

УДК 616.24-006.6:616.329-006.61
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-96-104>

Белки sPD-1/sPD-L1 при немелкоклеточном раке легкого и плоскоклеточном раке пищевода

Стилиди И.С.¹, Ковалева О.В.¹, Грачев А.Н.¹, Чевкина Е.М.¹, Подлесная П.А.¹, Царапаев П.В.¹, Сулейманов Э.А.², Кушлинский Н.Е.¹

¹ *Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24*

² *Российский университет дружбы народов (РУДН) Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21/3*

РЕЗЮМЕ

Введение. Активное внедрение иммунотерапии в клиническую онкологическую практику позволило значительно улучшить результаты лекарственного лечения опухолей. Это привело к необходимости поиска новых маркеров, с помощью которых можно оценить эффективность проводимой терапии и прогноз заболевания.

Цель исследования – анализ содержания растворимых форм белков контрольных точек иммунитета sPD-1 и PD-L1 в сыворотке крови больных немелкоклеточным раком легкого и плоскоклеточным раком пищевода, а также их ассоциации с клинико-морфологическими характеристиками заболевания и прогнозом.

Материалы и методы. В исследование включены образцы опухолей от 43 пациентов с немелкоклеточным раком легкого и 21 пациента с плоскоклеточным раком пищевода. Концентрацию sPD-L1 и sPD-1 определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа. Для определения статистически значимых различий в независимых группах использовали критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Анализ общей выживаемости – путем построения кривых дожития по методу Каплана – Мейера и с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Показано, что sPD-1 и sPD-L1 обнаруживаются в сыворотке крови как у пациентов с онкологическими заболеваниями, так и здоровых доноров, и их концентрации значимо не отличаются. Показано, что высокая концентрация sPD-L1 в сыворотке крови больных немелкоклеточным раком легкого значимо ассоциирована с поздней стадией заболевания и является независимым неблагоприятным прогностическим фактором. Необходимо отметить, что для пациентов с раком пищевода неблагоприятным прогностическим маркером является высокое содержание растворимой формы рецептора PD-1, а не его лиганда PD-L1, как для рака легкого.

Выводы. Содержание в сыворотке крови sPD-1 и sPD-L1 может иметь различное прогностическое значение для злокачественных опухолей различных нозологий, и необходимость его анализа для клинического применения требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: sPD-1, sPD-L1, иммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, рак пищевода, прогноз

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект № 20-015-004790).

✉ Ковалева Ольга Владимировна, ovkovleva@gmail.com

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина.

Для цитирования: Стилиди И.С., Ковалева О.В., Грачев А.Н., Чевкина Е.М., Подлесная П.А., Царапаев П.В., Сулейманов Э.А., Кушлинский Н.Е. Белки sPD-1/sPD-L1 при немелкоклеточном раке легкого и плоскоклеточном раке пищевода. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):96–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-96-104>.

sPD-1/sPD-L1 proteins in non-small cell lung cancer and esophageal squamous cell carcinoma

Stilidi I.S.¹, Kovaleva O.V.¹, Gratchev A.N.¹, Tchevkina E.M.¹, Podlesnaya P.A.¹, Tsarapaev P.V.¹, Suleymanov E.A.², Kushlinskii N.E.¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
24, Kashirskoe Highway, Moscow, 115478, Russian Federation

² People's Friendship University of Russia (RUDN University)
21/3, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Implementation of immunotherapy in clinical oncological practice has significantly improved the results of cancer treatment. It resulted in the need for seeking new markers to assess the effectiveness of therapy and the disease prognosis.

Aim. To analyze the content of soluble forms of PD-1 and PD-L1 immune checkpoint proteins in the blood serum of patients with non-small cell lung cancer and esophageal squamous cell carcinoma and their association with clinical and morphological characteristics of the disease and the disease prognosis.

Materials and methods. The study included tumor samples obtained from 43 patients with non-small cell lung cancer and 21 patients with esophageal squamous cell carcinoma. The concentration of sPD-L1 and sPD-1 in the blood serum was determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The Mann – Whitney test was used to determine statistically significant differences in independent groups. A correlation analysis was performed using the Spearman's rank correlation coefficient. Overall survival was analyzed by constructing survival curves using the Kaplan – Meier method and a Cox proportional hazards model. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The study showed that sPD-1 and sPD-L1 were found in the blood serum of both cancer patients and healthy donors, and their concentrations did not differ significantly. It was shown that the high concentration of sPD-L1 in the blood serum of patients with non-small cell lung cancer was significantly associated with the late stage of the disease and was an independent unfavorable prognostic factor. It should be noted that for patients with esophageal cancer, an unfavorable prognostic marker was the high concentration of the soluble form of PD-1 protein, and not PD-L1 ligand, as in case of lung cancer.

Conclusion. The content of sPD-1 and sPD-L1 in the blood serum can have different prognostic significance for various types of cancer, and further studies are required to confirm their clinical usability.

Keywords: sPD-1, sPD-L1, immunotherapy, non-small cell lung cancer, esophageal cancer, prognosis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the RFBR grant (project No. 20-015-004790).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

For citation: Stilidi I.S., Kovaleva O.V., Gratchev A.N., Tchevkina E.M., Podlesnaya P.A., Tsarapaev P.V., Suleymanov E.A., Kushlinskii N.E. sPD-1/sPD-L1 proteins in non-small cell lung cancer and esophageal squamous cell carcinoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):96–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-96-104>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время иммуногистохимическое исследование считают золотым стандартом молекулярной диагностики и рассматривают как основной метод для принятия решения о назначении иммунотерапии. Однако способов предсказания ответа пациентов на проводимое лечение или выявление остаточной болезни с помощью молекулярно-биологических исследований недостаточно. При этом постоянно расширяется область применения иммунотерапии и спектр показаний для ее назначения, поэтому существует потребность в новых маркерах или методах оценки уже имеющихся, для повышения эффективности лечения онкологических больных.

По функциональным характеристикам контрольные точки иммунитета, на регуляцию которых и направлено действие иммунотерапии, можно разделить на две группы: активирующие иммунный ответ и иммуносупрессорные. Наиболее известные, PD-1/PD-L1 и CTLA-4, относятся ко второй группе. Взаимодействие PD-1/PD-L1 способствует уходу опухоли из-под иммунологического надзора посредством подавления активности Т-клеток. Высокая тканевая экспрессия данных белков может быть ассоциирована с неблагоприятным прогнозом для различных типов опухолей.

За последние годы в иммунной системе выявлено и описано большое количество новых рецепторов и их лигандов, участвующих в иммунной регуляции. В дополнение к иммунным контрольным точкам на поверхности клеток выявлен ряд их растворимых форм, которые могут быть обнаружены в кровотоке. Присутствие данных белков в биологических жидкостях обусловлено протеолизом, альтернативным сплайсингом, а также их наличием на поверхности экзосом [1–3]. Показано, что PD-1 и PD-L1 в результате альтернативного сплайсинга или протеолиза способны переходить в растворимую форму – sPD-1 и sPD-L1 соответственно [4]. sPD-L1 и sPD-1 могут быть обнаружены и количественно определены в кровотоке пациентов с различными солидными опухолями [5–7], что открывает перспективу для развития актуальных на сегодняшний день методов малоинвазивной диагностики и мониторинга терапии. Однако роль sPD-L1 и sPD-1 в патогенезе злокачественных новообразований однозначно не определена. В связи с этим цель данного исследования – ана-

лиз содержания sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и плоскоклеточным раком пищевода (ПРП), их ассоциация с клинико-морфологическими характеристиками заболевания и прогнозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 43 пациента с НМРЛ и 21 пациент с ПРП, а также 9 здоровых доноров, прошедших обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием больных и здоровых доноров, соответствуют этическим стандартам этического комитета организации и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Клинический диагноз у всех пациентов подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей пищеварительной системы (ВОЗ, 2019) и опухолей легкого (ВОЗ, 2021). Описание исследованных выборок представлено в табл. 1, 2.

