

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.25-006.32.04-092

Карпенко Т.Д., Козлов Н.А., Любченко Л.Н., Ротобельская Л.Е., Багрова С.Г., Сафронова В.М., Лактионов К.К., Бычков М.Б.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА PD-L1 В КЛЕТКАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) характеризуется плохим прогнозом и резистентностью к химиотерапии. Это служит поводом для поиска новых эффективных методов лечения и предикторных факторов. Рецептор программированной клеточной смерти PD-1 и его лиганды PD-L1 и PD-L2 – это представители системы «иммунологических контрольных точек», основной функцией которых является регуляция и модуляция иммунного ответа, уменьшение вызванного иммунными клетками повреждения в органах и тканях, а также предупреждение запуска аутоиммунных процессов. Опухолевые клетки способны использовать PD-1/PD-L1-сигнальный путь для уклонения от контроля иммунной системы. Уровень экспрессии PD-L1 в клетках опухоли в ряде случаев рассматривается как прогностический маркер продолжительности жизни, а также как предиктор ответа на анти-PD-1/PD-L1 иммунотерапию. PD-L1-статус проанализирован у 30 пациентов. У 12 (40,0%) из них уровень экспрессии PD-L1 в опухоли был менее 5%, т. е. не достигал порогового уровня. Экспрессия выше порогового уровня (50% опухолевых клеток и более экспрессировали PD-L1) отмечена у 10 (33,3%) пациентов. У восьми пациентов уровень экспрессии PD-L1 опухолью находился в пределах 6–49%, что соответствовало 26,7% рассматриваемой группы и было расценено как средний уровень экспрессии. Отмечена связь между экспрессией PD-L1 и гистологическим подтипом ЗМП. Так, из 30 пациентов эпителиоидный тип встречался у 22 (73,3%). Из них с негативным статусом PD-L1 – в 55% (12/22), со средним уровнем экспрессии – в 36% (8/22), а с гиперэкспрессией – только в 9% (2 случая). При неэпителиоидном типе ЗМП (8/30 – 26,6%) высокий уровень экспрессии выявлен во всех случаях (100%). Медиана общей выживаемости при PD-L1-позитивном статусе составила 15,6 мес, тогда как при негативном PD-L1-статусе – 41,0 мес ($p = 0,00294$).

Ключевые слова: мезотелиома плевры; PD-1; PD-L1; иммунологические контрольные точки; иммунотерапия опухолей.

Для цитирования: Карпенко Т.Д., Козлов Н.А., Любченко Л.Н., Ротобельская Л.Е., Багрова С.Г., Сафронова В.М., Лактионов К.К., Бычков М.Б. Анализ экспрессии белка PD-L1 в клетках злокачественной мезотелиомы плевры. *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (1): 4–9. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-1-4-9>

Для корреспонденции: Карпенко Татьяна Дмитриевна, врач хирургического отделения №13 торакоабдоминального отдела; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24. E-mail: katan4ik@list.ru

Karpenko T.D., Kozlov N.A., Lubchenko L.N., Rotobelskaya L.E., Bagrova S.G., Safronova V.M., Laktionov K.K., Bychkov M.B.

ANALYSIS OF PROTEIN EXPRESSION OF PD-L1 IN MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation

Malignant pleural mesothelioma is associated with poor prognosis and resistance to chemotherapy. This gives reason to search for as well new effective methods of treatment as predictive factors. Programmed cell death receptor PD-1 and its ligands PD-L1 and PD-L2 are the representatives of the system of the «immunologic checkpoint» whose main function is the regulation and modulation of immune response, the decrease of the immune cell damage in organs and tissues and also prevention running of an autoimmune process. Tumor cells are able to use a PD-1/PD-L1-signaling pathway to evade the immune system. The assessment of the level of expression of PD-L1 is regarded as a prognostic marker of the life expectancy, but also as a predictor of response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy.

Key words: pleural mesothelioma; PD-1; PD-L1; immune checkpoint; immunotherapy of tumors.

For citation: Karpenko T.D., Kozlov N.A., Lubchenko L.N., Rotobelskaya L.E., Bagrova S.G., Safronova V.M., Laktionov K.K., