

# CTLA-4, PD-1/PD-L1 НЕГАТИВНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

**З.Г. Кадагидзе<sup>1</sup>, А.И. Черткова<sup>1</sup>, Т.Н. Заботина<sup>1</sup>,  
М.М. Хуламханова<sup>2</sup>, Н.Е. Кушлинский<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Провести систематический анализ сведений, имеющихся в литературе, о роли негативных регуляторов Т-клеточного иммунитета (контрольные точки иммунитета (*immune checkpoints*), таких как ингибиторные рецепторы CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) и PD-1 (*programmed death receptor-1*), в предотвращении иммунной атаки на опухоль.

**Материалы и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, опубликованных в PubMed по данной теме за последние 10 лет.

**Результаты.** Предпринятые в последние два десятилетия интенсивные исследования механизмов «ускользания» опухоли от иммунологического надзора установили, что негативные регуляторы Т-клеточного иммунитета — контрольные точки иммунитета (*immune checkpoints*), такие как ингибиторные рецепторы CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) и PD-1 (*programmed death receptor-1*), играют решающую роль в предотвращении иммунной атаки на опухоль. При опухолевом росте взаимодействие CTLA-4 и PD-1 с соответствующими лигандами ингибирует противоопухолевую активность эффекторных лимфоцитов и обеспечивает прогрессивный рост опухоли.

**Заключение.** Несмотря на представленные довольно успешные данные по иммунотерапии больных раком яичников (РЯ) блокаторами контрольных точек иммунитета, клиническая эффективность этих препаратов при данном варианте опухоли ниже, чем при других формах злокачественных новообразований. Полагают, что это связано с большой гетерогенностью клеток РЯ. В связи с этим рациональным является применение комбинированного подхода к иммунотерапии РЯ, а также сочетание ее со стандартными методами лечения, особенно с химиотерапией, которая, как оказалось, в ряде случаев проявляет иммуномодулирующий эффект.

**Ключевые слова:** рак яичников, контрольные точки иммунитета, CTLA-4, PD-1/PD-L1, блокаторы контрольных точек иммунитета.

## CTLA-4, PD-1/PD-L1 NEGATIVE REGULATORS OF T-CELL IMMUNITY IN THE THERAPY OF OVARIAN CANCER

**Z.G. Katagidze<sup>1</sup>, A.I. Tchertkova<sup>1</sup>, T.N. Zabolina<sup>1</sup>,  
M.M. Khulamkhanova<sup>2</sup>, N.E. Kushlinskiy<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Objective of the study** is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the role of negative regulators of T-cell immunity (*immune checkpoints*), such as inhibitory receptors CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) and PD-1 (*programmed cell death receptor-1*) in the prevention of immune response to attack tumors.

**Materials and Methods.** The review comprises the data of foreign and Russian scholarly articles published in PubMed on the subject over the past 10 years.

**Results.** Intensive research on the mechanisms of tumor escape from immunological surveillance undertaken over the past two decades, have revealed that negative regulators of T-cell immunity — *immune checkpoints*, such as inhibitory receptors CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) and PD-1 (*programmed cell death receptor-1*) play a decisive role in the prevention of immune response to attack tumors. In tumor growth the interaction between CTLA-4 and PD-1 with the corresponding ligands inhibits antitumor activity of effector lymphocytes and allows for progressive tumor growth.

**Conclusion.** *Despite the provided data on successful immunotherapy of patients with ovarian cancer with immune checkpoints blockers, clinical effectiveness of these preparations for this type of tumor is lower than for other types of malignant neoplasms. It is believed that it is related to high heterogeneity of ovarian cancer cells. In this regard, it is reasonable to use an integrated approach to immunotherapy of ovarian cancer, as well as its combination with standard treatment methods, particularly with chemotherapy, which, as it turned out, in certain cases exhibits immunomodulatory effect.*

**Keywords:** *ovarian cancer; immunity checkpoints, CTLA-4, PD-1/PD-L1, immunity checkpoints blockers.*

## **Введение**

T-клеточный иммунный ответ представляет собой последовательный многоступенчатый процесс, включающий: клональную селекцию антигенспецифических клеток, активацию и пролиферацию их во вторичных лимфоидных тканях, трафик в область расположения соответствующего антигена, осуществление прямой эффекторной функции и помощи (через цитокины и мембранные лиганды) различным эффекторным иммунным клеткам. Каждая из этих ступеней регулируется сбалансированным взаимодействием стимуляторных и ингибиторных сигналов, тонко настраивающих иммунный ответ. При этом ингибиторные лиганды и рецепторы, регулирующие эффекторную функцию T-клеток в тканях, как правило, гиперэкспрессированы на опухолевых клетках или на нетрансформированных клетках в опухолевом микроокружении [1].

Предпринятые в последние два десятилетия интенсивные исследования механизмов «ускользания» опухоли от иммунологического надзора установили, что негативные регуляторы T-клеточного иммунитета — immune checkpoints (контрольные точки иммунитета), такие как ингибиторные рецепторы CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) и PD-1 (programmed death receptor-1), играют решающую роль в предотвращении иммунной атаки на опухоль. В физиологических условиях ингибиторные рецепторы необходимы для предупреждения патологической гиперактивации иммунной системы и развития аутоиммунных и воспалительных нарушений. При опухолевом росте взаимодействие CTLA-4 и PD-1 с соответствующими лигандами ингибирует противоопухолевую активность эффекторных лимфоцитов. Доказанная способность иммунной системы разрушать опухолевые клетки и наличие у онкологических пациентов спонтанных опухолеспецифических T-клеток послужили основой для разработки способов преодоления или бло-

кады этих взаимодействий (immune checkpoints inhibition — ингибиторы контрольных точек иммунитета — ИКТИ). Использование моноклональных антител, воздействующих на контрольные точки иммунитета, приводит к активизации противоопухолевого иммунного ответа и является новым, наиболее перспективным направлением в современной иммунотерапии злокачественных новообразований [2, 3]. Основой для изучения противоопухолевой эффективности ИКТИ при раке яичников (РЯ) явилось установление его иммуногенности и наличие у пациентов иммунного ответа на опухоль. Решающее значение при этом имело обнаружение корреляции между наличием инфильтрирующих опухоль CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> T-клеток и увеличение продолжительности жизни больных [4].

