

# Рак желудка. Клиническая значимость экспрессии ключевых компонентов контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1

О.В. Ковалева<sup>✉1</sup>, П.П. Подлесная<sup>1</sup>, А.Н. Грачев<sup>1</sup>, В.Л. Чанг<sup>2</sup>, Н.А. Огнерубов<sup>2,3</sup>, Н.Е. Кушлинский<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия

## Аннотация

Рак желудка – одна из широко распространенных опухолей желудочно-кишечного тракта. По выявляемости в России рак желудка занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, уступая опухолям легкого, молочной железы и толстой кишки. Несмотря на то, что успех применения ингибиторов PD-1/PD-L1 в клинической практике доказан для многих форм онкологических заболеваний, целесообразность применения данных видов препаратов для случаев рака желудка еще не определена. Целью данного обзора является анализ современных исследований, посвященных клинической значимости экспрессии PD-1 и PD-L1 в опухолях желудка и перспектив иммунотерапии опухолей данной локализации. В настоящее время описано большое количество исследований, посвященных изучению уровней экспрессии PD-1, PD-L1 в опухолевых клетках и растворимых форм данных белков sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных раком желудка. Однако клиническая их значимость неоднозначна, и во многих случаях прогностическая роль экспрессии PD-L1 в эффективности иммунотерапии еще однозначно не определена. Дальнейшее накопление знаний в этой области может помочь повысить эффективность существующих методов иммунотерапии и выработать новые прогностические критерии ее эффективности.

**Ключевые слова:** рак желудка, экспрессия, PD-1, PD-L1, sPD-1, sPD-L1

**Для цитирования:** Ковалева О.В., Подлесная П.П., Грачев А.Н., Чанг В.Л., Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е. Рак желудка. Клиническая значимость экспрессии ключевых компонентов контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1. Современная онкология. 2021; 23 (1): 122–127. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200749

## REVIEW

# Stomach cancer. Clinical significance of the expression of key components of PD-1/PD-L1 immune checkpoint

Olga V. Kovaleva<sup>✉1</sup>, Polina A. Podlesnaya<sup>1</sup>, Alexei N. Gratchev<sup>1</sup>, Victor L. Chang<sup>2</sup>, Nikolai A. Ognerubov<sup>2,3</sup>, Nikolai E. Kushlinskii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

<sup>3</sup>Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

## Abstract

Stomach cancer is one of the most common tumors of the gastrointestinal tract. In Russia, stomach cancer is ranked fourth in incidence among malignancies and gives ground for lung, breast and colon cancers. Although the success of PD-1/PD-L1 inhibitors application in clinical practice has been proven in cases of many forms of malignancies, the advantages of application of these types of drugs in cases of stomach cancer has not yet been determined. The purpose of this review is to analyze modern studies concerning the clinical significance of PD-1 and PD-L1 expression in stomach tumors and to find the prospects of immunotherapy these tumors. The large number of studies are currently being described, concerning the analysis of the expression of PD-1, PD-L1 levels in tumor cells and soluble forms of these proteins sPD-1 and sPD-L1 in the serum in patients with stomach cancer. However, their clinical significance is unclear, and in many cases the predictive role of PD-L1 expression for the efficacy of immunotherapy is not yet clearly defined. Further accumulation of knowledge in this area can help to improve the efficacy of existing immunotherapy methods and to develop new predictive criteria.

**Keywords:** stomach cancer, expression, PD-1, PD-L1, sPD-1, sPD-L1

**For citation:** Kovaleva OV, Podlesnaya PA, Gratchev AN, Chang VL, Ognerubov NA, Kushlinskii NE. Stomach cancer. Clinical significance of the expression of key components of PD-1/PD-L1 immune checkpoint. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 122–127. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200749

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Ковалева Ольга Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. регуляции клеточных и вирусных онкогенов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ovkovaleva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6132-9924

Подлесная Полина Алексеевна – лаборант-исследователь лаб. биологии стромальных клеток опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: polina.pod@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2312-5546

Грачев Алексей Николаевич – д-р биол. наук, зав. лаб. биологии стромальных клеток опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: alexei.gratchev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2137-1866

✉Olga V. Kovaleva – Cand. Sci. (Biol.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ovkovaleva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6132-9924

Polina A. Podlesnaya – union researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: polina.pod@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2312-5546

Alexei N. Gratchev – D. Sci. (Biol.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: alexei.gratchev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2137-1866

## Введение

Рак желудка является 3-й по значимости причиной смертности от злокачественных опухолей во всем мире [1], причем ежегодное предполагаемая заболеваемость составляет около 951 тыс. случаев, а смертность – 723 тыс. случаев [2]. По выявляемости в России рак желудка занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, уступая опухолям легкого, молочной железы и толстой кишки, и 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности [3]. Хирургический метод остается ведущим в лечении больных раком желудка, при этом современные стандарты терапии этого заболевания включают различные схемы неoadъювантной и адъювантной химиотерапии (ХТ). Это связано с тем, что большинство пациентов с впервые выявленным раком желудка уже на этапе обследования имеют регионарные и отдаленные метастазы. Однако ХТ во многих случаях оказывается малоэффективной, а процент рецидивов и показатели смертности от рака желудка остаются высокими [4].

Этиология рака желудка, как и большинства опухолей, неизвестна, патогенез заболевания практически не изучен. Исследователи считают, что в основе злокачественной трансформации клетки и опухолевого роста с молекулярной точки зрения лежит нестабильность генома, которая провоцируется эндогенными и экзогенными факторами, способными поддерживать хроническую пролиферацию [5]. В настоящее время известен целый ряд генов, нарушение функционирования которых определяет предрасположенность к возникновению злокачественных новообразований, в том числе и рака желудка [6, 7]. Помимо генетических факторов, важная роль в этиологии возникновения опухолей желудка принадлежит различным факторам окружающей среды: курение, употребление продуктов с высоким содержанием соли или N-нитрозосоединений, инфекция вирусом Эпштейна–Барр (EBV) [8] и *Helicobacter pylori* [9]. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака включило *H. pylori* в официальный список канцерогенов, а причастность данного микроорганизма к возникновению рака желудка доказана в многочисленных эпидемиологических исследованиях [10–12].

## Рак желудка и контрольная точка иммунитета PD-1/PD-L1

В настоящее время многие исследователи и практические онкологи связывают возможность дальнейшего прогресса в повышении эффективности терапии рака желудка не только с рациональным использованием существующих методов комбинированного и комплексного лечения, но и с разработкой принципиально новых патогенетических подходов, основанных на современных достижениях иммунологии опухолей. Остается неоспоримым тот факт, что у больных раком желудка нарушения противоопухолевого иммунитета лежат в основе клеточной пролиферации, инвазии и метастазирования.

Основными стратегиями иммунотерапии являются: активная иммунотерапия, пассивная иммунотерапия и «иммуномодуляция». Активная иммунотерапия стимулирует противоопухолевый ответ собственной иммунной системы пациента, вызывая также иммунологическую память. Пассивная иммунотерапия использует введение иммунных компонентов, которые непосредственно действуют и способствуют противоопухолевому ответу. Наконец, «иммуномодуляция» включает все те подходы, которые усиливают общую иммунную реакцию, но трудно поддаются классификации [13].

К активной иммунотерапии можно отнести противоопухолевые вакцины (аллогенные, пептидные и дендритные), а также ингибиторы контрольных точек иммунитета (анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1). К пассивной иммунотерапии относятся моноклональные антитела, цитокины и адаптивный перенос клеток. К препаратам с иммуномодулирующими свойствами можно отнести ингибиторы IDO1 и COX2 [13].

Одним из активно развивающихся современных направлений таких исследований считается возможность иммунотерапевтического воздействия на рак желудка, направленного на подавление активности одного из сигнальных путей так называемых «контрольных точек иммунитета» – PD-1/PD-L1, который в физиологических условиях контролирует выраженность и длительность аутоиммунного ответа, предотвращая повреждение собственных тканей [14–16].

Появление ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI), в основном включающих моноклональные антитела (mAb) к PD-1/PD-L1 (белок 1 антипрограммируемой гибели клеток/лиганд 1 запрограммированной гибели клеток) и CTLA-4 (антицитотоксический T-лимфоцит-ассоциированный антиген 4), сформировали терапевтический ландшафт некоторых видов рака. В настоящее время для рака желудка одобрены к применению в клинической практике несколько препаратов, блокирующих взаимодействие PD-1/PD-L1 [17].

Лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1) – это лиганд рецептора PD-1 на поверхности CD28+ T-лимфоцитов. Связывание PD-L1 с PD-1 вызывает истощение активированных T-лимфоцитов [18], их апоптоз [19] или анергию [20, 21]. Использование препаратов, направленных на ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1, в клинической практике для лечения рака желудка показало хорошие результаты [22]. Однако в настоящее время актуальным вопросом остается подбор прогностических факторов, а также маркеров, позволяющих отобрать пациентов, которые будут лучше всего отвечать на данный тип лечения.

## Предиктивная значимость PD-1/PD-L1 при раке желудка

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению экспрессии PD-1/PD-L1 при раке желудка, ее влияние на прогноз заболевания остается предметом споров. Так, C. Böger и соавт. исследовали экспрессию PD-1 и PD-L1 в корте пациентов европеоидной расы, состоящей из 465 случаев рака желудка и 15 пациентов с метастазами в печени. Исследование проводили при помощи иммуногистохимического метода с использованием кроличьих моноклональных антител против PD-L1 (клон EIL3N, Cell Signaling) и мышинных моноклональных антител против PD-1 (клон MRQ-22, Cell Marque). Пациенты не получали химио- и/или лучевую терапию перед хирургическим вмешательством. Экспрессия PD-L1 обнаружена как в самих опухолевых клетках, так и в клетках ее стромы. Для опухолевых клеток экспрессия составила 60% в метастазах и 30,1% – в клетках первичных опухолей рака желудка. Иммунные клетки стромы экспрессировали PD-L1 в 88,4% первичных опухолей и в 73,3% метастазов. Экспрессия PD-1 обнаружена в лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль, в 53,8% первичных опухолей рака желудка и в 73,3% метастазов в печени. Следует отметить, что экспрессия PD-L1 значительно более распространена у мужчин с папиллярным неклассифицированным HER2/neu+ EBV+ раком проксимального отдела желудка с мутацией PIK3CA и повышенным уровнем микросателлитной нестабильности (MSI). В целом C. Böger и соавт. пришли к выводу, что высокая экспрессия PD-L1/PD-1 достоверно связана с лучшей общей выживаемостью.

Чанг Виктор Луисович – ст. преподаватель каф. анатомии и оперативной хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина». E-mail: ken\_baxter@mail.ru

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по КЭР ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

Кушлинский Николай Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: biochimia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3898-4127

Victor L. Chang – Senior Lecturer, Derzhavin Tambov State University. E-mail: ken\_baxter@mail.ru

Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (of Law), Prof., Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN code: 3576-3592; Author ID: 632250

Nikolai E. Kushlinskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: biochimia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3898-4127

мостью (ОВ) пациентов, а PD-L1 оказался независимым прогностическим фактором выживаемости [23].

О PD-L1 как о маркере благоприятного прогноза упоминали и J. Yang и соавт. при исследовании 72 образцов аденокарциномы желудка IV стадии. Высокую экспрессию PD-L1 наблюдали у 58,3% пациентов, которая ассоциировалась с лучшим прогнозом выживаемости без прогрессирования (ВБП). Важно отметить, что J. Yang и соавт. оценивали экспрессию до и после ХТ 1-й линии препаратами на основе платины; уровень PD-L1 определялся как отношение экспрессии до ХТ к экспрессии после ХТ [24].