Таблица 1

Клинико-морфологические характеристики больных НМРЛ	
Показатель	Число случаев, n (%)
Возраст	
≤61	22 (51%)
>61	21 (49%)
Пол	
мужской	37 (86%)
женский	6 (14%)
Гистология	
аденокарцинома	18 (42%)
плоскоклеточный рак	25 (58%)
Стадия	
I–II	25 (58%)
III–IV	18 (42%)
Локализация	
центральная	26 (60%)
периферическая	17 (40%)
Размер опухоли (Т)	
T1–T2	28 (65%)
T3–T4	15 (35%)
Наличие регионарных метастазов (N)	
N0	17 (40%)
N+	26 (60%)
Степень дифференцировки (G)	
G1–G2	27 (63%)
G3	16 (37%)

Таблица 2

Клинико-морфологические характеристики больных ПРП	
Показатель	Число случаев, n (%)
Возраст	
≤61	11 (52%)
>61	10 (48%)
Пол	
мужской	18 (86%)
женский	3 (14%)
Стадия	
I–II	9 (43%)
III–IV	12 (57%)
Размер опухоли (Т)	
T1–T2	6 (29%)
T3–T4	15 (71%)
Наличие регионарных метастазов (N)	
N0	10 (48%)
N+	11 (52%)
Степень дифференцировки (G)	
G1–G2	15 (24%)
G3	6 (76%)

Концентрацию исследуемых белков sPD-L1 и sPD-1 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа: Human PD-L1 Platinum ELISA, Human PD-1 ELISA kit (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) на 1 мл сыворотки крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prizm 9.0. Для сравнения показателей и анализа их взаимосвязей использовали непараметрический критерий Манна – Уитни и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для анализа общей выживаемости больных разделили на две группы сравнения в зависимости от медианы со-

держания sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови. Анализ общей выживаемости проводили путем построения кривых дожития по методу Каплана – Мейера. Сравнение статистической значимости различий выполняли при использовании логарифмического рангового критерия. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость дополнительно выполняли многофакторный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1-Q_3)$. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данное исследование посвящено изучению содержания растворимых форм белков контрольных точек иммунитета sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных НМРЛ и ПРП, их ассоциации с клинико-морфологическими характеристиками пациентов и прогностической значимости. На первом этапе работы проведена оценка диагностического потенциала исследованных белков. Содержание sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови здоровых доноров составило 30,9 (28,2–42,8) и 0,59 (0,40–1,5) пг/мл соответственно, в группе больных НМРЛ – 34,3 (27,4–45,4) и 0,95 (0,33–2,08) пг/мл и в группе больных ПРП – 30,9 (26,0–53,9) и 0,956 (0–2,45) пг/мл. Проведенный статистический анализ показал, что содержание растворимых форм sPD-1 и sPD-L1 значимо не отличается в группе здоровых доноров и пациентов с изучаемыми формами заболевания, что не позволяет использовать их в качестве диагностических маркеров.

Проведен анализ ассоциации содержания sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных НМРЛ и ПРП с клинико-морфологическими характеристиками заболеваний. Результаты представлены в табл. 3, 4.

Таблица 3

Содержание sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови больных НМРЛ в зависимости от клинико-морфологических характеристик						
Показатель	sPD-1, пг/мл			sPD-L1, пг/мл		
	Me	(Q_1-Q_3)	p	Me	(Q_1-Q_3)	p
Возраст						
≤61	33,81	(27,22–51,69)	0,833	0,965	(0,401–1,835)	0,824
>61	34,60	(27,27–38,63)		1,090	(0,211–2,758)	
Пол						
мужской	34,19	(27,17–45,57)	0,458	0,965	(0,464–2,143)	0,738
женский	35,25	(31,85–54,65)		0,776	(0,062–4,252)	
Гистология						
аденокарцинома	34,47	(27,05–47,58)	0,765	0,903	(0,464–2,481)	0,513
плоскоклеточный рак	34,19	(27,88–42,22)		0,965	(0,106–2,020)	