## **CTLA-4 (CD152)**

Для оптимальной активации T-лимфоцитов помимо распознавания T-клеточным рецептором соответствующего антигена, презентированного в комплексе с молекулами МНС-I или МНС-II — «первый сигнал», необходимо также наличие сигналов с соответствующих костимуляторных рецепторов — «второй сигнал». Наиболее важной костимуляторной молекулой является молекула CD28, взаимодействие которой с соответствующими лигандами, экспрессированными на антигенпрезентирующих клетках (АПК) [B7.1 (CD80) или B7.2 (CD86)], обеспечивает мощный костимуляторный «второй сигнал». Ингибиторный рецептор CTLA-4 — белок, гомологичный CD28. В физиологических условиях CTLA-4 временно экспрессируется на поверхности активированных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> T-клеток через 24–48 ч после активации. Высокой постоянной экспрессией CTLA-4 и PD-1 характеризуются регуляторные T-клетки. В то же время хроническая антигенная стимуляция, часто наблюдающаяся при раке, приводит к устойчивой экспрессии коингибиторных

рецепторов на антигенспецифических лимфоцитах [3, 5]. CTLA-4 связывается с теми же лигандами (CD80 и CD86 на АПК), что и CD28, но с бóльшим (в 10–100 раз) аффинитетом, тем самым блокируя необходимый костимуляторный сигнал, что вызывает подавление активации наивных и Т-клеток памяти на ее ранних стадиях. Отсутствие «второго сигнала» приводит к развитию Т-клеточной анергии [2, 6, 7].

Одним из первых моноклональных антител, направленных против коингибиторных рецепторов Т-клеток, введенных в клиническую практику, является Ипилимумаб (анти-CTLA-4). Данный препарат разрешен в ряде стран для лечения больных генерализованной и метастатической меланомой и применяется как в виде монотерапии, так и в сочетании с химио-, радио- и вакцинотерапией, а также в комбинации с другими таргетными препаратами. Ипилимумаб блокирует связывание CTLA-4 с соответствующими лигандами, позволяя CD28 функционировать беспрепятственно, и обеспечивает усиление Т-клеточного иммунного ответа. Высокая постоянная экспрессия CTLA-4, характерная для регуляторных Т-клеток, позволяет предположить, что эффект Ипилимумаба может быть также связан с избирательной элиминацией Treg или с нарушением их супрессорной функции [3]. Данные по использованию препарата у больных РЯ немногочисленны. Первый опыт применения препарата в дозе 3 мг/кг двум больным РЯ с IV стадией заболевания выявил его хорошую переносимость и снижение или стабилизацию уровня маркера СА-125 в течение нескольких месяцев. Далее для оценки противоопухолевого эффекта препарат в той же дозе, но многократно, получили 9 больных с IV стадией заболевания. У трех из них отмечалась стойкая стабилизация уровня СА-125 длительностью от 2 до 6 мес. Клинический эффект коррелировал с динамикой показателей Tregs, что подтвердило способность препарата подавлять активность последних [8]. К сожалению, эффективность Ипилимумаба оказалась не столь значимой при РЯ, как, например, при меланоме. 40 больных РЯ получали Ипилимумаб каждые 3 недели в дозе 10 мг/кг x 4 дозы (фаза индукции) с последующим введением 10 мг/кг каждые 12 нед. Из-за токсичности или про-

грессирования заболевания 38 (95%) больных не смогли получить полный курс лечения. Использование меньших доз (3 мг/кг) привело к объективному ответу у 10,3% пациенток. Полученный низкий ответ не способствовал развитию исследований по монотерапии Ипилимумабом при РЯ [9]. В настоящее время ведутся исследования по комбинированному применению Ипилимумаба с анти-PD-1/PD-L1 моноклональными антителами.

### PD-1/PD-L1; PD-L2

Ингибиторный рецептор PD-1 наиболее значительную роль играет в модуляции Т-клеточной активности в периферических тканях. Лигандами PD-1 являются PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273) [2]. Хотя взаимодействие PD-1/PD-L2 демонстрирует в 2–6 раз более высокий аффинитет, чем взаимодействие PD-1/PD-L1, PD-L1 рассматривается как основной лиганд PD-1 [10]. В физиологических условиях взаимодействие PD-1 с PD-L1 служит негативным регулятором активности Т-клеток: ограничивает их эффекторную функцию, контролирует местное воспаление, защищая ткани от иммуноопосредованного повреждения, и поддерживает аутоанергичность [11]. PD-1 является трансмембранным гликопротеином 1-го типа и относится к суперсемейству иммуноглобулинов.

Экспрессия PD-1 обнаруживается на активированных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетках, В-, НК- и НКТ-клетках, регуляторных Т-клетках, активированных моноцитах периферических тканей и не определяется на покоящихся Т-клетках. На Т-клетках PD-1 появляется вскоре после их активации соответствующим антигеном, и его экспрессия контролируется цитокинами, такими как IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-7, IL-15 и IL-21. В физиологических условиях после удаления антигена экспрессия PD-1 снижается. В то же время хроническая стимуляция опухолевыми антигенами, характерная для злокачественных опухолей, индуцирует на Т-лимфоцитах устойчивую экспрессию рецептора PD-1. При многих видах опухолей высокий процент лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (в отличие от Т-клеток периферической крови и Т-клеток нормальных тканей), экспрессирует PD-1. Лиганд

PD-L1 экспрессируется как на гемопоэтических, так и на негемопоэтических клетках. Под влиянием IFN- $\gamma$  и других медиаторов воспаления он может быстро появляться на клетках различных тканей.

Выявлены два основных механизма, регулирующих экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках: врожденная иммунная резистентность и адаптивная резистентность. Адаптивная резистентность отражает адаптацию опухолевых клеток к эндогенному опухолеспецифическому иммунному ответу и возникает под воздействием интерферонов, преимущественно IFN- $\gamma$ , продуцируемого активированными Т- и НК-клетками. Механизм адаптивной резистентности указывает на существование иммунологического надзора за опухолевым ростом и в случае распространенных форм рака [1, 12].

Экспрессия PD-L2 носит более ограниченный характер. Маркер экспрессируется на дендритных клетках, макрофагах, тучных клетках и В-клетках. Экспрессия PD-L1 и в меньшей степени PD-L2 обнаруживается при многих опухолях человека, включая рак мочевого пузыря, яичников, шейки матки, толстой кишки, желудка, печени, головы и шеи, а также меланому, глиобластому и немелкоклеточный рак легкого и некоторые другие нозологии. Эти лиганды обнаруживаются и при гемобластозах: лимфома Ходжкина, первичная медиастинальная В-лимфома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, множественная миелома, хронический лимфолейкоз, Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых [2, 3, 13].

Взаимодействие PD-1 со своим лигандом PD-L1 в опухолевой ткани приводит к ингибированию киназ, участвующих в активации Т-клетки и, соответственно, к дисфункции Т-клеток (снижению их пролиферативной активности, нарушению продукции цитокинов и эффекторной функции), вызывает Т-клеточную анемию, истощение и апоптоз Т-клеток, превращение наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток в Tregs в периферических тканях, а также защищает PD-L1<sup>+</sup> опухолевые клетки от цитотоксических лимфоцитов (CTL), по-видимому, подавляя Fas- или гранзим-В-зависимый цитолиз. Таким образом, PD-1/PD-L1-взаимодействие играет уникальную роль в модуляции противоопухолевой активности Т-клеток, являясь одним из ключе-

вых механизмов, обеспечивающих «ускользание» опухоли от иммунологического надзора [2, 3, 13–15]. Активированные Т-клетки, как и АПК, могут экспрессировать CD80, и эта молекула может функционировать как рецептор, передавая ингибиторные сигналы при связывании с PD-1 и подавляя активацию Т-клеток. Высокая экспрессия PD-1 на Tregs, обеспечивая усиление пролиферации этих клеток и их супрессорной функции в присутствии лиганда, содействует их участию в ингибировании противоопухолевого иммунного ответа [1, 14, 16–18].

Клинические наблюдения продемонстрировали, что блокада взаимодействия PD-1 с соответствующими лигандами PD-L1/PD-L2 является эффективным методом противоопухолевой терапии. Она приводит к освобождению Т-клеток-эффекторов от подавления их функции, предоставляя им возможность реализовать свою противоопухолевую активность в опухолевом микроокружении, а также снижает количество и супрессорную функцию внутриопухолевых Tregs [1]. В клинике применяются как анти-PD-1, так и анти-PD-L1 моноклональные антитела. Были обнаружены различия в клинической эффективности и вариантах иммуноопосредованных побочных эффектов между анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратами, что может быть связано со способностью PD-1 взаимодействовать с CD80, а также со значением второго лиганда PD-L2 [11, 15].

Значительное внимание исследователей было уделено прогностической значимости экспрессии PD-1 и PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках в опухолевом микроокружении при различных злокачественных опухолях, включая РЯ. Связь высокой экспрессии PD-L1 на клетках РЯ с плохим прогнозом заболевания продемонстрировали J. Hamaishi и соавт. [19]. Из 70 обследованных пациенток с I–IV стадиями РЯ высокая экспрессия определялась в 68,5%, а PD-L2 — в 37,1% наблюдений. Показатель 5-летней выживаемости у больных с низкой экспрессией PD-L1 составил 80,2% по сравнению с 52,6% у больных с высокой экспрессией этого маркера. Повышенная экспрессия PD-L2 также ассоциировалась с неблагоприятным исходом заболевания, но различия между группами с разным

уровнем экспрессии не были статистически значимыми. Авторы не обнаружили связи между уровнем экспрессии PD-L1 и PD-L2 с клинико-патологическими факторами, такими как возраст, первичный статус опухоли, метастазы в лимфоузлы, гистологический тип, статус остаточной опухоли, а также с химиотерапией. Авторы выявили также обратную статистически значимую связь между уровнем инфильтрации опухоли CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами и экспрессией PD-L1, но не PD-L2 [19]. В более позднем исследовании Hamaishi и соавт. подтвердили неблагоприятное прогностическое значение экспрессии PD-L1, а также сообщили об отрицательной корреляции экспрессии этого маркера с количеством интраэпителиальных CD8<sup>+</sup> TILs [20].

Как указывалось выше, экспрессия PD-L1 не ограничивается только опухолевыми клетками. Этот маркер часто определяется на активированных Т-, В- и NK-клетках, дендритных клетках, моноцитах/макрофагах, клетках активированного васкулярного эндотелия, мезенхимальных стволовых клетках [13]. Q. Wang и соавт. исследовали связь экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках (порог экспрессии — 5%) с CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> TILs у 107 пациенток с high-grade серозным РЯ (HGSOC). Примерно 24,3% опухолевых клеток и 15,9% TILs экспрессировали на мембране этот лиганд. Авторы показали, что общая выживаемость (ОВ) больных с негативной экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках и большим числом интраэпителиальных CD8<sup>+</sup> TILs была более продолжительной, чем у пациенток с позитивной экспрессией маркера и небольшим количеством интраэпителиальных CD8<sup>+</sup> TILs. На основании полученных результатов авторы делают вывод, что определение экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках в сочетании с интраэпителиальной инфильтрацией опухоли CD8<sup>+</sup> TILs может иметь прогностическое значение у больных с HGSOC и поможет в отборе пациенток, наиболее чувствительных к anti-PD-1/PD-L1-терапии [21].

J. Zhu и соавт. [22] определяли экспрессию PD-L1 и внутриопухолевые CD8<sup>+</sup> Т-клетки у больных РЯ I–IV стадий, подвергнутых оперативному лечению. Образцы, содержавшие ≥ 10% PD-L1<sup>+</sup> опухолевых клеток, были классифицированы как маркер-позитивные. Экспрес-

сия PD-L1 была обнаружена в 51,6% случаев интраэпителиальных (канцероматозные участки) тканей и 47,4% — в мезенхимальных (саркоматозные участки). Интраэпителиальные и мезенхимальные CD8<sup>+</sup>-позитивные образцы были обнаружены в 36,8 и 84,2% наблюдений соответственно. Отмечалась отрицательная корреляция между наличием мезенхимальных CD8<sup>+</sup> Т-клеток и позитивной PD-L1 экспрессией. Интраэпителиальная экспрессия PD-L1 ассоциировалась с наличием асцита. Ассоциации экспрессии PD-L1 с другими клинико-патологическими характеристиками обнаружено не было, как и в случае CD8<sup>+</sup> Т-клеток. У пациентов с положительной мезенхимальной экспрессией PD-L1 выживаемость была ниже, чем у PD-L1-негативных пациенток: 3-летняя послеоперационная выживаемость составила 22,2 и 78,8% соответственно. В то же время в случае позитивной интраэпителиальной экспрессии PD-L1 наблюдалась тенденция к увеличению продолжительности жизни больных, по сравнению с PD-L1-негативной группой пациенток: 3-летняя выживаемость составила 56,3 и 33,3% (хотя различие не было статистически значимым) соответственно. Выживаемость после оперативного лечения была статистически значимо выше у пациенток с положительной CD8<sup>+</sup> мезенхимальной экспрессией и в меньшей степени с интраэпителиальной, по сравнению с больными, у которых эти клетки не обнаруживались [22].

В то же время J.R. Webb и соавт. [23], исследуя экспрессию PD-L1 в опухолевой ткани при HGSOC, обнаружили этот маркер главным образом на опухолеассоциированных CD68<sup>+</sup> макрофагах, а не на опухолевых клетках. PD-L1<sup>+</sup> клетки сококализовались с CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, PD-1<sup>+</sup> TILs, CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Tregs и другими субпопуляциями TILs. Присутствие PD-L1<sup>+</sup> клеток и CD8<sup>+</sup> TILs ассоциировалось с лучшим прогнозом заболевания, чем присутствие только CD8<sup>+</sup> TILs. На транскрипционном уровне PD-L1 ассоциировался как с цитолитическими (гранзим В, Т-bet и IFN-γ), так и с супрессорными (PD-1, CTLA-4, LAG3 и IDO-1) продуктами генов. На основании полученных результатов авторы указывают на то, что изолированная оценка экспрессии PD-L1 только на опухолевых клетках является недостаточной

для предсказания ответа на терапию блокаторами контрольных точек иммунитета при РЯ [23].

По данным M.L. Drakes и соавт. [24], исследовавших экспрессию маркеров PD-1 и PD-L1 в опухолевой ткани у 55 больных РЯ, маркер PD-1 экспрессировался в 87% (преимущественно на TILs), а PD-L1 — в 55,33% наблюдений. При этом PD-L1-экспрессия определялась практически только в high-grade опухолях (94% всех маркеропозитивных образцов). Процент пациенток, имевших высокую частоту экспрессии PD-1 как в опухолевом эпителии, так и в строме, был выше при ранней стадии заболевания по сравнению с больными с поздними стадиями РЯ: 33 и 17% соответственно. Высокая экспрессия PD-L1 также чаще наблюдалась у пациенток с ранней стадией, чем в группе больных с более поздними стадиями РЯ (22 и 4,3% соответственно). Ассоциации выживаемости больных РЯ с экспрессией PD-1/PD-L1 в данном исследовании не наблюдалось [24].

S. Darb-Esfahani и соавт. исследовали экспрессию PD-1 и PD-L1 на опухолевых клетках и на TILs у 215 больных high-grade серозным РЯ. Они обнаружили, что экспрессия PD-1 и PD-L1 на опухолевых клетках, CD3<sup>+</sup> Т-клетки, а также PD-1<sup>+</sup> и PD-L1<sup>+</sup> TILs имели благоприятное значение для ОВ и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) [25].

Таким образом, сообщения о влиянии экспрессии PD-L1 в опухоли на выживаемость больных РЯ носят противоречивый характер. Подобные различия в прогностической значимости этих маркеров были обнаружены и при других злокачественных новообразованиях. Авторы данной статьи полагают, что эти противоречия могут быть, в частности, обусловлены различными причинами: особенностями забора материала, временем отбора пробы, техникой обработки, фиксации и окрашивания образцов, различием в использованных моноклональных антителах, включением в исследование пациентов, получивших химиотерапию до хирургического вмешательства. К тому же уровень экспрессии PD-L1, который разделяет негативную и позитивную экспрессии, четко не установлен и в разных работах колеблется от 1 до 50%, что осложняет сравнение полученных результатов [24, 26, 27].

Намного более важными являются результаты изучения предиктивного значения PD-L1, которые показали, что часть больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 не отвечает на анти-PD-1/PD-L1-терапию, в то время как у некоторых больных с низким уровнем экспрессии этого лиганда или с ее отсутствием наблюдаются выраженные ответы на лечение [15, 28, 29]. В работе J. Sunshine и J.M. Taube приводятся результаты иммуногистохимических исследований значимости экспрессии PD-L1 для объективного ответа на анти-PD-1/PD-L1-терапию, предпринятых различными авторами при некоторых солидных опухолях у пациентов (меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак почки, мочевого пузыря). Согласно этим данным, в среднем на лечение отвечало 48% PD-L1<sup>+</sup> больных и около 15% PD-L1<sup>-</sup> пациентов [15]. Таким образом, в настоящее время PD-L1 не рассматривается как единственный надежный маркер, выявляющий пациентов, у которых блокада взаимодействия PD-1/PD-L1 приведет к оптимальному терапевтическому эффекту. Все это указывает на необходимость поиска дополнительных предиктивных факторов для отбора пациентов, лечение которых будет успешным [27]. Несмотря на эту неопределенность, FDA одобрило два сопутствующих диагностических иммуногистохимических теста. Применение Пембролизумаба было одобрено FDA в сочетании с использованием конкретного **иммуногистохимического исследования PD-L1 теста** [30].

Очевидно, что ответ на терапию анти-PD-1/PD-L1 антителами опосредуется не самими антителами, а Т-клетками. В связи с этим, на основании присутствия или отсутствия Т-клеток в опухоли и экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками, опухоли были разделены на 4 группы; 1-я группа — PD-L1<sup>+</sup> Т-клетки<sup>+</sup>; 2-я группа — PD-L1<sup>-</sup> Т-клетки<sup>+</sup>; 3-я группа — PD-L1<sup>+</sup> Т-клетки<sup>-</sup>; 4-я группа — PD-L1<sup>-</sup> Т-клетки<sup>-</sup> [31–33]. В ряде исследований было продемонстрировано, что определение экспрессии PD-L1 на TILs и других иммунных клетках может в значительной степени способствовать повышению предсказуемости положительного ответа на анти-PD-1-терапию. [34–36]. Так, L.Q. Chow и соавт. [34] исследовали предиктивную значимость экспрессии

PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках у пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком головы и шеи. Они обнаружили, что при определении экспрессии PD-L1 только на опухолевых клетках статистически значимого увеличения вероятности ответа на лечение Пембролизумабом при положительной экспрессии маркера ( $> 1\%$ ) по сравнению с отрицательной экспрессией ( $< 1\%$ ) не наблюдалось. И, наоборот, при включении в анализ иммунных клеток наблюдалось увеличение вероятности ответа у PD-L1<sup>+</sup> по сравнению с PD-L1<sup>-</sup> пациентами. У пациентов с положительной экспрессией PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках частота ответа на лечение составила 22% (медиана ОВ — 303 дня), и только 4% — у больных с отрицательной экспрессией лиганда (медиана ОВ — 151 день) [34]. В исследовании Т. Powles и соавт. [36] при метастатическом уротелиальном раке мочевого пузыря наиболее высокая частота ответов на анти-PD-L1-терапию моноклональными антителами (MDPL3280A), модифицированными с целью предупреждения удаления PD-L1 экспрессирующих Т-клеток, была отмечена у пациентов с экспрессией PD-L1 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках [36]. Подобная ассоциация экспрессии PD-L1 на иммунных клетках с ответом на анти-PD-L1-терапию (MDPL3280A) была обнаружена и у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, меланомой, раком желудка, почки и колоректальным раком [35].

Как указывалось выше, экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках может быть обусловлена различными биологическими механизмами [12]. А. Ribas и S. Hu-Lieskovan [27] классифицируют эти механизмы как следующие: (а) генетические механизмы (дисрегуляция некоторых онкогенных путей), приводящие к конститутивной экспрессии маркера; (б) экспрессия PD-L1 индуцируется присутствием Т-клеток, продуцирующих IFN- $\gamma$ ; (в) отсутствие Т-клеток и как следствие — отсутствие реактивной экспрессии лиганда; (д) генетические события, которые препятствуют экспрессии PD-L1 при Т-клеточной инфильтрации (толерантность к иммунной инфильтрации, независимая от экспрессии PD-L1 и обусловленная другими супрессорными механизмами). По-видимому, наличие или

отсутствие PD-L1 на опухолевых клетках может иметь разное клиническое значение в зависимости от основного механизма его экспрессии и от присутствия или отсутствия Т-клеток-эффекторов. Таким образом, данные об экспрессии этого лиганда должны рассматриваться совместно с данными о присутствии или отсутствии Т-клеток, продуцирующих IFN- $\gamma$ , в опухолевом микроокружении, так как при отсутствии последних PD-L1-позитивные опухоли вряд ли будут отвечать на анти-PD-1/PD-L1-терапию [27]. Классификация гистологических типов при РЯ на основании экспрессии PD-L1 и присутствия TILs показала, что при high-grade серозном типе РЯ наиболее часто встречается вариант (b), а при других гистологических типах РЯ доминирует вариант (d) [9].

В периферической крови онкологических больных были обнаружены растворимые формы PD-1 и PD-L1 (sPD-1 и sPD-L1) [37]. Растворимые формы молекул обычно образуются или в результате расщепления мембраносвязанной формы, или альтернативного сплайсинга mRNA [37, 38]. По данным различных исследований, источником sPD-L1 могут являться как опухолевые, так и иммунные (главным образом миелоидные) клетки. Отсутствие связи между экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках и уровнем sPD-L1 в крови, обнаруженное у больных раком почки и В-клеточной лимфомой, подтверждает то, что опухолевое микроокружение, включая незлокачественные клетки, также может генерировать sPD-L1 [139]. Растворимый PD-L1 был обнаружен и в сыворотке крови здоровых людей, причем его уровни увеличивались с возрастом [40]. Было выдвинуто предположение, что связывание sPD-1 с мембранными PD-L1 и PD-L2 (mPD-L1 и mPD-L2) может предупреждать взаимодействие mPD-1 с PD-L1 и PD-L2, тем самым предупреждая ингибицию Т-клеток. Возможно также, что растворимый sPD-1 может быть более эффективным, чем анти-PD-1 моноклональные антитела [40]. В нескольких клинических исследованиях определялась ассоциация уровня sPD-1 в крови с клинико-патологическими характеристиками у больных злокачественными опухолями для оценки предиктивного значения этого маркера. Результаты носят противоречивый характер (как положительное, так и отрицательное

значение) и требуют дальнейшего изучения механизмов взаимосвязи sPD-1 с соответствующими лигандами. Изучение прогностического значения sPD-L1 продемонстрировало, что в большинстве случаев оно является неблагоприятным и выживаемость пациентов с низким уровнем sPD-L1 выше, чем больных с высоким уровнем маркера [39]. Проведенное J. Chatterjee и соавт. [41] сравнительное определение уровня sPD-L1 в плазме здоровых женщин, пациенток с доброкачественными опухолями и эпителиальным РЯ (ЭРЯ) показало, что наивысшие уровни маркера обнаруживались у больных с ЭРЯ, различий между здоровыми женщинами и пациентками с доброкачественными образованиями не наблюдалось.

Увеличивается количество данных, свидетельствующих о том, что уровни растворимых форм sPD-1 и sPD-L1, которые легко определяются в клинике, могут играть значительную роль в опухолевом патогенезе и противоопухолевом иммунитете, а также являться новыми прогностическими и предиктивными биомаркерами, которые помогут улучшить прогнозирование эффективности противоопухолевой терапии и выживаемости больных со злокачественными опухолями [39].

Клинические исследования препаратов анти-PD-1 и PD-L1 при РЯ начались значительно позже, чем при других нозологических формах злокачественных новообразований. Тем не менее уже во II фазе клинических исследований была отмечена эффективность Ниволумаба у резистентных к платине больных с рецидивирующим или распространенным РЯ [42]. В исследование было включено 20 больных, которых разделили на 2 группы: 1-я группа получала низкие дозы Ипилимумаба (1 мг/кг), 2-я группа — 3 мг/кг в/в 2 раза в неделю в течение года или до прогрессирования заболевания. Период наблюдения за больными составил 11 мес, а средний период лечения — 3,5 мес. Эффект лечения был более выражен в 2-й группе: 20% по сравнению с 10% в 1-й группе. Двое больных из 2-й группы имели полный ответ, причем один из них имел светлоклеточный рак, длительность эффекта сохранялась около года. Следует отметить, что при использовании более высокой дозы эффект лечения не сопровождался повышением токсичности, показатели кото-

рой в группах не различались. Как отмечают авторы, светлоклеточный РЯ имеет генетический профиль, как и при раке почки, при котором эффективность Ниволумаба уже показана рядом исследователей. Эти данные могут служить обоснованием целесообразности применения анти-PD-1-препаратов при этой гистологической форме РЯ [42].

В другом клиническом нерандомизированном исследовании 26 больных получили Пембролизумаб (анти-PD-1). У 84,6% больных этой группы имели место рецидивы заболевания, и более чем 1/3 из них получили свыше 5 курсов химиотерапии. В результате проведенного лечения у шести больных отмечена стабилизация заболевания, двое имели частичную и один — полную ремиссию; длительность эффекта у ответивших больных составила 24 нед [43]. В исследованиях по лечению резистентных к платине больных РЯ ингибиторами PD-1 как в виде монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией частота ответа на лечение колебалась от 25 до 39%, а частота контроля над болезнью — от 44 до 67%. В других исследованиях изучали эффективность препаратов к PD-L1. И хотя в этих работах приводятся данные с включением незначительного количества больных, полученные результаты обнадеживают. Так, в исследовании J.R. Infante и соавт. [44] у больных РЯ предварительно определялась экспрессия PD-L1 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках. В соответствии с полученными результатами по уровню экспрессии маркера больные были разделены на группы: 0-я группа — < 1%, 1-я — от 1 до 5%, 2-я — от 5 до 10% и 3-я — ≥ 10%. Следует отметить, что около 83% больных были PD-L1-позитивными. Выявлено, что эффект Атезолизумаба (анти-PD-L1) ассоциировался со степенью экспрессии маркера на иммунных клетках: безрецидивный период во 2-й группе составил 11,3 мес, а в 3-й группе — 17,4 мес [44]. Пятнадцать аналогичных больных получали Дурвалумаб (анти-PD-L1) в комбинации с Цедиранибом (низкомолекулярным ингибитором рецепторов VEGFR-1,-2,-3, а также с-Kit) или Олапарибом [ингибитором ферментов поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP) — PARP-1, PARP-2 и PARP-3]. В обеих группах отмечались частичный эффект или стабилизация процесса: 83 и 86% соответственно

[45]. Значительно большее количество больных РЯ было включено в исследование монотерапии препаратом Авелумаб (анти-PD-L1). Частичный ответ и стабилизация процесса составили 54%, однако авторы не выявили статистической разницы между группами больных с положительной и отрицательной экспрессией PD-L1 [46]. На конгрессе Американской ассоциации по клинической онкологии были представлены довольно успешные работы, где при резистентных формах РЯ применяли комбинацию Пембролизумаба с Нирапарибом (ингибитор PARP). Уровень ответа составил около 25%, а частота контроля над болезнью — 67% [47].

В то же время следует учитывать, что терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТИ) способна вызывать иммуноопосредованные нарушения (irAEs — Immune Related Adverse Events), которые могут затрагивать почти все органы или системы организма. Побочные эффекты развиваются почти у 80% пациентов. Они появляются, как правило, в пределах первых 3–4 мес. лечения, но могут возникать и позднее. Наиболее частыми осложнениями являются быстрая утомляемость и кожные проявления. Такие побочные эффекты, как эндокринопатии и пневмониты, могут возникать постепенно. Большинство нарушений являются временными и могут проходить сами по себе, но могут развиваться и длительные серьезные осложнения, угрожающие жизни. Большая часть возникающих irAEs характерна практически для всех ингибиторов контрольных точек иммунитета, но некоторые из них наиболее часто встречаются при терапии конкретным препаратом. Применение анти-CTLA-4 моноклональных антител (Ипилимумаба) вызывает нарушения (например, энтероколиты) более часто, чем анти-PD-1-препараты. Комбинации ИКТИ более эффективны, чем монотерапия, но ассоциируются с увеличением токсических проявлений. В связи с этим рекомендуется проведение мультисциплинарных

подходов к оценке риска развития irAEs у конкретных пациентов до начала лечения ИКТИ для их быстрого распознавания и мониторинга. Предупреждение вредоносных осложнений без снижения лечебного эффекта терапии ИКТИ является важнейшей целью в управлении irAEs [48].

### Заключение

Несмотря на представленные довольно успешные данные по иммунотерапии больных РЯ блокаторами контрольных точек иммунитета, клиническая эффективность этих препаратов при данном варианте опухоли ниже, чем при других формах злокачественных новообразований. Полагают, что это связано с большей гетерогенностью клеток РЯ, в связи с чем целесообразно оценивать степень иммуногенности опухолевых клеток конкретных больных. Кроме того, по-видимому, большое значение имеет состояние иммунной системы пациента, а именно ее способность отвечать на проводимое лечение. Возможно, что такая селекция больных может значительно повысить эффективность применения блокаторов контрольных точек иммунитета при РЯ. Необходимо отметить также, что механизмы «ускользания» опухоли от иммунологического надзора при РЯ, как и при других злокачественных опухолях, помимо экспрессии ингибиторных молекул (CTLA-4, PD-1/PD-L1) включают утрату экспрессии опухолевых антигенов, снижение экспрессии молекул МНС, гиперэкспрессию BCL-2, повышение количества иммуносупрессивных регуляторных клеток (Tregs, MDSCs) и некоторые другие механизмы [49, 50]. В связи с этим рациональным является применение комбинированного подхода к иммунотерапии РЯ, а также сочетание ее со стандартными методами лечения, особенно с химиотерапией, которая, как оказалось, в ряде случаев проявляет иммуномодулирующий эффект.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Pardoll D.M.* The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–264. doi:10.1038/nrc3239.
2. *Kyi C., Postow M.A.* Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. *FEBS Lett.* 2014;588(2):368–376. doi:10.1016/j.febslet.2013.10.015.
3. *Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И.* Рецепторы лимфоцитов, регулирующие иммунный ответ — ключ к управлению противоопухолевым иммунитетом // Вопросы онкологии. — 2015. — № 61(4). — С. 523–529. PMID:26571819.