О положительной прогностической роли экспрессии PD-L1 иммунными клетками стромы аденокарциномы желудка сообщали J. Cho и соавт., которые провели исследование у 78 пациентов с различными стадиями заболевания. Анализ проводили при помощи иммуногистохимии; опухоль считалась положительной на PD-L1, если имелись гистологические доказательства цитоплазматического и/или мембранного окрашивания. Экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками обнаружена в 9% образцов, и в 60,3% образцов экспрессия PD-L1 обнаружена в иммунных клетках опухолевого микроокружения. Авторы сделали вывод о том, что высокий уровень экспрессии PD-L1 в строме опухоли связан с лучшим прогнозом ОВ [25].

Напротив, H. Chang и соавт. на когорте из 464 случаев рака желудка показали, что высокая экспрессия PD-L1 совместно с высоким уровнем CD8+ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом. Более того, показано, что экспрессия PD-L1 и PD-1 значительно коррелировала с такими неблагоприятными прогностическими факторами, как более высокая стадия, диффузный тип опухоли по гистологической классификации и лимфатическая инвазия. Исследование проводили при помощи иммуногистохимии с антителами против PD-L1 (полноклональное, Abcam), PD-1 (клон NAT105, Abcam) и против CD8 (клон 4B11, Leica Microsystems) [26]. Аналогичные результаты для пациентов со II/III стадией аденокарциномы желудка получены T. Tamura и соавт. в 2015 г. В своей работе авторы исследовали экспрессию PD-L1 и PD-1 в первичных опухолях у 431 пациента с помощью иммуногистохимии. Высокая экспрессия PD-L1 наблюдалась в 29,6% случаев и значимо связана с худшим прогнозом ОВ для рака II/III стадии [27].

L. Zhang и соавт. также выявили значимую корреляцию между высокой экспрессией PD-L1 и худшим прогнозом ОВ для пациентов с аденокарциномой желудка II/III стадии. В исследуемой когорте из 132 случаев рака желудка экспрессию PD-L1 наблюдали в 50,8%. PD-L1-положительные образцы определены как образцы, в которых отмечено окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток. Для интенсивности окрашивания PD-L1 использованы 4 градации: отсутствие окрашивания (0), слабое окрашивание (1+), умеренное окрашивание (2+) и интенсивное окрашивание (3+). Опухоли без окрашивания и слабого окрашивания классифицированы как отрицательные, тогда как опухоли с умеренным или интенсивным окрашиванием классифицированы как положительные; анализ проводили два независимых патолога [28].

E. Thompson и соавт. продемонстрировали значимую корреляцию повышенной экспрессии PD-L1 с худшим прогнозом по ОВ и ВБП. В когорте из 34 пациентов с локализованной аденокарциномой желудка положительную окраску наблюдали в опухолевых клетках в 12% образцов и в клетках стромы в 44% случаев. Анализ проводили при помощи иммуногистохимии, и образцы, где экспрессия PD-L1 наблюдалась в  $\geq 5\%$  опухолевых клеток, считались положительными. Экспрессию PD-L1 в стромальных иммунных клетках оценивали отдельно, и любой образец, в котором экспрессия отмечена в  $\geq 1\%$  клеток, считался положительным [29].

A. Kawazoe и соавт. не выявили прогностической значимости PD-L1, исследуя когорту из 487 случаев рака желудка иммуногистохимическим методом. Однако авторы показали, что высокая экспрессия PD-L1 связана с высокой плотностью CD3+, CD8+, FOXP3+ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, дефицитом системы репарации MMR и инфицированностью вирусом Эпштейна–Барр [30].

Прогностическое значение лиганда программируемой смерти 1 (PD-L1) при раке желудка все-таки остается спорным. Чтобы прояснить ситуацию, M. Zhang и соавт. провели метаанализ 10 исследований, выявленных в базах данных PubMed, EMBASE и др. В этот метаанализ включен в общей сложности 1901 пациент в 10 исследованиях, и оказалось, что экспрессия PD-L1 связана с более коротким общим показателем ОВ (отношение рисков – ОР 1,64;  $p=0,01$ ). Объединенные отношения шансов (ОШ) показали, что экспрессия PD-L1 связана с размером опухоли (ОШ 1,87;  $p=0,002$ ) и регионарным метастазированием (ОШ 2,17;  $p=0,04$ ). Однако PD-L1 не коррелировал с полом, возрастом, локализацией рака и его дифференцировкой, глубиной инвазии и стадией опухолевого процесса. Этот метаанализ показал, что экспрессия PD-L1 является ценным предиктором прогноза больных раком желудка. Экспрессия PD-L1 может быть использована для идентификации подгруппы пациентов, которым потенциально может помочь таргетная терапия против PD-1 или PD-L1 [31].

Несмотря на то, что экспрессия лиганда 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-L1) наблюдается во многих злокачественных опухолях и связана с плохим прогнозом, взаимосвязь между уровнями экспрессии PD-L1 и прогнозом при раке желудка продолжает оставаться спорной. В связи с этим L. Gu и соавт. на основании 15 подходящих исследований пытались использовать метаанализ для изучения взаимосвязи между экспрессией PD-L1 в опухоли и прогнозом у больных раком желудка. Исследователи провели поиск статей, опубликованных с июня 2003 по февраль 2017 г. в различных базах данных (PubMed, EBSCO, Web of Science и др.). В качестве исходной информации извлечены следующие данные: авторы, год публикации, страна, в которой проводилось исследование, дизайн исследования, размер выборки, время наблюдения, исходные характеристики исследуемой популяции, патологические данные, ОВ. Для метаанализа отобрана когорта из 3291 пациента на основании определенных критериев включения и исключения. Анализ показал, что уровни экспрессии PD-L1 связаны с ОВ у больных раком желудка (ОР 1,46;  $p=0,01$ ). В дополнение к сказанному анализ подгрупп показал, что клетки опухолей больных раком желудка с более глубокой инфильтрацией опухоли, наличием метастазов в лимфоузлах и венозной инвазией, положительной инфекцией вируса Эпштейна–Барр (EBV+) и MSI с большей вероятностью экспрессируют PD-L1. Результаты этого метаанализа предполагают, что больные раком желудка, в частности, EBV+ и MSI, могут быть главными кандидатами на терапию, направленную на PD-1 [32].

E. Thompson и соавт. в иммуногистохимическом исследовании изучали экспрессию PD-L1, инфильтрацию опухоли CD8+ Т-клетками и их взаимосвязь с выживаемостью пациентов на примере 34 образцов аденокарциномы желудка. Авторы показали, что высокая плотность стромальных CD8+ Т-лимфоцитов и высокая экспрессия PD-L1 в опухоли связаны с худшей ОВ и ВБП. Более того, этот результат предполагает, что важна не только плотность инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ТЛ), но и баланс между провоспалительной и иммуносупрессивной составляющей опухолевой стромы [33]. M. Pereira и соавт. в своем исследовании на 287 случаях рака желудка не выявили прогностической значимости экспрессии PD-L1 [34].

L. Wang и соавт. в исследовании 550 случаев рака желудка всех стадий у больных монголоидной расы заключили, что для пациентов с HER2- раком, характеризующимся наличием MSI, экспрессия PD-L1 не связана с прогнозом заболевания. Уровень экспрессии PD-L1 оценивали иммуногистохимически, и образцы с окрашиванием более 1% опухолевых клеток считали положительными, PD-L1-положительными оказались 37,3% образцов [35]. Аналогичные данные получили J. Koh и соавт. (2017 г.) для пациентов с II/III стадией рака желудка: PD-L1-положительны 25% образцов, однако прогностической значимости не обнаружено. Авторы указали на то, что экспрессия PD-L1 может стать прогностически значимой при мультиплексном анализе в сочетании с другими компонентами стромы опухоли. Пороговое значение, при котором окраску считали положительной, – 5% окрашенных опухолевых клеток [36].



Молекулярная классификация рака желудка выделяет 4 генотипа данных опухолей: хромосомно нестабильный (50% всех случаев), геномно стабильный (20%) с мутациями в молекулах подвижности и адгезии, опухоли с MSI (22%) и EBV+ неоплазии (8%) [37]. Наиболее распространенная подгруппа с хромосомной нестабильностью характеризуется мутацией TP53 и нарушением RAS-сигнального пути. Результаты многих работ указывают на то, что экспрессия PD-L1 в случаях рака желудка ассоциирована с вирусом Эпштейна-Барр и MSI. Так, S. Derks и соавт. проанализировали 13 образцов EBV+ и 11 образцов EBV- аденокарцином желудка при помощи иммуногистохимии. В результате исследования авторы выявили, что экспрессия PD-L1 отмечена в EBV+, но не в EBV- аденокарциномах желудка, как в опухолевых клетках (50% случаев), так и в иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль (94%). Среди EBV- образцов экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках наблюдали только в случаях с MSI [38]. С. Ма и соавт. провели иммуногистохимический анализ 44 образцов рака желудка: 7 EBV+, 16 MSI и 21 EBV- со стабильным уровнем MSI (EBV-/MSS). Положительным результатом окрашивания считали окрашивание опухолевых клеток либо опухолевых иммунных инфильтратов. Результаты показали, что уровень экспрессии PD-L1 значительно выше в случаях EBV+ или MSI в сравнении с EBV-/MSS: 100, 87 и 52% соответственно. Также отмечен более высокий уровень CD8+ Т-клеток на инвазивном крае опухоли в случаях PD-L1+/EBV+ и PD-L1+/MSI в сравнении с PD-L1+/EBV-/MSS ( $p < 0,001$ ). Интересно, что уровень экспрессии PD-L1 не связан с глубиной инвазии или регионарными метастазами ( $p = 0,534$  и  $0,288$  соответственно), а многофакторный анализ показал, что MSI, в отличие от PD-L1, – независимый фактор безрецидивной выживаемости ( $p = 0,043$  и  $0,548$  соответственно) [39]. Упомянутый ранее метаанализ L. Gu и соавт. в отношении подгрупп показал, что больные раком желудка с более глубокой инфильтрацией опухоли, метастазами в лимфоузлах, венозной инвазией, EBV+, MSI с большей вероятностью экспрессируют PD-L1. Более того, результаты метаанализа позволяют предположить, что пациенты с EBV+ и MSI подтипами рака желудка могут быть главными кандидатами на иммунотерапию, направленную на PD-L1/PD-1 [32].

Микроокружение опухолей, состоящее из привлеченных иммунных клеток хозяина, в особенности инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), в настоящее время становится прогностическим фактором для многих солидных опухолей [40]. В нескольких работах оценивали корреляцию между внутриопухолевыми иммунными клетками и прогнозом рака желудка. Так, H. Lee и соавт. провели масштабное иммуногистохимическое исследование 220 случаев карцином желудка и заключили, что высокая плотность TIL CD3+, CD8+ и Т-клеток памяти связана с лучшим прогнозом выживаемости, более того, эти факторы оказались независимыми предикторами метастазов в лимфоузлах [41]. K. Wakatsuki и соавт. оценили инфильтрацию Т-клеток памяти (CD45RO+) в ткани рака желудка при помощи иммуногистохимии и многофакторного анализа и пришли к выводу, что количество CD45RO+ клеток – независимый прогностический фактор при распространенном раке желудка. Пациенты с большим количеством CD45RO+ клеток имели лучший прогноз по показателям общей и безрецидивной выживаемости после операции, более того, отмечено, что количество CD45RO+ клеток положительно коррелировало с локальной экспрессией провоспалительного цитокина интерферона  $\gamma$  [42].

Таким образом, современные данные, касающиеся экспрессии PD-1 и PD-L1 при раке желудка в контексте клинической и прогностической значимости, неоднозначны, и во многих случаях прогностическая роль экспрессии PD-L1 в эффективности иммунотерапии плохо определена. Это может быть обусловлено многими факторами, например, национальными особенностями изучаемой популяции, различными стадиями заболевания и предшествующим лечением. Также необходимо подчеркнуть проблемы использования во всех исследованиях различных клонов антител и отсутствие стандартизованного метода оценки окраски и порогового значения для верификации положительных образцов, которые колеблются в широких пределах от 1–50%.

## Использование ингибиторов PD-1/PD-L1 в клинической практике

Несмотря на то, что успех применения ингибиторов PD-1/PD-L1 в клинической практике доказан для многих форм онкологических заболеваний, целесообразность применения данных видов препаратов для случаев рака желудка еще не определена. Анти-PD-1-терапия для больных раком желудка одобрена в Японии после публикации результатов успешного рандомизированного исследования III фазы Asian ATTRACTION 02, в котором сравнивали ниволумаб (анти-PD-1) с плацебо у пациентов с неизлечимым распространенным раком желудка, получавших предварительное лечение 2 или более линиями ХТ [43]. ОВ в группе ниволумаба составила 5,3 мес против 4,1 мес в контрольной группе (ОР 0,63;  $p = 0,0001$ ). Клиническое испытание KEYNOTE-059 (когорты 1; II фаза) исследовало применение пембролизумаба (анти-PD-1) в качестве 2-й и более поздней линии терапии для пациентов PD-L1+ (148 случаев) и PD-L1- (109 случаев). Анализ показал 16% частоту объективных ответов (ЧОО) для пациентов PD-L1+ и 6% – для PD-L1-. Медиана ВБП составила 2 мес для обеих групп (95% доверительный интервал), а медиана ОВ – 5,8 и 4,6 мес для PD-L1+ и PD-L1- соответственно [44]. Когорта 2-го клинического испытания состояла из 16 PD-L1+ и 8 PD-L1- пациентов, где исследовали эффективность применения пембролизумаба в сочетании с препаратами капецитабина и цисплатином в качестве терапии 1-й линии, ЧОО составила 69% для PD-L1+ и 38% для PD-L1-. Медианы выживаемости по подгруппам не приведены, однако для всей когорты ВБП составила 6,6 мес, а ОВ – 13,8 мес [45]. KEYNOTE-059 III фаза содержала и 3-ю когорту, без разделения на PD-L1+/-, у которых исследовали пембролизумаб в качестве препарата 1-й линии. ЧОО составила 26%, ВБП и ОВ – 3,3 и 20,7 мес соответственно [46]. Клиническое исследование пембролизумаба против паклитаксела в качестве терапии 2-й и более поздних линий для больных раком желудка продемонстрировало ЧОО в случае применения пембролизумаба 16%, а паклитаксела – 14%. Медиана ОВ составила 9,1 и 8,3 мес для пембролизумаба и паклитаксела соответственно, а ВБП – 1,5 и 4,1 мес [47]. Однако результаты исследований среди пациентов монголоидной расы нельзя экстраполировать на пациентов в западных странах ввиду значимых различий в эпидемиологии, этиологии, прогнозе и эффективности лечения [48]. Клиническое исследование CheckMate032 (I/II фаза) проводили у пациентов западных стран. В рамках исследования оценивали терапию ниволумабом с добавлением ипилимумаба или без него (анти-CTLA-4) в качестве 1-й или более поздней линии терапии у больных с солидными опухолями желудка. Исследование проводили на 3 когортах: пациенты, получавшие 3 мг/кг массы тела ниволумаб (когорты N3); пациенты, получавшие 3 мг/кг ниволумаб + 3 мг/кг ипилимумаб (когорты N3+I3); пациенты, получавшие 3 мг/кг ниволумаб + 1 мг/кг ипилимумаб (когорты N3+I1). Для N3 когорты ЧОО составила 12%, для N3+I3 – 24%, для N3+I1 – 8%. Медианы ВБП составили: 1,4 мес для N3 и N3+I3, 1,6 мес – для N3+I1. При этом медиана ОВ составила 6,2 мес для когорты N3, 6,9 мес – для когорты N3+I3 и 4,8 мес – для когорты N3+I1.

## Растворимые формы PD-1/PD-L1 при раке желудка

Известно, что стимулирующие молекулы иммунорегуляции часто экспрессируются в 2 формах: мембраносвязанной и растворимой. Не являются исключением PD-1 и PD-L1. Растворимая форма рецептора PD-1 (sPD-1) образуется путем трансляции альтернативно сплайсированной матричной РНК [49]. О происхождении растворимой формы лиганда PD-L1 (sPD-L1) в настоящее время нет единого мнения. Существуют данные, свидетельствующие об образовании sPD-L1 путем протеолитического расщепления мембраносвязанной формы белка, однако остается открытым вопрос о том, происходит ли это расщепление случайным образом или контролируется уникальным механизмом [50, 51]. Перспективным направлением исследований служит гипотеза о том, что sPD-1 может блокировать ингибирование Т-клеточного иммунного ответа, вызванное связью PD-1 с PD-L1/PD-L2. Дело в том, что sPD-1 способен связываться с мембранными формами

PD-L1/PD-L2 (mPD-L1/mPD-L2), тем самым конкурируя с образованием ингибирующей связи [51]. Более того, sPD-1 может быть более перспективным методом терапии, чем моноклональные антитела, блокирующие путь PD-1/PD-L1, ввиду того, что sPD-1 может подавлять все 3 комбинации (с PD-L1, PD-L2 и CD80), для его терапевтического эффекта необходим устойчивый, но более низкий уровень содержания в плазме крови [52, 53]. Связывание sPD-L1 с mPD-1 остается спорным, однако очевидно, что растворимые формы sPD-1, sPD-L1 способны активировать свойства соответствующих им мембранных белков [54].

В одном исследовании проведен метаанализ для оценки прогностической значимости sPD-L1 у 1102 онкологических больных с различными опухолями, в том числе и раком желудка [55]. Поиск исследований проводили в базах данных, включая PubMed, Web of Science, ScienceDirect и Wiley Online Library. Комбинированный анализ показал, что более высокий уровень sPD-L1 связан с худшей ОБ (ОР 1,60). Кроме того, статистическая значимость также наблюдалась при анализе подгрупп, стратифицированных по типу опухоли (гематологические новообразования или негематологические новообразования), размеру выборки (более или менее 100), пороговому значению sPD-L1 (более или менее 6,51 нг/мл) и этнической принадлежности. Метаанализ показал, что изменения циркулирующего sPD-L1 могут служить полезным биомаркером для прогноза злокачественной опухоли, а более высокий уровень sPD-L1 также может быть связан с плохим прогнозом у онкологических пациентов.

Е.С. Герштейн и соавт. опубликовали результаты иммуноферментного исследования содержания sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови до начала лечения 100 больных раком желудка в различных стадиях заболевания в возрасте от 25 до 81 года. В группу контроля включили 60 практически здоровых доноров в возрасте от 18 до 68 лет. Результаты анализа не выявили статистически значимых различий в уровне sPD-L1 у больных в сравнении с контрольной группой, однако уровень sPD-1 значимо ниже у больных раком желудка ( $p < 0,0001$ ). Несмотря на это, ROC-анализ показал, что уровень экспрессии sPD-1 в плазме крови нельзя использовать в качестве диагностического маркера рака желудка (чувствительность – 77%, специфичность – 63,3%). Также авторами выявлена статистически значимая положительная корреляция между показателями sPD-1 и sPD-L1 ( $R = 0,38$ ;  $p = 0,003$ ) в группе контроля и обратная значимая корреляция – у больных раком желудка ( $R = -0,26$ ;  $p = 0,009$ ). Авторы обнаружили статистически значимую корреляционную связь уровня sPD-L1 со стадией заболевания: уровень лиганда в плазме крови увеличился вместе со стадией заболевания ( $R = 0,50$ ;  $p = 0,000011$ ). При анализе взаимосвязи уровней маркеров с показателями распространенности рака желудка по системе TNM выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь уровня sPD-L1 в плазме крови с индексами T (глубина инвазии опухоли) и N (количество пораженных лимфоузлов):  $R = 0,33$ ;  $p = 0,00093$  и  $R = 0,27$ ;  $p = 0,0099$  соответственно. Кроме того, авторы показали, что уровень sPD-L1 статистически значимо увеличен при низкодифференцированной аденокарциноме и перстневидноклеточном раке по сравнению с высокодифференцированной аденокарциномой ( $p = 0,02$  и  $0,004$  соответственно); при перстневидноклеточном раке он также выше, чем при умеренно дифференцированной аденокарциноме ( $p = 0,043$ ) и недифференцированном раке ( $p = 0,049$ ). Уровень sPD-1 не зависел от стадии и показателей распространенности рака желудка по системе TNM и гистологического строения опухоли. В целом авторы показали, что sPD-L1, но не sPD-1, повышен в плазме крови больных раком желудка с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками заболевания и является потенциально значимым фактором прогноза у этих пациентов, а возможно, и показателем эффективности анти-PD-1/PD-L1-терапии [56].

В исследовании N. Takahashi и соавт. проведен иммуноферментный анализ уровня sPD-L1 в сыворотке крови 75 больных с метастатическим раком желудка, которые получали 1-ю линию ХТ фторпиримидин и платину, а HER2-положительным пациентам добавлен трастузумаб. Авторы выявили диапазон колебания маркера в пределах 0,156–3,214 нг/мл

(средний уровень 0,704 нг/мл), и средний его уровень выше у пациентов с высоким показателем лейкоцитов. Кроме того, многофакторный анализ показал, что значения sPD-L1 выше порогового уровня (медианы маркера) связаны с худшей ОБ по сравнению с низкими уровнями sPD-L1 (ОР 2,218;  $p = 0,019$ ). Независимо от статуса HER2, ОБ больных раком желудка имела тенденцию к снижению у пациентов с высоким уровнем sPD-L1 в сыворотке крови. Не выявлено статистически значимой связи между концентрацией sPD-L1 и показателями выживаемости больных метастатическим раком желудка без прогрессирования при 1-й линии лекарственной терапии [57].

Z. Zheng и соавт. анализировали данные иммуноферментного анализа плазмы крови, полученные от 80 больных раком желудка в сравнении с 40 образцами от здоровых доноров. Обнаружено, что уровень sPD-L1 в целом выше у пациентов по сравнению со здоровыми донорами, экспрессия sPD-L1 достоверно коррелировала с дифференцировкой и метастазированием рака желудка в лимфатические узлы ( $p = 0,026$  и  $0,041$ ). Более того, обнаружено, что высокая экспрессия sPD-L1 ассоциировалась с лучшим прогнозом для пациентов с аденокарциномой желудка ( $p = 0,028$ ) [58].

Большой интерес представляют одновременные исследования экспрессии PD-L1 в первичной опухоли и растворимой формы лиганда sPD-L1 в сыворотке крови. Т. Shigemori и соавт. провели сравнительный анализ уровней экспрессии PD-L1 в опухоли и иммуноферментный анализ концентрации растворимой формы маркера в сыворотке крови у 180 больных раком желудка. Авторы обнаружили гиперэкспрессию PD-L1 в тканях рака желудка по сравнению с нормальной слизистой оболочкой. Экспрессия PD-L1 в тканях опухоли статистически значимо выше с поздней стадией Т, наличием лимфососудистой инвазии, метастазов в лимфатических узлах и перитонеальных метастазах. Кроме того, повышенная экспрессия PD-L1 в опухоли статистически значимо связана с плохим прогнозом ОБ и ВБП. Также авторы выявили статистически значимо высокий уровень сывороточного sPD-L1 у больных раком желудка, чем у здоровых добровольцев. Несмотря на то, что sPD-L1 не коррелировал с какими-либо клинико-патологическими факторами, пациенты с высоким уровнем sPD-L1 в сыворотке показали худшие ОБ и ВБП, чем пациенты с низкими показателями маркера. Многофакторный анализ выявил, что повышенные уровни экспрессии PD-L1 в опухоли и sPD-L1 в сыворотке крови больных раком желудка – независимые прогностические факторы плохой ОБ: тканевый PD-L1 (ОР 4,28;  $p = 0,0094$ ); сывороточный sPD-L1 (ОР 11,2;  $p = 0,0001$ ) и плохой безрецидивной выживаемости: тканевой PD-L1 (ОР 6,96;  $p = 0,0002$ ); sPD-L1 (ОР 8,7;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, показано, что количество инфильтрированных CD8 и FoxP3 положительных Т-клеток значительно повышено у больных раком желудка с высокой тканевой экспрессией PD-L1 [59]. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о неоднозначности прогностической значимости содержания растворимых форм PD-1/PD-L1 у онкологических пациентов.

## Заключение

На основании представленных данных можно утверждать, что, несмотря на имеющиеся научные результаты о пользе блокирования связи PD-L1/PD-1 при аденокарциноме желудка, необходимы дополнительные клинические данные для адекватного выбора терапевтической стратегии в пользу ингибиторов контрольных точек. Также необходимо совершенствовать методику отбора пациентов, подходящих для иммунотерапии, на основании молекулярной классификации опухолей данной этиологии и совокупности экспрессии потенциальных предиктивных маркеров. Помимо этого, дополнительным перспективным направлением терапии может оказаться комбинирование различных иммунотерапевтических препаратов друг с другом или с другими таргетными или ХТ-агентами.

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

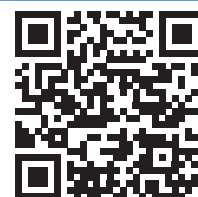
**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Richman DM, Tirumani SH, Hornick JL, et al. Beyond gastric adenocarcinoma: Multimodality assessment of common and uncommon gastric neoplasms. *Abdom Radiol* 2017; 42: 124–40.
- Strand MS, Lockhart AC, Fields RC. Genetics of gastric cancer. *Surgical Clinics* 2017; 97 (2): 345–70.
- Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований. Успехи молекулярной онкологии. 2017; 4 (2): 8–25 [Zaridze DG, Maksimovich DM. Profilaktika zlokachestvennykh novoobrazovaniy. Uspekhi molekuliarnoi onkologii. 2017; 4 (2): 8–25 (in Russian)].
- Poorolajal J, et al. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health* 2020; 42.
- Кушлинский Н.Е., Немцова М.В. Молекулярные механизмы опухолевого роста. Мед. новости. 2014; 9: 29–37 [Kushlinskiy NE, Nemtsova MV. Molekuliarnye mekhanizmy opukholovogo rosta. Med. novosti. 2014; 9: 29–37 (in Russian)].
- Jang BG, Kim WH. Molecular pathology of gastric carcinoma. *Pathobiology* 2011; 78 (6): 302–10.
- Zhao C, Bu X. Promoter methylation of tumor-related genes in gastric carcinogenesis. *Histol Histopathol* 2012; 27 (10): 1271–82.
- Kang GH, Lee S, Kim WH, et al. Epstein-Barr virus-positive gastric carcinoma demonstrates frequent aberrant methylation of multiple genes and constitutes CpG island methylator phenotype-positive gastric carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160 (3): 787–94.
- Ahn HJ, Lee DS. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7 (12): 455–65.
- Исаев Ш.Г., Поздеев О.К. Роль Helicobacter pylori в патогенезе злокачественных трансформаций эпителия слизистой оболочки желудка. Казан. мед. журн. 2003; 6: 437–43 [Isaev ShG, Pozdeev OK. Rol' Helicobacter pylori v patogeneze zlokachestvennykh transformatsii epiteliya slizistoi obolochki zheludka. Kazan. med. zhurn. 2003; 6: 437–43 (in Russian)].
- Тарасенко Л.А., Шиманец С.В., Дударев В.С., и др. Хронический Helicobacter pylori ассоциированный гастрит и его роль в развитии рака желудка. Вестн. Смоленской государственной медицинской академии. 2015; 1: 80–6 [Tarasenko LA, Shimanets SV, Dudarev VS, et al. Khronicheskiy Helicobacter pylori assotsirovannyi gastrit i ego rol' v razvitiy raka zheludka. Vestn. Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2015; 1: 80–6 (in Russian)].
- Dong CX. Promoter methylation of p16 associated with Helicobacter pylori infection in precancerous gastric lesions: a population-based study. *Int J Cancer* 2009; 124 (2): 434–39.
- Palaia I, et al. Immunotherapy For Ovarian Cancer: Recent Advances And Combination Therapeutic Approaches. *Oncotargets Ther* 2020; 13: 6109.
- Shigemori T, Toiyama Y, Okugawa Y, et al. Soluble PD-L1 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.
- Ando K, 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): 5195–201.
- Choi YY, et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. *Ann Surg* 2019; 270 (2): 309–16.
- Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей под ред. В.М. Моисеенко. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019; 9 (3s2) [Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoy onkologii. Lekarnostvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei pod red. V.M. Moiseenko. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2019; 9 (3s2) (in Russian)].
- Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682–7.
- Deng R, Cassidy K, Li X, et al. B7H1/CD80 interaction augments PD-1-dependent T cell apoptosis and ameliorates graft-versus-host disease. *J Immunol* 2015; 194: 560–74.
- Goldberg MV, Maris CH, Hipkiss EL, et al. Role of PD-1 and its ligand, B7-H1, in early fate decisions of CD8 T cells. *Blood* 2007; 110: 186–92.
- Martin-Orozco N, Wang YH, Yagita H, Dong C. Cutting Edge: programmed death (PD) ligand-1/PD-1 interaction is required for CD8+ T cell tolerance to tissue antigens. *J Immunol* 2006; 177: 8291–5.
- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018; 359: 1350–5.
- Böger C, Behrens HM, Mathiak M, et al. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget* 2016; 7 (17): 24269–83.
- Yang JH, Kim H, Roh SY, et al. Discordancy and changes in the pattern of programmed death ligand 1 expression before and after platinum-based chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019; 22 (1): 147–54.
- Cho J, Lee J, Bang H, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression predicts survival in patients with gastric carcinoma with microsatellite instability. *Oncotarget* 2017; 8: 13320–8.
- Chang H, Jung WY, Kang Y, et al. Programmed death-ligand 1 expression in gastric adenocarcinoma is a poor prognostic factor in a high CD8+ tumor infiltrating lymphocytes group. *Oncotarget* 2016; 7 (49): 80426–34.
- Tamura T, Ohira M, Tanaka H, et al. Programmed Death-1 Ligand-1 (PDL1) Expression Is Associated with the Prognosis of Patients with Stage II/III Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2015; 35 (10): 5369–76.
- Zhang L, Qiu M, Jin Y, et al. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression on gastric cancer and its relationship with clinicopathologic factors. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 11084–91.
- Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut* 2017; 66 (5): 794–801. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310839
- Kawazoe A, Kuwata T, Kuboki Y, et al. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein-Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients. *Gastric Cancer* 2017; 20 (3): 407–15. DOI: 10.1007/s10120-016-0631-3
- Zhang M, Dong Y, Liu H, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: a meta-analysis of 10 studies with 1,901 patients. *Sci Rep* 2016; 6: 37933.
- Gu L, Chen M, Guo D, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12 (8): e0182692.
- Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut* 2017; 66: 794–801.
- Pereira MA, Ramos MFKP, Faraj SF, et al. Clinicopathological and prognostic features of Epstein-Barr virus infection, microsatellite instability, and PD-L1 expression in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2018; 117 (5): 829–39.
- Wang L, Zhang Q, Ni S, et al. Programmed death-ligand 1 expression in gastric cancer: correlation with mismatch repair deficiency and HER2-negative status. *Cancer Med* 2018; 7 (6): 2612–20.
- Koh J, Ock CY, Kim JW, et al. Clinicopathologic implications of immune classification by PD-L1 expression and CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes in stage II and III gastric cancer patients. *Oncotarget* 2017; 8 (16): 26356–67.
- Thompson ED, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202–9.
- Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. *Oncotarget* 2016; 7 (22): 32925–32.
- Ma C, Patel K, Singhi AD, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression Is Common in Gastric Cancer Associated With Epstein-Barr Virus or Microsatellite Instability. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (11): 1496–506.
- Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 298–306.
- Lee HE, Chae SW, Lee YJ, et al. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 1704–11.
- Wakatsuki K, Sho M, Yamato I, et al. Clinical impact of tumor-infiltrating CD45RO+ memory T cells on human gastric cancer. *Oncol Rep* 2013; 29: 1756–62.
- Kang Y-K, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5
- Muro K, Fuchs CS, Jang RW-J, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Pembrolizumab (Pembro) monotherapy in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer in patients (Pts) with PD-L1+ tumors – Asian subgroup analysis. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl. 4): 723.
- Bang Y-J, Muro K, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 2: Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017; 36 (Suppl. 4): 4012.
- Catenacci VD, Wainberg Z, Fuchs SC, et al. KEYNOTE-059 cohort 3: safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy for first-line treatment of patients (pts) with PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2017.
- Fuchs CS, Ozguroglu M, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab (pembro) vs paclitaxel (PTX) for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: phase 3 KEYNOTE-061 trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 4062. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.4062
- Kim JW, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19 (1): 42–52.
- Nielsen C, Ohm-Laursen L, Barington T, et al. Alternative splice variants of the human PD-1 gene. *Cell Immunol* 2005; 235 (2): 109–16. DOI: 10.1016/j.cellimm.2005.07.007; PMID: 16171790
- Dai S, et al. The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases. *Cell Immunol* 2014; 290 (1): 72–9.
- Chen Y, Wang Q, Shi B, et al. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1+ cell lines. *Cytokine* 2011; 56 (2): 231–8. DOI: 10.1016/j.cyt.2011.06.004; PMID: 21733718
- Geng H, Zhang GM, Xiao H, et al. HSP70 vaccine in combination with gene therapy with plasmid DNA encoding sPD-1 overcomes immune resistance and suppresses the progression of pulmonary metastatic melanoma. *Int J Cancer* 2006; 118 (11): 2657–64. DOI: 10.1002/ijc.21795; PMID: 16425224
- Song MY, Park SH, Nam HJ, et al. Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8(+) T-cell responses by soluble PD-1. *J Immunother* 2011; 34 (3): 297–306. DOI: 10.1097/JCI.0b013e318210ed0e; PMID: 21389868
- Wan B, Nie H, Liu A, et al. Aberrant regulation of synovial T cell activation by soluble costimulatory molecules in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2006; 177 (12): 8844–50. DOI: 10.4049/jimmunol.177.12.8844; PMID: 17142787
- Ding Y, Sun C, Li J, et al. 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.
- Герштейн Е.С., Озерубов Н.А., Чанг В.Л., и др. Растворимые формы PD-1 и PD-L1 в плазме крови больных раком желудка и их связь с клиническими и морфологическими характеристиками заболевания. Клин. лаб. диагностика. 2020; 65 (6): 347–52 [Gershtein ES, Ozerubov NA, Chang VL, et al. Rastvorimyye formy PD-1 i PD-L1 v plazme krovi bolnykh rakom zheludka i ikh svyaz' s klinicheskimi i morfologicheskimi kharakteristikami zabolevaniya. Klin. lab. diagnostika. 2020; 65 (6): 347–52 (in Russian)].
- Takahashi N, Iwasa S, Sasaki Y, 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.
- Zheng Z, et al. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chinese Journal of Cancer Research* 2014; 26 (1): 104.
- Shigemori T, Toiyama Y, Okugawa Y, et al. Soluble PD-L1 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.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU