



Оригинальная статья

Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в плазме крови больных новообразованиями яичников

Герштейн Е.С.¹ • Уткин Д.О.² • Горячева И.О.¹ • Хуламханова М.М.³ • Петрикова Н.А.² • Виноградов И.И.⁴ • Алферов А.А.³ • Стилиди И.С.¹ • Кушлинский Н.Е.¹

Актуальность. Рак яичников – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, лидирующее по числу смертельных случаев среди новообразований женских половых органов. В современные схемы лечения рака яичников, наряду с активным хирургическим вмешательством, входят различные схемы химиотерапии, которые во многих случаях оказываются весьма эффективными, но процент рецидивов и смертность все еще остаются высокими. В последние годы значительный интерес вызывает возможность иммунотерапевтического воздействия на рак яичников, обусловленная открытием сигнального пути так называемых контрольных точек иммунитета – PD-1/PD-L, контролирующего в физиологических условиях выраженность и длительность аутоиммунного ответа. В качестве предикторов эффективности анти-PD-1/PD-L-терапии активно изучают экспрессию PD-1 и/или PD-L1 в опухолях, однако этот подход имеет ряд ограничений и проблем, в решении которых может помочь исследование растворимых форм PD-1 (sPD-1) и его лиганда (sPD-L1) в сыворотке или плазме крови. **Цель** – сравнительная оценка содержания sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови практически здоровых женщин, больных раком, пограничными и доброкачественными опухолями яичников, а также анализ взаимосвязи уровня этих маркеров с основными клинико-морфологическими особенностями рака яичников. **Материал и методы.** Обследовано

62 больных новообразованиями яичников в возрасте от 32 до 77 лет (медиана – 56,5 года). У 15 пациенток выявлены доброкачественные опухоли, у 9 – пограничные и у 38 – рак яичников. Группа контроля включала 17 практически здоровых женщин в возрасте от 24 до 67 лет (медиана – 49 лет). Концентрацию исследуемых белков в плазме крови определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа (Affimetrix, eBioscience, США). **Результаты.** Уровни sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови больных раком яичников (медианы 41,3 и 48,0 пг/мл соответственно) не отличались от показателей группы контроля (49,5 и 43,8 пг/мл соответственно). Уровень sPD-L1 у пациенток с доброкачественными опухолями (медиана 22,2 пг/мл) был ниже, чем в контроле ($p < 0,01$). Наиболее низкий уровень sPD-1 обнаружен в плазме крови пациенток с пограничными новообразованиями яичников, при этом различие с группой больных раком было статистически значимым ($p < 0,05$). Корреляции между уровнями sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови ни в одной из обследованных групп не обнаружено. Уровень sPD-L1 возрастал с увеличением стадии заболевания ($R=0,44$; $p < 0,01$). Наиболее значимое увеличение происходило на самой распространенной IIIc стадии ($p < 0,05$ по сравнению со всеми более ранними стадиями). Уровень sPD-L1 был также статистически значимо выше у пациенток с асцитом, чем у больных без асцита. Концентрация sPD-1 в плазме крови не

зависела от показателей распространенности рака яичников, однако по медиане была в 1,3–1,44 раза ниже при I стадии, чем при II–III, снижалась при опухолях размером более 10 см (по данным ультразвукового исследования) и у пациенток с асцитом. Статистически значимой взаимосвязи уровней маркеров с гистологическим строением и степенью дифференцировки рака яичников не обнаружено. **Заключение.** Уровень sPD-L1 при раке яичников коррелирует с распространенностью процесса и может рассматриваться в качестве перспективного маркера для мониторинга эффективности анти-PD-1/PD-L1-терапии. Вопрос о клиническом значении sPD-1 требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: белки контрольных точек иммунитета, sPD-L1, sPD-1, рак яичников, плазма крови, иммунотерапия

Для цитирования: Герштейн ЕС, Уткин ДО, Горячева ИО, Хуламханова ММ, Петрикова НА, Виноградов ИИ, Алферов АА, Стилиди ИС, Кушлинский НЕ. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в плазме крови больных новообразованиями яичников. Альманах клинической медицины. 2018;46(7):690–8. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-690-698.

Поступила 25.10.2018;
принята к публикации 14.11.2018



Рак яичников – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, лидирующее по числу смертельных случаев среди новообразований женских половых органов. Несмотря на наличие достаточно специфичных и чувствительных серологических маркеров, у большинства пациенток рак яичников по-прежнему диагностируется на поздних стадиях, когда опухоль уже распространена по брюшине. В современные схемы лечения рака яичников, наряду с активным хирургическим вмешательством, входят различные схемы адъювантной и неoadъювантной химиотерапии, в первую очередь на основе препаратов платины. Во многих случаях они оказываются весьма эффективными, но процент рецидивов и смертность все еще остаются высокими. Многие исследователи и клиницисты связывают дальнейший прогресс в повышении эффективности лечения этого заболевания не только с рациональным использованием существующих методов комбинированного и комплексного лечения, но и с разработкой принципиально новых патогенетических методов терапии, основанных на современных достижениях в изучении биохимии и молекулярной биологии опухолей.

Следует отметить, что многолетние попытки использования в лечении рака яичников различных видов гормонотерапии так и не привели к значительному успеху, так же как не нашли пока своего места в лечении этого заболевания и современные молекулярно-направленные («таргетные») препараты. В последние годы значительный интерес вызывает возможность иммунотерапевтического воздействия на рак яичников, обусловленная открытием сигнального пути так называемых контрольных точек иммунитета – PD-1/PD-L, контролирующего в физиологических условиях выраженность и длительность аутоиммунного ответа, предотвращая повреждение собственных тканей, и внедрением в клиническую практику препаратов, направленных на подавление его активности [1–3].

Основные компоненты этого сигнального пути – белок программируемой клеточной гибели PD-1 (англ. programmed cell death protein) и два его лиганда PD-L1 и PD-L2. PD-1 представляет собой мембранный рецептор 1-го типа, принадлежащий к семейству CD28/CTLA-4 регуляторов Т-клеток

и экспрессирующийся на их поверхности. Из лигандов наиболее значим PD-L1, известный также как кластер дифференцировки 274 (CD274), или гомолог B7 1-го типа (B7-H1). В норме PD-L1 экспрессируется прежде всего на антигенпрезентирующих дендритных и макрофагоподобных клетках периферических органов, а также на клетках плаценты, островков поджелудочной железы и сетчатки. В то же время мРНК PD-L1 обнаруживается в значительно более широком спектре тканей, а индуцированная экспрессия PD-L1 может наблюдаться и на Т- и В-лимфоцитах, естественных киллерах, макрофагах, мезенхимальных стволовых и эпителиальных клетках. Активация PD-1/PD-L1 пути стимулирует апоптоз антигенспецифичных Т-клеток в лимфоузлах и одновременно подавляет апоптоз регуляторных супрессорных Т-клеток, что позволяет опухоли уйти от иммунного ответа организма. В связи с этим моноклональные антитела к PD-1 и PD-L1, предотвращающие их взаимодействие друг с другом и ингибирующие иммуносупрессивные эффекты опухолей, находят сейчас активное применение в терапии многих онкологических заболеваний [4], в первую очередь меланомы [5] и почечно-клеточной карциномы [6, 7]. Предпринимаются и достаточно серьезные попытки использования этого вида иммунотерапии при раке яичников, в том числе резистентном к препаратам платины [3, 8].

Экспрессию PD-1 и/или PD-L1 в опухолях активно изучают в качестве предиктора эффективности анти-PD-1/PD-L иммунотерапии [9, 10]. Эти белки рассматривают и как молекулярные маркеры общего прогноза течения онкологических заболеваний и выживаемости пациентов, и в некоторых предварительных исследованиях уже показано неблагоприятное влияние высокой активности PD-1/PD-L пути на клиническое течение целого ряда опухолей [11–14]. В немногочисленных исследованиях установлено наличие положительной взаимосвязи экспрессии PD-1 и/или PD-L1 при раке яичников с распространенностью и степенью злокачественности опухоли [15, 16], ее ассоциация с мутациями генов *BRCA1/2* и *TP53* [17, 18] и микросателлитной нестабильностью, являющейся одним из показателей чувствительности к анти-PD-1/PD-L терапии [19]. Обнаружена также экспрессия этих белков на

Герштейн Елена

Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии¹
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 324 11 59.
E-mail: esgershtein@gmail.com

Уткин Дмитрий Олегович –

врач отделения онкогинекологии²

Горячева Ирина

Олеговна – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической биохимии¹

Хуламханова Марина Муратовна – аспирант кафедры онкологии³

Петрикова Наталья

Александровна – врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения с патоморфологической лабораторией⁴

Виноградов Илья

Игоревич – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики⁴

Алферов Александр

Андреевич – аспирант кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования³

Стилиди Иван

Сократович – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии, директор¹

Кушлинский Николай

Евгеньевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией клинической биохимии¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

² ФГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер»; 390047, г. Рязань, ул. Спортивная, 13, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9, Российская Федерация

инфильтрирующих опухоль макрофагах и лимфоцитах, неоднозначно влияющая на выживаемость пациентов.

Вместе с тем, по данным ряда крупных рандомизированных исследований, связь результатов иммуногистохимического (ИГХ) определения экспрессии PD-1 и PD-L1 в опухолях с эффективностью анти-PD-1 терапии оказалась неоднозначной и зависела от вида злокачественного новообразования [10, 20]. Скорее всего, это связано с трудностями стандартизации ИГХ-метода, результаты которого зависят от техники подготовки образцов, применяемых антител, различающихся по специфичности и сродству к различным эпитопам исследуемых белков, а также от критериев, используемых при интерпретации полученных данных. Одной из важнейших проблем ИГХ-тестирования PD-1 и PD-L1 является то, что эти молекулы экспрессируются не только на клетках самой опухоли, но и на инфильтрирующих ее клетках иммунной системы, и на данном этапе исследований неизвестно, какой тип экспрессии более значим для клиники. Другая проблема заключается в наличии не связанных с мембраной форм данных белков, которые могут давать ложноположительные результаты, при этом их роль в патогенезе опухолей пока не вполне ясна.

В решении хотя бы части проблем, связанных с ИГХ-тестированием, важную роль может сыграть исследование растворимых форм PD-1 (sPD-1) и его лиганда (sPD-L1), обнаруженных относительно недавно в периферической крови, в том числе онкологических больных [21]. Происхождение sPD-1 и sPD-L1 пока точно не установлено, однако, как и растворимые формы других мембранных белков, они могут образовываться либо в результате гидролитического отщепления внеклеточного домена мембраносвязанной молекулы, либо на более раннем этапе – при альтернативном сплайсинге мРНК этой нативной мембранной формы. Публикаций о роли sPD-1 и sPD-L1 при разных онкологических заболеваниях пока немного, большинство из них суммированы в фундаментальном обзоре [21], а также в метааналитических исследованиях [22, 23]. Однако это направление активно развивается, и еще несколько работ опубликовано уже после выхода этих обзорных статей [24–27]. Так, недавно мы показали, что sPD-L1 повышен в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком по сравнению с контролем, увеличивается по мере нарастания распространенности процесса, а также при опухолях высокой степени злокачественности [28].

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка содержания sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови практически здоровых людей, больных раком,

пограничными и доброкачественными опухолями яичников, а также анализ взаимосвязи уровня этих маркеров с основными клинко-морфологическими особенностями рака яичников.

Материал и методы

В исследование включено 62 больных новообразованиями яичников в возрасте от 32 до 77 лет (медиана – 56,5 года), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и отделении онкогинекологии ГБУ РО ОКОД в период с марта 2017 по апрель 2018 г. Из 62 обследованных пациенток у 15 (24%) выявлены доброкачественные новообразования яичников, у 9 (15%) – пограничные и у 38 (61%) – рак яичников. В качестве контроля обследовали 17 практически здоровых женщин в возрасте от 24 до 67 лет (медиана – 49 лет).

У 11 из 15 больных доброкачественными опухолями выявлены серозные цистаденомы (у 1 – с муцинозным компонентом), у 3 – эндометриоидные и у 1 – муцинозная сосочковая цистаденома. Среди больных пограничными опухолями у 6 (67%) они имели серозный и у 3 (33%) – муцинозный гистологический тип.

Стадирование и гистологическая классификация злокачественных опухолей яичников проведены в соответствии с рекомендациями Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) 2014 г. Стадия IA диагностирована у 2, IC – у 14 больных; по 3 пациентки имели IB, IC и IIIA стадии, 12 – IIIC; также обследована 1 больная с IIIB стадией рака яичников. Из-за небольшого размера подгрупп при статистическом анализе пациентки были объединены в 4 группы: группу I стадии составили 16 больных, II – 6, IIIA–B – 4 и IIIC – 12. При гистологическом исследовании опухоли у 22 пациенток выявлена серозная, у 10 эндометриоидная и у 6 муцинозная аденокарциномы яичников.

Уровни СА-125 в сыворотке крови определены у 36 больных раком яичников (6 – 5451; медиана 355 Ед/л) и 8 пациенток с пограничными опухолями яичников (25 – 3109; медиана 455 Ед/л). У некоторых пациенток исследован также уровень маркера HE4.

Исследование проведено согласно требованиям комиссии по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУ РО ОКОД.

Концентрацию sPD-L1 и sPD-1 определяли в плазме крови, полученной по стандартной методике с использованием ЭДТА до начала специфического лечения, с помощью стандартных наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа



Human PD-L1 Platinum ELISA и Human PD-1 ELISA kit (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) на 1 мл плазмы крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 7.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, медианный тест, тест корреляции рангов Спирмена. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровни sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови больных раком яичников статистически значимо не отличались от показателей группы контроля (табл. 1). Уровень sPD-L1 у пациенток с доброкачественными опухолями был ниже, чем в контроле (медианы 22,2 и 49,5 пг/мл соответственно; $p < 0,01$), уровень этого маркера был также снижен при пограничных опухолях (медиана 28,7 пг/мл), но это различие не достигло порога статистической значимости. Наиболее низкий уровень sPD-1 обнаружен в плазме крови пациенток с пограничными новообразованиями яичников, при этом различие с группой больных раком было статистически значимым ($p < 0,05$). Корреляции между уровнями sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови ни в одной из обследованных групп не обнаружено.

Статистически значимой взаимосвязи уровней sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови с возрастом и менопаузным статусом ни у пациенток, ни в контрольной группе мы не обнаружили, однако в литературе описано увеличение уровня sPD-L1 с возрастом [22].

При анализе уровней исследуемых маркеров в плазме крови в зависимости от показателей распространенности рака яичников (табл. 2) установлено, что уровень sPD-L1 возрастал с увеличением стадии заболевания ($R=0,44$; $p < 0,01$). Наиболее значимое увеличение происходило на самой распространенной IIIС стадии, то есть при наличии внутрибрюшинных метастазов за пределами таза и/или в регионарных (подчревных, общих/наружных подвздошных, боковых крестцовых, парааортальных или паховых) лимфоузлах ($p < 0,05$ по сравнению со всеми более ранними стадиями; см. табл. 2).

Статистически значимых различий уровней данного маркера в зависимости от размера первичной опухоли по данным ультразвукового исследования не выявлено. Вместе с тем можно отметить его двукратное повышение при размере опухоли более 10 см (медиана 53,6 пг/мл) по сравнению с показателями пациенток с меньшими размерами опухоли (см. табл. 2). При этом у единственной пациентки с двусторонним поражением яичников уровень sPD-L1 в плазме крови оказался очень низким – всего 4,2 пг/мл. В то же время уровень sPD-L1 у пациенток с асцитом был статистически значимо выше, чем у больных без асцита ($p < 0,05$).

Концентрация sPD-1 в плазме крови не зависела от стадии рака яичников, но по медиане была в 1,3–1,44 раза ниже при I стадии, чем при более распространенном процессе (см. табл. 2). Уровень маркера был ниже при опухолях размером более 10 см по данным ультразвукового исследования (медиана 37,8 пг/мл), чем при новообразованиях меньшего размера (медиана в объединенной группе < 10 см – 51,8 пг/мл; $p = 0,08$). Его более высокий уровень при отсутствии асцита, чем при его наличии, не был статистически значимым (см. табл. 2).

Обследованные группы	N	sPD-L1, пг/мл		sPD-1, пг/мл	
		диапазон	медиана 25%; 75%	диапазон	медиана 25%; 75%
Больные раком яичников	38	4,2–108	41,3 15,5; 49,9	25,2–89,9	48,0** 35,8; 46,9
Больные пограничными опухолями яичников	9	10,3–113	28,7 18,1; 61,8	30,2–52,9	39,2 30,9; 45,8
Больные доброкачественными опухолями	15	11,9–155	22,2* 15,5; 32,2	32,1–150	48,8 41,4; 63,0
Контроль	17	7,6–102	49,5 29,5; 80,4	22,7–65,3	43,8 37,8; 53,8

Таблица 1.

Содержание sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови больных опухолями яичников и группы контроля

N – количество пациентов, абс.

* $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ** $p < 0,05$ по сравнению с группой больных пограничными опухолями яичников

**Таблица 2.**

Содержание sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови больных в зависимости от показателей распространенности рака яичников

Показатель распространенности	N	sPD-L1, пг/мл		sPD-1, пг/мл	
		медиана	25%; 75%	медиана	25%; 75%
Стадия					
I	16	24,7*	10,8; 53,2	38,3	33,2; 50,1
II	6	19,6*	12,4; 42,0	55,0	40,7; 60,9
IIIА–В	4	31,2*	23,7; 39,3	50,5	43,9; 61,6
IIIC	12	51,7	46,4; 75,4	52,0	39,8; 73,1
Размер опухоли по данным ультразвукового исследования					
< 5 см	5	26,5	9,7; 71,2	47,4	44,5; 50,9
5–10 см	19	26,7	17,6; 48,3	55,3	41,8; 66,3
< 10 см	13	53,6	16,1; 66,1	37,8	33,2; 59,1
двустороннее поражение	1	4,2	–	35,8	–
Наличие асцита					
да	19	51,7**	26,2; 71,9	43,4	35,5; 58,0
нет	19	21,2	12,4; 40,5	51,9	44,1; 60,9

N – количество пациентов, абс.

* $p < 0,05$ по сравнению с IIIC; ** $p < 0,05$ по сравнению с пациентками без асцита

У 58% обследованных пациенток аденокарциномы яичников относились к серозному типу, эндометриоидный и муцинозный рак составили соответственно 26 и 16%. Статистически значимых различий уровней sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови в зависимости от гистологического строения опухоли не обнаружено (табл. 3). Следует указать только на более высокие показатели обоих маркеров у больных эндометриоидным по сравнению с другими гистологическими типами рака яичников. Степень дифференцировки опухоли удалось оценить у 34 пациенток. Большинство опухолей были отнесены либо к умеренной (50%), либо к низкой (38%) степени дифференцировки, и статистически значимых различий между ними ни для одного из маркеров не установлено (см. табл. 3). В группу больных с высокодифференцированными опухолями вошли всего 4 пациентки, при этом можно отметить, что уровень sPD-L1 в плазме крови (18,5 пг/мл) был у них существенно ниже, чем в двух других подгруппах (см. табл. 3).

Таким образом, уровень sPD-L1 – растворимой формы ключевого лиганда белка контролируемой клеточной гибели PD1 – в плазме крови больных раком яичников не отличается от показателей группы контроля, но увеличивается по мере нарастания распространенности процесса, а также коррелирует с уровнем классического маркера рака яичников CA125 ($R = 0,39$; $p < 0,05$) и с уровнем HE4, но статистически незначимо ($R = 0,48$; $p = 0,13$).

По данным литературы, увеличение концентрации sPD-L1 в сыворотке или плазме крови на поздних стадиях заболевания наблюдается также у больных раком желудка [29], печени [30], почки, немелкоклеточным раком легкого [31], некоторыми видами лимфом [26]. Для этих заболеваний показано неблагоприятное влияние высоких уровней sPD-L1 в периферической крови на выживаемость пациентов. В большинстве этих работ, в том числе в недавно опубликованном нами исследовании больных почечно-клеточным раком [28], обнаружено также повышение уровня sPD-L1 у онкологических больных по сравнению с контролем. Имеющиеся в литературе данные по плоскоклеточному раку головы и шеи противоречивы, а при раке поджелудочной железы и раке шейки матки статистически значимого увеличения уровня sPD-L1 и его взаимосвязи с клинико-морфологическими факторами не выявлено [21].

В отличие от лиганда, уровень растворимого рецептора sPD-1 мало зависит от распространенности рака яичников, его уровень не коррелирует с уровнями CA125 и HE4. Более того, отмечается тенденция к снижению уровня sPD-1 на поздних стадиях, при больших размерах первичной опухоли и наличии асцита. Публикаций, посвященных клиническому значению sPD-1, очень мало. Описано повышение уровня данного маркера на фоне успешного лечения больных немелкоклеточным раком легкого эрлотинибом, его взаимосвязь



Данные гистологического исследования	N	sPD-L1, пг/мл		sPD-1, пг/мл	
		медиана	25%; 75%	медиана	25%; 75%
Гистологическое строение					
серозный рак	22	31,2	13,5; 48,8	45,9	35,8; 60,9
муцинозный рак	6	31,5	12,4; 71,9	38,6	32,8; 59,1
эндометриоидный рак	10	53,2	26,7; 64,7	53,7	40,7; 68,8
Степень дифференцировки					
высокая	4	18,5	7,5; 49,0	45,5	34,2; 57,2
умеренная	17	42,0	21,2; 53,2	42,1	37,8; 56,5
низкая	13	44,4	17,6; 53,6	53,6	44,9; 72,7

Таблица 3.

Содержание sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови больных раком яичников в зависимости от гистологического строения и степени дифференцировки опухоли

N – количество пациентов, абс.

с риском развития гепатоцеллюлярного рака у больных гепатитом С, а при исследовании больных раком поджелудочной железы, шейки матки, головы и шеи взаимосвязи уровней sPD-1 с распространенностью процесса и прогнозом заболевания не обнаружено (см. обзор [21]).

К сожалению, по большинству локализаций опубликованы только единичные исследования (в особенности это касается sPD-1), в которых использованы разнообразные тест-системы и биологический материал (либо сыворотка, либо плазма крови). Все это приводит к значительному разбросу получаемых результатов и невозможности на данном этапе определить четкие пороговые значения для предиктивных, прогностических и диагностических целей. В частности, в единственном исследовании sPD-L1 при новообразованиях яичников [27] использовали систему, разработанную непосредственно в лаборатории авторов, тогда как наше исследование выполнено с помощью стандартизованных наборов реагентов для иммуноферментного анализа.

Как уже отмечено выше, в последние годы опубликовано несколько работ о роли сигнальной системы PD-1/PD-L при раке яичников, при этом их экспрессию оценивали как на опухолевых клетках, так и на инфильтрирующих опухоль клетках иммунной системы, используя не только ИГХ-метод [15, 16], но и определение соответствующих мРНК [18]. Хотелось бы отметить продемонстрированное в одном из этих исследований [15] увеличение экспрессии PD-L1 при распространенном процессе и в опухолях высокой степени злокачественности, совпадающее с некоторыми закономерностями, выявленными нами для sPD-L в плазме крови.

Вместе с тем J. Chatterjee и соавт. [27], также изучавшие sPD-L в плазме, не сравнивали полученные данные с клинико-морфологическими факторами и прогнозом заболевания, но в отличие от нас выявили статистически значимое увеличение уровня маркера у больных раком яичников по сравнению с контролем и пациентками с доброкачественными опухолями. Это может быть связано с принципиальным различием использованных иммуноферментных методов.

Заключение

Результаты исследования sPD-L1 в сыворотке и плазме крови, накопившиеся за последние несколько лет, свидетельствуют о перспективности дальнейшего углубленного изучения роли этого маркера при опухолях различных локализаций. На основании этих данных, включая результаты настоящего сравнительного пилотного исследования больных новообразованиями яичников, можно предположить, что циркулирующий в крови sPD-L1, связываясь с PD-1 на лимфоцитах, способствует ускользанию опухоли от иммунного ответа и прогрессированию заболевания, однако существование такого механизма пока не доказано. Более сложным и неоднозначным представляется вопрос о клиническом значении растворимого рецептора sPD-1, уровень которого, скорее всего, не зависит от распространенности опухолевого процесса и не влияет на прогноз онкологических заболеваний. Особый интерес может представлять изучение динамики растворимых маркеров сигнального пути контрольных точек иммунитета в плазме крови на фоне специфической анти-PD-1/PD-L-терапии. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

- 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):184–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.002.
- Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Anti-PD-L1/PD-1 immune therapies in ovarian cancer: basic mechanism and future clinical application. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(3):456–61. doi: 10.1007/s10147-016-0968-y.
- Inayama Y, Hamanishi J, Matsumura N, Murakami R, Abiko K, Yamaguchi K, Baba T, Horie K, Konishi I, Mandai M. Antitumor effect of nivolumab on subsequent chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Oncologist.* 2018;23(11):1382–4. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0167.
- Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(3):462–73. doi: 10.1007/s10147-016-0959-z.
- Yun S, Vincelette ND, Green MR, Wahner Hendrickson AE, Abraham I. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med.* 2016;5(7):1481–91. doi: 10.1002/cam4.732.
- Massari F, Santoni M, Ciccarese C, Santini D, Alfieri S, Martignoni G, Brunelli M, Piva F, Berardi R, Montironi R, Porta C, Cascinu S, Tortora G. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(2):114–21. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.013.
- Кушлинский HE, Фридман MB, Морозов AA, Герштейн ЕС, Кадагидзе ЗГ, Матвеев ВБ. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. *Онкоурология.* 2018;14(2):54–67. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67.
- Zhu X, Xu J, Cai H, Lang J. Carboplatin and programmed death-ligand 1 blockade synergistically produce a similar antitumor effect to carboplatin alone in murine ID8 ovarian cancer model. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(2):303–11. doi: 10.1111/jog.13521.
- Maleki Vareki S, Garrigós C, Duran I. Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;116:116–24. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.001.
- Yuasa T, Masuda H, Yamamoto S, Numao N, Yonese J. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(4):629–34. doi: 10.1007/s10147-017-1122-1.
- Zhang Y, Kang S, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, Guo Z, Peng G, Chen G, He J, Liang W. Prognostic significance of programmed cell death 1 (PD-1) or PD-1 ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial-originated cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(6):e515. doi: 10.1097/MD.0000000000000515.
- Sacher AG, Gandhi L. Biomarkers for the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small-cell lung cancer: a review. *JAMA Oncol.* 2016;2(9):1217–22. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0639.
- Kim KS, Sekar RR, Patil D, Dimarco MA, Kissick HT, Bilen MA, Osunkoya AO, Master VA. Evaluation of programmed cell death protein 1 (PD-1) expression as a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncoimmunology.* 2018;7(4):e1413519. doi: 10.1080/2162402X.2017.1413519.
- Huang X, Zhang W, Zhang Z, Shi D, Wu F, Zhong B, Shao Z. Prognostic value of programmed cell death 1 ligand-1 (PD-L1) or PD-1 expression in patients with osteosarcoma: a meta-analysis. *J Cancer.* 2018;9(14):2525–31. doi: 10.7150/jca.25011.
- Drakes ML, Mehrotra S, Aldulescu M, Potkul RK, Liu Y, Grisoli A, Joyce C, O'Brien TE, Stack MS, Stiff PJ. 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.
- Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H, Sehoul J, Wienert S, Lindner J, Budczies 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):1486–99. doi: 10.18632/oncotarget.6429.
- Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF, Garber JE, Chowdhury D, Wu CJ, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget.* 2016;7(12):13587–98. doi: 10.18632/oncotarget.7277.
- Wieser V, Gaugg I, Fleischer M, Shivalingaiah G, Wenzel S, Sprung S, Lax SF, Zeimet AG, Fiegl H, Marth C. BRCA1/2 and TP53 mutation status associates with PD-1 and PD-L1 expression in ovarian cancer. *Oncotarget.* 2018;9(25):17501–11. doi: 10.18632/oncotarget.24770.
- Howitt BE, Strickland KC, Sholl LM, Rodig S, Ritterhouse LL, Chowdhury D, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology.* 2017;6(2):e1277308. doi: 10.1080/2162402X.2016.1277308.
- Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(5):275–87. doi: 10.1038/nrc.2016.36.
- Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget.* 2017;8(57):97671–82. doi: 10.18632/oncotarget.18311.
- Ding Y, Sun C, Li J, Hu L, Li M, Liu J, Pu L, Xiong S. The prognostic significance of soluble programmed death ligand 1 expression in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Immunol.* 2017;86(5):361–7. doi: 10.1111/sji.12596.
- We W, Xu B, Wang Y, Wu C, Jiang J, Wu C. Prognostic significance of circulating soluble programmed death ligand-1 in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(3):e9617. doi: 10.1097/MD.0000000000009617.
- Theodoraki MN, Yerneni SS, Hoffmann TK, Gooding WE, Whiteside TL. Clinical significance of PD-L1(+) exosomes in plasma of head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):896–905. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664.
- Kim HJ, Park S, Kim KJ, Seong J. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;129(1):130–5. doi: 10.1016/j.radonc.2017.11.027.
- Guo X, Wang J, Jin J, Chen H, Zhen Z, Jiang W, Lin T, Huang H, Xia Z, Sun X. High serum level of soluble programmed death ligand 1 is associated with a poor prognosis in Hodgkin lymphoma. *Transl Oncol.* 2018;11(3):779–85. doi: 10.1016/j.tranon.2018.03.012.
- Chatterjee J, Dai W, Aziz NHA, Teo PY, Wahba J, Phelps DL, Maine CJ, Whilding LM, Dina R, Trevisan G, Flower KJ, George AJT, 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):3453–60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2366.
- Кушлинский HE, Герштейн ЕС, Морозов AA, Горячева ИО, Филипенко МЛ, Алферов АА, Бежанова СД, Базаев ВВ, Казанцева ИА. Растворимый лиганд рецептора контрольной точки иммунитета (sPD-L1) в сыворотке крови при почечно-клеточном раке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018;166(9):325–9.
- Zheng Z, Bu Z, Liu X, Zhang L, Li Z, Wu A, Wu X, Cheng X, Xing X, Du H, Wang X, Hu Y, Ji J. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(1):104–11. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.08.
- Finkelmeier F, Canli O, Tal A, Pleli T, Trojan J, Schmidt M, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Gretten FR, Waidmann O. High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis. *Eur J Cancer.* 2016;59:152–9. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.002.
- Zhang J, Gao J, Li Y, Nie J, Dai L, Hu W, Chen X, Han J, Ma X, Tian G, Wu D, Shen L, Fang J. Circulating PD-L1 in NSCLC patients and the correlation between the level of PD-L1 expression and the clinical characteristics. *Thorac Cancer.* 2015;6(4):534–8. doi: 10.1111/1759-7714.12247.



References

- 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):184–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.002.
- Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Anti-PD-L1/PD-1 immune therapies in ovarian cancer: basic mechanism and future clinical application. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(3):456–61. doi: 10.1007/s10147-016-0968-y.
- Inayama Y, Hamanishi J, Matsumura N, Murakami R, Abiko K, Yamaguchi K, Baba T, Horie K, Konishi I, Mandai M. Antitumor effect of nivolumab on subsequent chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Oncologist.* 2018;23(11):1382–4. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0167.
- Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(3):462–73. doi: 10.1007/s10147-016-0959-z.
- Yun S, Vincelette ND, Green MR, Wahner Hendrickson AE, Abraham I. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med.* 2016;5(7):1481–91. doi: 10.1002/cam4.732.
- Massari F, Santoni M, Ciccarese C, Santini D, Alfieri S, Martignoni G, Brunelli M, Piva F, Berardi R, Montironi R, Porta C, Cascinu S, Tortora G. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(2):114–21. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.013.
- Kushlinskii NE, Fridman MV, Morozov AA, Gershtein ES, Kadagidze ZG, Matveev VB. Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. *Cancer Urology.* 2018;14(2):54–67. Russian. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67.
- Zhu X, Xu J, Cai H, Lang J. Carboplatin and programmed death-ligand 1 blockade synergistically produce a similar antitumor effect to carboplatin alone in murine ID8 ovarian cancer model. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(2):303–11. doi: 10.1111/jog.13521.
- Maleki Vareki S, Garrigós C, Duran I. Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;116:116–24. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.001.
- Yuasa T, Masuda H, Yamamoto S, Numao N, Yonese J. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(4):629–34. doi: 10.1007/s10147-017-1122-1.
- Zhang Y, Kang S, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, Guo Z, Peng G, Chen G, He J, Liang W. Prognostic significance of programmed cell death 1 (PD-1) or PD-1 ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial-originated cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(6):e515. doi: 10.1097/MD.0000000000000515.
- Sacher AG, Gandhi L. Biomarkers for the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small-cell lung cancer: a review. *JAMA Oncol.* 2016;2(9):1217–22. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0639.
- Kim KS, Sekar RR, Patil D, Dimarco MA, Kissick HT, Bilen MA, Osunkoya AO, Master VA. Evaluation of programmed cell death protein 1 (PD-1) expression as a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncoimmunology.* 2018;7(4):e1413519. doi: 10.1080/2162402X.2017.1413519.
- Huang X, Zhang W, Zhang Z, Shi D, Wu F, Zhong B, Shao Z. Prognostic value of programmed cell death 1 ligand-1 (PD-L1) or PD-1 expression in patients with osteosarcoma: a meta-analysis. *J Cancer.* 2018;9(14):2525–31. doi: 10.7150/jca.25011.
- Drakes ML, Mehrotra S, Aldulescu M, Potkul RK, Liu Y, Grisoli A, Joyce C, O'Brien TE, Stack MS, Stiff PJ. 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.
- Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H, Sehouli J, Wienert S, Lindner J, Budczies 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):1486–99. doi: 10.18632/oncotarget.6429.
- Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF, Garber JE, Chowdhury D, Wu CJ, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget.* 2016;7(12):13587–98. doi: 10.18632/oncotarget.7277.
- Wieser V, Gaugg I, Fleischer M, Shivalingaih G, Wenzel S, Sprung S, Lax SF, Zeimet AG, Fiegl H, Marth C. BRCA1/2 and TP53 mutation status associates with PD-1 and PD-L1 expression in ovarian cancer. *Oncotarget.* 2018;9(25):17501–11. doi: 10.18632/oncotarget.24770.
- Howitt BE, Strickland KC, Sholl LM, Rodig S, Ritterhouse LL, Chowdhury D, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology.* 2017;6(2):e1277308. doi: 10.1080/2162402X.2016.1277308.
- Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(5):275–87. doi: 10.1038/nrc.2016.36.
- Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget.* 2017;8(57):97671–82. doi: 10.18632/oncotarget.18311.
- Ding Y, Sun C, Li J, Hu L, Li M, Liu J, Pu L, Xiong S. The prognostic significance of soluble programmed death ligand 1 expression in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Immunol.* 2017;86(5):361–7. doi: 10.1111/sji.12596.
- We W, Xu B, Wang Y, Wu C, Jiang J, Wu C. Prognostic significance of circulating soluble programmed death ligand-1 in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(3):e9617. doi: 10.1097/MD.00000000000009617.
- Theodoraki MN, Yerneni SS, Hoffmann TK, Gooding WE, Whitesides TL. Clinical significance of PD-L1(+) exosomes in plasma of head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):896–905. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664.
- Kim HJ, Park S, Kim KJ, Seong J. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;129(1):130–5. doi: 10.1016/j.radonc.2017.11.027.
- Guo X, Wang J, Jin J, Chen H, Zhen Z, Jiang W, Lin T, Huang H, Xia Z, Sun X. High serum level of soluble programmed death ligand 1 is associated with a poor prognosis in Hodgkin lymphoma. *Transl Oncol.* 2018;11(3):779–85. doi: 10.1016/j.tranon.2018.03.012.
- Chatterjee J, Dai W, Aziz NHA, Teo PY, Wahba J, Phelps DL, Maine CJ, Whilding LM, Dina R, Trevisan G, Flower KJ, George AJT, 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):3453–60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2366.
- Kushlinskii NE, Gershtein ES, Morozov AA, Goryatcheva IO, Filipenko ML, Alferov AA, Bezhanova SD, Bazaev VV, Kazantseva IA. Soluble ligand of immune checkpoint receptor (sPD-L1) in blood serum of renal-cell carcinoma patients: clinical and pathologic correlations. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;166(9):325–9. Russian.
- Zheng Z, Bu Z, Liu X, Zhang L, Li Z, Wu A, Wu X, Cheng X, Xing X, Du H, Wang X, Hu Y, Ji J. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(1):104–11. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.08.
- Finkelmeier F, Canli O, Tal A, Pleli T, Trojan J, Schmidt M, Kronenberger B, Zeuzem S,



Piiper A, Greten FR, Waidmann O. High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis.

Eur J Cancer. 2016;59:152–9. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.002.

31. Zhang J, Gao J, Li Y, Nie J, Dai L, Hu W, Chen X, Han J, Ma X, Tian G, Wu D, Shen L, Fang J. Circu-

lating PD-L1 in NSCLC patients and the correlation between the level of PD-L1 expression and the clinical characteristics. Thorac Cancer. 2015;6(4):534–8. doi: 10.1111/1759-7714.12247.

Soluble forms of immune checkpoint receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in plasma of patients with ovarian neoplasms

E.S. Gershtein¹ • D.O. Utkin² • I.O. Goryacheva¹ • M.M. Khulamkhanova³ • N.A. Petrikova² • I.I. Vinogradov⁴ • A.A. Alferov³ • I.S. Stilidi¹ • N.E. Kushlinskii¹

Background: Ovarian cancer is one of the most common oncologic diseases holding the first place in mortality related to neoplasms of female genitalia. Along with active surgical intervention, contemporary ovarian cancer treatment includes various chemotherapeutic regimens which in many cases are quite effective, but relapse and death rates still remain high. In the recent years, major attention has been paid to the possibility of ovarian cancer immunotherapy associated with the discovery of the so-called “immune checkpoint” signaling, i.e. programmed cell death-1 / programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L) pathway, controlling intensity and duration of autoimmune response at physiologic conditions. Tumor PD-1 and/or PD-L1 expression is being actively studied as a predictor of anti-PD-1/PD-L treatment efficacy; however, this approach has certain limitations and problems that might be probably bypassed by determination of soluble PD-1 (sPD-1) and its ligand (sPD-L1) in serum or plasma. **Aim:** Comparative evaluation of sPD-1 and sPD-L1 content in plasma of healthy women and of patients with benign or borderline ovarian tumors and ovarian cancer, as well as the analysis of associations between these markers and main clinical and pathologic characteristics of ovarian cancer. **Materials and methods:** Sixty two (62) patients with ovarian neoplasms aged 32 to 77 (median, 56.5) years were enrolled into the study. Fifteen (15) patients had benign tumors, 9 had borderline, and 38, ovarian cancer. The control group included 17 healthy women aged 24 to 67 (median, 49) years. Plasma sPD-L1 and sPD-1 concentrations were measured with standard enzyme immunoassay kits (Affimetrix, eBioscience, USA). **Results:** Plasma sPD-L1 and sPD-1 levels in ovarian cancer patients (median, 41.3 and 48.0 pg/ml, respectively) did not differ significantly from those in the control group (49.5 and 43.8 pg/ml). sPD-L1 level in the patients with benign tumors (median, 22.2 pg/ml) was significantly

lower than in the control ($p < 0.01$). The lowest sPD-1 level in plasma was found in the patients with borderline ovarian neoplasms, the difference with the ovarian cancer group being statistically significant ($p < 0.05$). No correlations between sPD-L1 and sPD-1 plasma levels were found in any of the study groups. sPD-L1 level significantly increased with disease stage ($R = 0.44$; $p < 0.01$), the most significant increase being observed at the most advanced IIIc stage ($p < 0.05$ as compared to all other stages). sPD-L1 was also significantly higher in the patients with ascites than in those without ascites. Plasma sPD-1 concentration was not associated with the indices of ovarian cancer progression, though its median was 1.3–1.44 times lower in the stage I than in the stage II–III patients, and decreased in those with the tumor size above 10 cm (assessed by ultrasound examination) and in the patients with ascites. No statistically significant associations of the markers' levels with tumor histological type and differentiation grade of ovarian cancer were found. **Conclusion:** sPD-L1 level in ovarian cancer patients correlates with disease progression and can be considered as a promising marker for monitoring of anti-PD-1/PD-L1 treatment efficacy. Potential clinical implications of sPD-1 require further studies.

Key words: immune check-point proteins, sPD-L1, sPD-1, ovarian cancer, plasma, immunotherapy

For citation: Gershtein ES, Utkin DO, Goryacheva IO, Khulamkhanova MM, Petrikova NA, Vinogradov II, Alferov AA, Stilidi IS, Kushlinskii NE. Soluble forms of immune checkpoint receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in plasma of patients with ovarian neoplasms. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(7):690–8. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-690-698.

Received 25 October 2018; accepted 14 November 2018

Elena S. Gershtein – PhD, Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹
✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 59.
E-mail: esgershtein@gmail.com

Dmitriy O. Utkin – MD, Doctor of the Oncogynecological Department²

Irina O. Goryacheva – Laboratory Diagnostics Doctor, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

Marina M. Khulamkhanova – Postgraduate Student, Chair of Oncology³

Natal'ya A. Petrikova – MD, Pathologist, Department of Pathologic Anatomy with Pathomorphologic Laboratory²

Il'ya I. Vinogradov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Histology, Pathologic Anatomy, and Medical Genetics⁴

Alexander A. Alferov – Postgraduate Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education³

Ivan S. Stilidi – Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department of Abdominal Oncology, Director¹

Nikolay E. Kushlinskii – Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

² Ryazan Regional Clinical Oncology Dispensary; 13 Sportivnaya ul., Ryazan, 390047, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

⁴ Ryazan State Medical University; 9 Vysokovol'naya ul., Ryazan, 390026, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.