4. *Zhu X., Lang J.* The significance and therapeutic potential of PD-1 and its ligands in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):184–189. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.002.
5. *Strauss L., Bergmann C., Whiteside T.L.* Functional and phenotypic characteristics of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg clones obtained from peripheral blood of patients with cancer. *Int J Cancer.* 2007;121(11):2473–2483. doi:10.1002/ijc.23001.
6. *Wang S., Chen L.* T lymphocyte co-signaling pathways of the B7-CD28 family. *Cell Mol Immunol.* 2004;1(1):37–42. PMID:16212919.
7. *Grosso J.F., Jure-Kunkel M.N.* CTLA-4 blockade in tumor models: an overview of preclinical and translational research. *Cancer Immun.* 2013;13:5. PMID:23390376.
8. *Hodi F.S., Butler M., Oble D.A., Seiden M.V., Haluska F.G., Kruse A., Macrae S., Nelson M., Canning C., Lowy I., Korman A., Lutz D., Russell S., Jaklitsch M.T., Ramaiya N., Chen T.C., Neuberg D., Allison J.P., Mihm M.C., Dranoff G.* Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(8):3005–3010. doi: 10.1073/pnas.0712237105.
9. *Gaillard S.L., Secord A.A., Monk B.* The role of immune checkpoint inhibition in the treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2016;3:11. doi:10.1186/s40661-016-0033-6.
10. *Youngnak P., Kozono Y., Kozono H., Iwai H., Otsuki N., Jin H., Omura K., Yagita H., Pardoll D.M., Chen L., Azuma M.* Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;307(3):672–677. PMID:12893276.
11. *Baksh K., Weber J.* Immune checkpoint protein inhibition for cancer: preclinical justification for CTLA-4 and PD-1 blockade and new combinations. *Semin Oncol.* 2015;42(3):363–377. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.02.015.
12. *Ribas A.* Adaptive immune resistance: how cancer protects from immune attack. *Cancer Discov.* 2015;5(9):915–919. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0563.
13. *Zou W., Chen L.* Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(6):467–477. doi: 10.1038/nri2326.
14. *Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H.* PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677–704. doi:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
15. *Sunshine J., Taube J.M.* PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;23:32–38. doi: 10.1016/j.coph.2015.05.011.
16. *Butte M.J., Keir M.E., Phamduy T.B., Sharpe A.H., Freeman G.J.* Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity.* 2007;27(1):111–122. doi:10.1016/j.immuni.2007.05.016.
17. *Park J.-J., Omiya R., Matsumura Y., Sakoda Y., Kuramasu A., Augustine M.M., Yao S., Tsushima F., Narazaki H., Anand S., Liu Y., Strome S.E., Chen L., Tamada K.* B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance. *Blood.* 2010;116(8):1291–1298. doi: 10.1182/blood-2010-01-265975.
18. *Chen X., Fosco D., Kline D.E., Meng L., Nishi S., Savage P.A., Kline J.P.* D-1 regulates extrathymic regulatory T-cell differentiation. *Eur J Immunol.* 2014;44(9):2603–2616. doi: 10.1002/eji.201344423.
19. *Hamanishi J., Mandai M., Iwasaki M., Okazaki T., Tanaka Y., Yamaguchi K., Higuchi T., Yagi H., Takakura K., Minato N., Honjo T., Fujii S.* Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(9):3360–3365. doi:10.1073/pnas.0611533104.
20. *Hamanishi J., Mandai M., Abiko K., Matsumura N., Baba T., Yoshioka Y., Kosaka K., Konishi I.* The comprehensive assessment of local immune status of ovarian cancer by the clustering of multiple immune factors. *Clin Immunol.* 2011;141(3):338–347. doi: 10.1016/j.clim.2011.08.013.
21. *Wang Q., Lou W., Di W., Wu X.* Prognostic value of tumor PD-L1 expression combined with CD8<sup>+</sup> tumor infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer. *Int Immunopharmacol.* 2017;52:7–14. doi: 10.1016/j.intimp.2017.08.017.
22. *Zhu J., Wen H., Ju X., Bi R., Zuo W., Wu X.* Clinical significance of programmed death ligand-1 and intra-tumoral CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in ovarian carcinosarcoma. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170879. doi: 10.1371/journal.pone.0170879.
23. *Webb J.R., Milne K., Kroeger D.R., Nelson B.H.* PD-L1 expression is associated with tumor-infiltrating T cells and favorable prognosis in high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):293–302. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.03.008.
24. *Drakes M.L., Mehrotra S., Aldulescu M., Potkul R.K., Liu Y., Grisoli A., Joyce C., O'Brien T.E., Stack M.S., Stiff P.J.* Stratification of ovarian tumor pathology by expression of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand-1 (PD-L1) in ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):43. doi: 10.1186/s13048-018-0414-z.
25. *Darb-Esfahani S., Kunze C.A., Kulbe H., Sehouli J., Wienert S., Lindner J., Budezies J., Bockmayr M., Dietel M., Denkert C., Braicu I., Jöhrens K.* Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(2):1486–1499. doi: 10.18632/oncotarget.6429.

26. Wang X., Teng F., Kong L., Yu J. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5023–5039. doi: 10.2147/OTT.S105862.
27. Ribas A., Hu-Lieskovan S. What does PD-L1 positive or negative mean? *J Exp Med.* 2016;213(13):2835–2840. doi:10.1084/jem.20161462.
28. Ribas A., Hamid O., Daud A., Hodi F.S., Wolchok J.D., Kefford R., Joshua A.M., Patnaik A., Hwu W.J., Weber J.S., Gangadhar T.C., Hersey P., Dronca R., Joseph R.W., Zarour H., Chmielowski B., Lawrence D.P., Algazi A., Rizvi N.A., Hoffner B., Mateus C., Gergich K., Lindia J.A., Giannotti M., Li X.N., Ebbinghaus S., Kang S.P., Robert C. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA.* 2016;315(15):1600–1609. doi: 10.1001/jama.2016.4059.
29. Daud A.I., Wolchok J.D., Robert C., Hwu W.J., Weber J.S., Ribas A., Hodi F.S., Joshua A.M., Kefford R., Hersey P., Joseph R., Gangadhar T.C., Dronca R., Patnaik A., Zarour H., Roach C., Toland G., Lunceford J.K., Li X.N., Emancipator K., Dolled-Filhart M., Kang S.P., Ebbinghaus S., Hamid O. Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4102–4109. doi:10.1200/JCO.2016.67.2477.
30. Maleki Vareki S., Garrigós C., Duran I. Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;116:116–124. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.06.001.
31. Sznol M., Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1(PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(5):1021–1034. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2063.
32. Teng M.W., Ngiew S.F., Ribas A., Smyth M.J. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1. *Cancer Res.* 2015;75(11):2139–2145. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255.
33. Ock C.Y., Keam B., Kim S., Lee J.S., Kim M., Kim T.M., Jeon Y.K., Kim D.W., Chung D.H., Heo D.S. Pan-Cancer Immunogenomic Perspective on the Tumor Microenvironment Based on PD-L1 and CD8 T-Cell Infiltration. *Clin Cancer Res.* 2016;22(9):2261–2270. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2834.
34. Chow L.Q.M., Haddad R., Gupta S., Mahipal A., Mehra R., Tahara M., Berger R., Eder J.P., Burtness B., Lee S.H., Keam B., Kang H., Muro K., Weiss J., Geva R., Lin C.C., Chung H.C., Meister A., Dolled-Filhart M., Pathiraja K., Cheng J.D., Seiwert T.Y. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3838–3845. doi: 10.1200/JCO.2016.68.1478.
35. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A., McDermott D.F., Powderly J.D., Gettinger S.N., Kohrt H.E., Horn L., Lawrence D.P., Rost S., Leabman M., Xiao Y., Mokatrin A., Koeppe H., Hegde P.S., Mellman I., Chen D.S., Hodi F.S. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515(7528):563–567. doi:10.1038/nature14011.
36. Powles T., Eder J.P., Fine G.D., Braiteh F.S., Loria Y., Cruz C., Bellmunt J., Burris H.A., Petrylak D.P., Teng S.L., Shen X., Boyd Z., Hegde P.S., Chen D.S., Vogelzang N.J. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014;515(7528):558–562. doi: 10.1038/nature13904.
37. Nagato T., Ohkuri T., Ohara K., Hirata Y., Kishibe K., Komabayashi Y., Ueda S., Takahara M., Kumai T., Ishibashi K., Kosaka A., Aoki N., Oikawa K., Uno Y., Akiyama N., Sado M., Takei H., Celis E., Harabuchi Y., Kobayashi H. Programmed death-ligand 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):877–890. doi: 10.1007/s00262-017-1987-x.
38. 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. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.08.001.
39. Zhu X., Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget.* 2017;8(57):97671–97682. doi: 10.18632/oncotarget.18311.
40. Chen Y., Wang Q., Shi B., Xu P., Hu Z., Bai L., Zhang X. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1<sup>+</sup> cell lines. *Cytokine.* 2011;56(2):231–238. doi:10.1016/j.cyto.2011.06.004.
41. Chatterjee J., Dai W., Aziz N.H.A., Teo P.Y., Wahba J., Phelps D.L., Maine C.J., Whilding L.M., Dina R., Trevisan G., Flower K.J., George A.J.T., Ghaem-Maghami S. Clinical use of programmed cell death-1 and its ligand expression as discriminatory and predictive markers in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):3453–3460. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2366.
42. Hamanishi J., Mandai M., Ikeda T., Minami M., Kawaguchi A., Murayama T., Kanai M., Mori Y., Matsumoto S., Chikuma S., Matsumura N., Abiko K., Baba T., Yamaguchi K., Ueda A., Hosoe Y., Morita S., Yokode M., Shimizu A., Honjo T., Konishi I. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4015–4022. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3397.

43. Varga A., Piha-Paul S.A., Ott P.A., Mehnert J.M., Berton-Rigaud D., Johnson E.A., Cheng J.D., Yuan S., Rubin E.H., Matei D.E. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with PD-L1 positive advanced ovarian cancer: Interim results from a phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2015;33(no. 15\_suppl) abstr 5510. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.5510.
44. Infante J.R., Braiteh F., Emens L.A., Balmanoukian A.S., Oaknin A., Wang Y., Liu B., Molinero L., Fasso M., O'Hear C., Gordon M. Safety, clinical activity and biomarkers of atezolizumab (atezo) in advanced ovarian cancer (OC). *Ann of Oncol.* 2016; 27 (Suppl. 6): vi296–vi312. doi:10.1093/annonc/mdw374.18.
45. Lee J., Zimmer A.D., Lipkowitz S., Annunziata C.M., Ho T.W., Chiou V.L., Minasian L.M., Houston N.D., Ekwede I., Kohn E.C. Phase I study of the PD-L1 inhibitor, durvalumab (MEDI4736; D) in combination with a PARP inhibitor, olaparib (O) or a VEGFR inhibitor, cediranib (C) in women's cancers (NCT02484404). *J Clin Oncol.* 2016;34 (15)\_suppl. abstr.3015. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.3015.
46. Disis M.L., Patel M.R., Pant S., Hamilton E.P., Lockhart A.C., Kelly K., Beck J.T., Gordon M.S., Weiss G.J., Taylor M.H., Chaves J., Mita A.C., Chin K.V., von Heydebreck A., Cuillerot J.-M., Gulley J.L. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with recurrent/refractory ovarian cancer from the JAVELIN Solid Tumor phase Ib trial: Safety and clinical activity. *J Clin Oncol.* 2016;34 (15)\_suppl.abstr.5533. doi:10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.5533.
47. Konstantinopoulos P.A., Waggoner S.E., Vidal G.A., Mita M.M., Fleming G.F., Holloway R.W., Van Le L., Sachdev J.C., Chapman-Davis E., Colon-Otero G., Penson R.T., Matulonis U.A., Kim Y.B., Moore K.N., Swisher E.M., Dezube B.J., Wang J.Y., Nathan B., Arora S., Munster P.N. TOPACIO/Keynote-162 (NCT02657889): a phase 1/2 study of niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with advanced triple-negative breast cancer or recurrent ovarian cancer (ROC) — results from ROC cohort. *J Clin Oncol.* 2018;36(15\_suppl) Abstr.106. doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.106.
48. Abdel-Wahab N., Alshawa A., Suarez-Almazor M.E. Adverse Events in Cancer Immunotherapy. *Adv Exp Med Biol.* 2017;995:155–174. doi: 10.1007/978-3-319-53156-4\_8.
49. Kandalaft L.E., Motz G.T., Duraiswamy J., Coukos G. Tumor immune surveillance and ovarian cancer: lessons on immune mediated tumor rejection or tolerance. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(1):141–151. doi: 10.1007/s10555-011-9289-9.
50. Yigit R., Massuger L.F., Figdor C.G., Torensma R. Ovarian cancer creates a suppressive microenvironment to escape immune elimination. *Gynecol Oncol.* 2010 May;117(2):366–372. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.019.

## АВТОРЫ

*Кадагидзе Заира Григорьевна*, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kad-zaira@yandex.ru

*Kadagidze Zaira G.*, Professor, MD, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kad-zaira@yandex.ru

*Черткова Антонина Ивановна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: antcher@gmail.com

*Chertkova Antonina I.*, PhD, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: antcher@gmail.com

*Заботина Татьяна Николаевна*, доктор биологических наук, заведующая Централизованным клинико-лабораторным отделом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: tatzabotina@yandex.ru

*Zabotina Tatiana N.*, MD, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: tatzabotina@yandex.ru

*Хуламханова Марина Муратовна*, аспирант кафедры онкологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, 127473, Москва, Деделгатская ул., 20/1

*Hulamhanova Marina M.*, PhD student, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Delegatskaya Street, 20/1

*Кушлинский Николай Евгеньевич*, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kne3108@gmail.com

*Kushlinskiy Nikolai E.*, Professor, MD, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kne3108@gmail.com