторская В.В., Короткова Е.А., Соколов Н.Ю., Поликарпова С.Б., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Растворимые формы PD-1 и PD-L1 в плазме крови больных раком желудка и их связь с клиническими и морфологическими характеристиками заболевания. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(6): 347-52.

## REFERENCES

1. Kushlinskii N.E., Fridman M.V., Morozov A.A., Gershtein E.S., Kadagidze Z.G., Matveev V.B. Modern approaches to the immunotherapy of kidney cancer. *Onkourologiya*. 2018; 14 (2): 54-67. (in Russian)
2. Naberezhnov D.S., Morozov A.A., Fridman M.V., Alferov A.A., Bazaev V.V., Kushlinskii N.E. Система PD-1/PD-L1 system in the immunotherapy of kidney cancer Part 1. PD-1/PD-L1 signaling pathway, its role in immune system and immunotherapy. *Meditsinskiy alfavit*. 2018; 2(29): 22-31. (in Russian)
3. Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Zabolina T.N., Khulamkhanova M.M., Kushlinskii N.E. CTLA-4, PD-1/PD-L1 negative regulators of T-cell immunity in the therapy of ovarian cancer. *Onkoginekologiya*. 2019; 2(30): 4-15. (in Russian)
4. Hamanishi J., Konishi I. Targeting the PD-1/PD-L1 immune checkpoint signal – a new treatment strategy for cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014; 41(9):1071–6.
5. Mahoney K.M., Freeman G.J., McDermott D.F. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. *Clin. Ther.* 2015; 37(4):764–82.
6. Youngnak P., Kozono Y., Kozono H., Iwai H., Otsuki N., Jin H. et al. Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 307(3):672–7.
7. Xing Y.F., Zhang Z.L., Shi M.H., Ma Y., Chen Y.J. The level of soluble programmed death-1 in peripheral blood of patients with lung cancer and its clinical implications. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2012; 35(2):102–6.
8. Yun S., Vincelette N.D., Green M.R., Wahner Hendrickson A.E., Abraham I. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and metaanalysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med*. 2016; 5(7):1481-91.
9. Massari F., Santoni M., Ciccarese C., Santini D., Alfieri S., Martignoni G. et al. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises. *Cancer Treat. Rev.* 2015; 41(2):114-21.
10. Sacher A.G., Gandhi L. Biomarkers for the Clinical Use of PD1/PD-L1 Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncol*. 2016; 2(9):1217-22.

11. Inayama Y., Hamanishi J., Matsumura N., Murakami R., Abiko K., Yamaguchi K. et al. Antitumor Effect of Nivolumab on Subsequent Chemotherapy for Platinum Resistant Ovarian Cancer. *Oncologist*. 2018; 23(11):1382-4.
12. Yuasa T., Masuda H., Yamamoto S., Numao N., Yonese J. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int. J. Clin. Oncol*. 2017; 22(4):629-34.
13. Ding Y., Sun C., Li J., Hu L., Li M., Liu J., Pu L., Xiong S. The Prognostic Significance of Soluble Programmed Death Ligand 1 Expression in Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scand. J. Immunol*. 2017; 86(5):361-7.
14. Zhu X., Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(57):97671-82.
15. Gershtein E.S., Utkin O.D., Goriacheva I.O., Khulamkhanova M.M., Petrikova N.A., Vinogradov I.I., Alferov A.A., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. Soluble forms of immune checkpoint receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in plasma of patients with ovarian neoplasms. *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. 2018; 46(7): 690-8. (in Russian)
16. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Utkin D.O., Petrikova N.A., Kushlinskii D.N., Shabanov M.A., Khulamkhanova M.M., Ashrafian L.A., Stilidi I.S. Signaling pathway components of immune checkpoint PD-1/PD-L1 in blood plasma of patients with ovarian cancer and benign ovarian tumors: clinical and morphological correlations. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 6:80-8. (in Russian)
17. Wei W., Xu B., Wang Y., Wu C., Jiang J., Wu C. Prognostic significance of circulating soluble programmed death ligand-1 in patients with solid tumors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(3):e9617.
18. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Morozov A.A., Goryacheva I.O., Filipenko M.L., Alferov A.A., Bezhanova S.D., Bazaev V.V., Kazantseva I.A. Soluble Ligand of the Immune Checkpoint Receptor (sPD-L1) in Blood Serum of Patients with Renal Cell Carcinoma. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2019a; 166(3):353-7.
19. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Goryacheva I.O., Morozov A.A., Alferov A.A., Bezhanova S.D., Kazantseva I.A., Bazaev V.V., Matveev V.B. Soluble forms of the immune check-point receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in blood serum of patients with renal cell carcinoma: clinical and pathologic correlations. *Onkourologiya*. 2019; 15(1):15-22. (in Russian)
20. Kushlinskii N.E., Alferov A.A., Boulytcheva I.V., Timofeev Yu.S., Korotkova E.A., Khvan O.T., Kuzmin Yu.B., Kuznetsov I.N., Bondarev A.V., Shchupak M.Yu., Sokolov N.Yu., Efimova M.M., Gershtein E.S., Sushentsov E.A., Aliev M.D., Musaev E.R. Comparative analysis of the levels of soluble forms of receptor and ligand of the immunity control point PD-1 / PD-L1 in the blood serum of patients with typical bone osteosarcoma and chondrosarcoma. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65(11): 669-75. (in Russian)
21. Shigemori T., Toiyama Y., Okugawa Y., Yamamoto A., Yin C., Narumi A. et al. Soluble PDL1 Expression in Circulation as a Predictive Marker for Recurrence and Prognosis in Gastric Cancer: Direct Comparison of the Clinical Burden Between Tissue and Serum PD-L1 Expression. *Ann. Surg. Oncol*. 2019; 26(3):876-83.
22. Gershtein E.S., Ognerubov N.A., Chang V.L., Delektorskaya V.V., Korotkova E.A., Sokolov N.Yu., Polikarpova S.B., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. The content of the soluble forms PD-1 and PD-L1 in blood serum of patients with gastric cancer and their relationship with clinical and morphological characteristics of the disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65 (6): 347-52. (in Russian)
23. Ando K., Hamada K., Watanabe M., Ohkuma R., Shida M., Onoue R. et al. Plasma Levels of Soluble PD-L1 Correlate With Tumor Regression in Patients With Lung and Gastric Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Anticancer Res*. 2019; 39(9):5195–5201.
24. Takahashi N., Iwasa S., Sasaki Y., Shoji H., Honma Y., Takashima A. et al. Serum levels of soluble programmed cell death ligand 1 as a prognostic factor on the first-line treatment of metastatic or recurrent gastric cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2016; 142(8):1727-38.
25. Shi M.H., Xing Y.F., Zhang Z.L., Huang J.A., Chen Y.J. Effect of soluble PD-L1 released by lung cancer cells in regulating the function of T lymphocytes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013; 35(2):85–8.
26. Nagato T., Ohkuri T., Ohara K., Hirata Y., Kishibe K., Komabayashi Y. et al. Programmed deathligand 1 and its soluble form are highly expressed in nasal natural killer/T-cell lymphoma: a potential rationale for immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother*. 2017; 66(7):877–90.
27. Sorensen S.F., Demuth C., Weber B., Sorensen B.S., Meldgaard P. Increase in soluble PD-1 is associated with prolonged survival in patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Lung Cancer*. 2016; 100:77–84.

Поступила 01.02.2021

Принята к печати 01.03.2021