Окончание табл. 3

Показатель	sPD-1, пг/мл			sPD-L1, пг/мл		
	Me	(Q ₁ -Q ₃)	p	Me	(Q ₁ -Q ₃)	p
Стадия						
I-II	33,44	(27,71-41,97)	0,966	0,715	(0,000-1,649)	0,037*
III-IV	34,98	(26,56-47,18)		1,463	(0,652-3,067)	
Локализация						
центральная	34,26	27,31-47,18	0,820	0,965	0,306-2,019	0,698
периферическая	34,60	27,37-41,97		1,090	0,274-2,143	
Размер опухоли (T)						
T1-T2	33,88	(27,66-38,16)	0,701	0,965	(0,083-1,927)	0,372
T3-T4	35,63	(23,92-51,95)		1,214	(0,464-2,944)	
Наличие регионарных метастазов (N)						
N0	35,56	(30,74-56,66)	0,153	0,715	(0,042-1,835)	0,419
N+	30,57	(26,31-40,41)		1,028	(0,464-2,298)	
Степень дифференцировки (G)						
G1-G2	34,33	(27,65-51,60)	0,394	1,214	(0,211-2,575)	0,513
G3	32,96	(24,66-36,84)		0,840	(0,464-1,494)	

Таблица 4

Содержание sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови больных ПРП в зависимости от клинико-морфологических характеристик

Показатель	sPD-1, пг/мл			sPD-L1, пг/мл		
	Me	(Q ₁ -Q ₃)	p	Me	(Q ₁ -Q ₃)	p
Возраст						
≤61	30,98	(29,62-37,15)	0,545	0,965	(0,000-2,821)	0,685
>61	29,08	(24,27-59,24)		0,840	(0,000-2,174)	
Пол						
мужской	30,98	(25,29-51,32)	0,406	0,778	(0,000-2,451)	0,836
женский	33,57	(30,23-72,88)		1,090	(0,000-2,944)	
Стадия						
I-II	32,28	(29,92-53,90)	0,496	1,463	(0,295-2,698)	0,230
III-IV	29,52	(24,92-63,95)		0,274	(0,000-2,111)	
Размер опухоли (T)						
T1-T2	53,90	(33,04-78,70)	0,010*	1,772	(0,818-2,852)	0,202
T3-T4	29,62	(24,73-32,28)		0,464	(0,000-2,451)	
Наличие регионарных метастазов (N)						
N0	32,92	(29,23-59,24)	0,306	1,277	(0,443-2,574)	0,194
N+	30,23	(24,73-37,15)		0,083	(0,000-2,451)	
Степень дифференцировки (G)						
G1-G2	30,98	(25,56-36,25)	0,436	1,028	(0,000-2,729)	0,473
G3	48,75	(26,09-80,21)		0,464	(0,000-1,772)	

Проведенный анализ показал, что повышенная концентрация sPD-L1 в сыворотке крови больных НМРЛ статистически значимо ассоциирована с поздней стадией заболевания. Ассоциаций с другими характеристиками опухоли для НМРЛ не выявлено, хотя необходимо отметить тенденцию к снижению уровня sPD-1 в сыворотке крови пациентов при наличии регионарных метастазов.

Для ПРП выявлена следующая закономерность: при наличии у пациента опухоли низкой степени распространенности наблюдали статистически значимое увеличение содержания sPD-1 в сыворотке крови.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ sPD-L1/sPD-1 У БОЛЬНЫХ НМРЛ И ПРП

В зависимости от содержания растворимых форм исследованных белков для анализа показателей выживаемости пациентов распределили на две группы: с высоким и низким содержанием sPD-1/sPD-L1 относительно медианы. Графики выживаемости больных представлены на рисунке.

Результаты исследования показали, что повышенная концентрация sPD-L1 при НМРЛ статистически значимо ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

Для sPD-L1 при ПРП наблюдали аналогичную картину, однако данные не достигли статистической значимости. Содержание sPD-1 в сыворотке крови не является прогностическим маркером как у пациентов с НМРЛ, так и с ПРП. Однако следует отметить, что при высоком содержании sPD-1 в сыворотке кро-

ви больных раком пищевода отмечена тенденция к неблагоприятному прогнозу.

Далее провели однофакторный и многофакторный статистический анализ прогностической значимости исследованных маркеров. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Статистический анализ прогностической значимости sPD-L1/sPD-1 у больных НМРЛ и ПРП						
Показатель	Однофакторный анализ/			Многофакторный анализ		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
sPD-1 НМРЛ (высокий/низкий)	0,885	(0,285–2,749)	0,831	1,020	(0,985–1,053)	0,253
sPD-L1 НМРЛ (высокий/низкий)	3,937	(1,257–12,34)	0,026*	1,214	(0,983–1,464)	0,046*
sPD-1 ПРП (высокий/низкий)	2,199	(0,731–6,613)	0,139	1,045	(1,014–1,082)	0,006*
sPD-L1 ПРП (высокий/низкий)	1,998	(0,647–6,164)	0,199	1,269	(1,002–1,650)	0,051

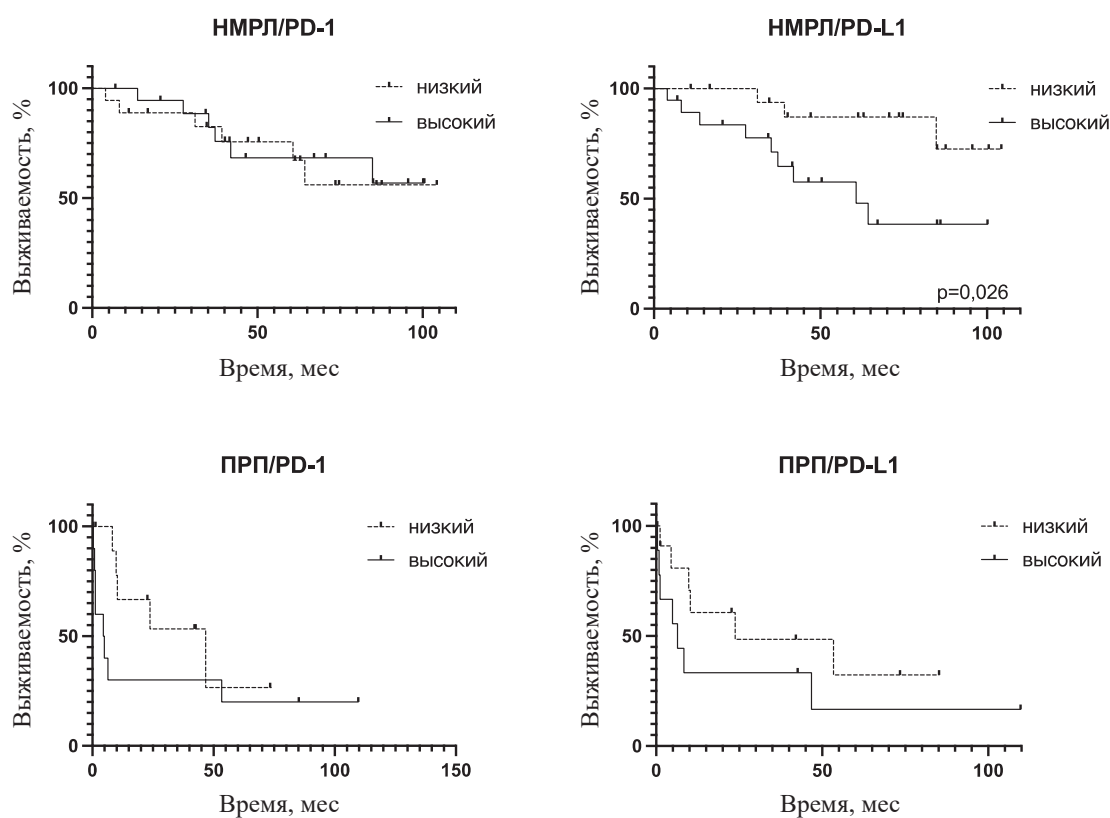


Рисунок. Анализ общей выживаемости в зависимости от содержания sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови больных НМРЛ и ПРП

Проведенный регрессионный анализ Кокса показал, что высокое содержание sPD-1 при ПРП и высокое содержание sPD-L1 при НМРЛ были независимыми факторами прогноза, ассоциированным со снижением выживаемости. Таким образом, высокое содержание растворимой формы лиганда sPD-L1 в сыворотке крови пациентов с НМРЛ является неблагоприятным прогностическим фактором, в то время как для пациентов с ПРП неблагоприят-

ным прогностическим маркером является высокое содержание растворимой формы рецептора sPD-1, а не его лиганда.

На заключительном этапе исследования провели корреляционный анализ содержания sPD-1/sPD-L1 в сыворотке крови больных НМРЛ и ПРП. Проведенный анализ не выявил корреляции между содержанием исследуемых белков в случае ПРП ($r = 0,119$; $p = 0,609$), однако в случае НМРЛ

содержание sPD-1 статистически значимо коррелировало с содержанием sPD-L1 ($r = 0,331$; $p = 0,03$) и это может свидетельствовать о том, что механизмы взаимодействия данных белков могут быть тканезависимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на бурное развитие иммунотерапии в лечение онкологических заболеваний, частота объективных ответов на препараты данного класса для больных ПРП и НМРЛ недостаточна. В связи с этим идентификация и валидация новых биомаркеров эффективности иммунотерапевтических препаратов в настоящее время крайне актуальны. Результаты современных исследований демонстрируют, что оценка экспрессии PD-L1 является ключевым фактором для определения эффективности лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. Однако анализ тканевой экспрессии PD-L1 не унифицирован и отличается в зависимости от используемого препарата. Так, существует оценочная шкала, принимающая во внимание только опухолевые клетки, в то время как другой метод оценки учитывает экспрессию PD-L1 на поверхности как опухолевых, так и иммунных клеток стромы. Кроме того, в настоящее время в период активного развития методов малоинвазивной диагностики и неoadъювантной химиотерапии оценка эффективности назначения препаратов и ответа на проводимое лечение с использованием растворимых маркеров крови представляет большой интерес [8].

В настоящее время иммунотерапия анти-PD-1/PD-L1 является предпочтительным методом терапии второй линии, а в некоторых случаях – и первой линии при НМРЛ [9]. Из литературных данных известно, что sPD-L1 в крови можно рассматривать в качестве маркера эффективности лечения пациентов с НМРЛ ингибиторами контрольных точек иммунитета. Показано, что высокий уровень sPD-L1 через 2 мес после лечения ниволумабом ассоциирован с плохим ответом на проводимую терапию. Следует отметить, что уровень sPD-L1 не коррелировал с уровнем тканевой экспрессии данного белка [10]. Ингибиторы контрольной точки PD-1/PD-L1 ниволумаб и пембролизумаб одобрены FDA и EMA для лечения опухолей пищевода. Однако назначение и эффективность данных препаратов по аналогии с НМРЛ зависят от статуса экспрессии PD-L1 в опухоли. Появляются данные, свидетельствующие о том, что уровень sPD-L1 также имеет прогностический потенциал для оценки эффективности монотерапии

анти-PD-1/PD-L1 в случаях ПРП [8], а именно, более высокая концентрация sPD-L1 в плазме крови до лечения является предиктором повышенной эффективности данного вида терапии.

Настоящее исследование посвящено изучению содержания растворимых sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных НМРЛ и ПРП. Результаты работы показали, что повышенный уровень sPD-L1 в сыворотке крови больных НМРЛ ассоциирован с более поздней стадией заболевания и неблагоприятным прогнозом. Полученные результаты согласуются с данными современной литературы [11–13]. D. Jovanović и соавт. определили, что более высокий уровень sPD-L1 в крови характерен для пациентов с НМРЛ по сравнению с опухолями легкого других гистотипов [13]. Необходимо отметить, что изучение содержания sPD-L1 в крови больных раком легкого актуально не только в контексте иммунотерапии, но и при изучении эффективности ингибиторов тирозинкиназ [14]. В проведенном нами исследовании содержание sPD-1 при НМРЛ не являлось прогностически значимым, хотя литературные данные показывают, что увеличение концентрации данного белка связано с увеличением показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов с распространенным НМРЛ с мутациями *EGFR*, получавших эрлотиниб [15].

При анализе ассоциации содержания sPD-1 с клинико-морфологическими характеристиками рака пищевода показано, что более высокое содержание данного белка характерно для опухолей с меньшей распространенностью. При этом следует отметить, что проведенное нами исследование впервые показало, что sPD-1 является независимым статистически значимым маркером неблагоприятного прогноза ПРП. Высокое сывороточное содержание PD-L1 у пациентов с опухолями пищевода также ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, однако данные не достигли статистической достоверности. Это согласуется с рядом опубликованных исследований, посвященных данной проблеме [16, 17]. Все это свидетельствует о необходимости продолжения проведения подобных исследований для дальнейшего их применения в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования указывают на то, что на сегодняшний день нет однозначного мнения относительно клинической и прогностической значимости как тканевой экспрессии белков ключевых контрольных точек иммунитета PD-1/PD-L1, так их растворимых форм. Также стоит отметить, что в большинстве исследований

отмечено отсутствие корреляции между тканевой экспрессией данных белков и их присутствием в растворимой форме в биологических жидкостях, что, безусловно, указывает на необходимость дальнейшего изучения их взаимодействия. При дальнейшем накоплении большего количества данных их разброс будет снижаться, что в конечном итоге приведет к возможности их применения в клинической практике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Orme J.J., Enninga E.A.L., Lucien-Matteoni F., Dale H., Burgstaler E., Harrington S.M. et al. Therapeutic plasma exchange clears circulating soluble PD-L1 and PD-L1-positive extracellular vesicles. *J. Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001113. DOI: 10.1136/jitc-2020-001113.
- Chen Y., Wang Q., Shi B., Xu P., Hu Z., Bai L. 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):23–28. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.06.004.
- Daassi D., Mahoney K.M., Freeman G.J. The importance of exosomal PDL1 in tumour immune evasion. *Nat. Rev. Immunol*. 2020;20(4):209–215. DOI: 10.1038/s41577-019-0264-y.
- Zhou J., Mahoney K.M., Giobbie-Hurder A., Zhao F., Lee S., Liao X. et al. Soluble PD-L1 as a Biomarker in Malignant Melanoma Treated with Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol. Res*. 2017;5(6):480–492. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0329.
- Hofman P., Heeke S., Alix-Panabieres C., Pantel K. Liquid biopsy in the era of immuno-oncology: is it ready for prime-time use for cancer patients? *Ann. Oncol*. 2019;30(9):1448–1459. DOI: 10.1093/annonc/mdz196.
- Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Горячева И.О. и др. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком: клинико-морфологические корреляции. *Онкоурология*. 2019;15(1):15–22. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-15-22.
- Ковалева О.В., Рашидова М.А., Грачев А.Н., Масленников В.В., Булычева И.В., Герштейн Е.С. и др. Факторы иммуносупрессии PD-1, PD-L1, IDO1 и колоректальный рак. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2021;497(1):160–164. DOI: 10.31857/S2686738921020153.
- Ji S., Chen H., Yang K., Zhang G., Mao B., Hu Y. et al. Peripheral cytokine levels as predictive biomarkers of benefit from immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Biomed. Pharmacother*. 2020;129:110457. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110457.
- Assi H.I., Kamphorst A.O., Moukalled N.M., Ramalingam S.S. Immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2018;124(2):248–261. DOI: 10.1002/cncr.31105
- Costantini A., Julie C., Dumenil C., Helias-Rodzewicz Z., Tisserand J., Dumoulin J. et al. Predictive role of plasmatic biomarkers in advanced non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology*. 2018;7(8):e1452581. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1452581.
- Okuma Y., Hosomi Y., Nakahara Y., Watanabe K., Sagawa Y., Homma S. High plasma levels of soluble programmed cell death ligand 1 are prognostic for reduced survival in advanced lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;104:1–6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.11.023.
- Castello A., Rossi S., Toschi L., Mansi L., Lopci E. Soluble PD-L1 in NSCLC Patients Treated with Checkpoint Inhibitors and Its Correlation with Metabolic Parameters. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1373. DOI: 10.3390/cancers12061373
- Jovanovic D., Roksandic-Milenkovic M., Kotur-Stevuljevic J., Ceriman V., Vukanic I., Samardzic N. et al. Soluble sPD-L1 and serum amyloid A1 as potential biomarkers for lung cancer. *J. Med. Biochem*. 2019;38(3):332–341. DOI: 10.2478/jomb-2018-0036.
- Jia Y., Li X., Zhao C., Ren S., Su C., Gao G. et al. Soluble PD-L1 as a predictor of the response to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Front. Oncol*. 2020;10:1455. DOI: 10.3389/fonc.2020.01455.
- 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.
- Shiraishi T., Toyozumi T., Sakata H., Murakami K., Kano M., Matsumoto Y. et al. Soluble PD-L1 concentration is proportional to the expression of PD-L1 in tissue and is associated with a poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology*. 2022;100(1):39–47. DOI: 10.1159/000518740.
- Fu R., Jing C.Q., Li X.R., Tan Z.F., Li H.J. Prognostic significance of serum PD-L1 level in patients with locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma treated with combination cytotoxic chemotherapy. *Cancer Manag. Res*. 2021;13:4935–4946. DOI: 10.2147/CMAR.S312690.

Вклад авторов

Стилиди И.С. – клиническая работа с пациентами, научное редактирование текста. Ковалева О.В. – статистическая обработка данных, написание статьи. Грачев А.Н. – анализ литературных данных, написание статьи. Чевкина Е.М. – анализ литературных данных, написание статьи. Подлесная П.А., Царапаев П.В. – получение экспериментальных данных. Сулейманов Э.А. – научное редактирование текста. Кушлинский Н.Е. – разработка дизайна исследования, общее руководство работой, окончательное редактирование и одобрение текста рукописи.

Информация об авторах

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Ковалева Ольга Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория регуляции клеточных и вирусных онкогенов, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, ovkovleva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>

Грачев Алексей Николаевич – д-р биол. наук, зав. лабораторией биологии стромальных клеток опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Alexei.gratchev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>

Чевкина Елена Максимовна – д-р биол. наук, зав. лабораторией регуляции клеточных и вирусных онкогенов, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, tchevkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8837-7969>

Подлесная Полина Алексеевна – лаборант-исследователь, лаборатория биологии стромальных клеток опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, polina.pod@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2312-5546>

Царапаев Павел Валерьевич – лаборант-исследователь, лаборатория клинической биохимии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, psarapaev96@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1182-1010>

Сулейманов Эльхан Абдуллаевич – профессор, кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, РУДН, г. Москва.

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории клинической биохимии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, biochimia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

(✉) **Ковалева Ольга Владимировна**, ovkovleva@gmail.com

Поступила в редакцию 07.03.2022;
одобрена после рецензирования 06.05.2022;
принята к публикации 25.05.2022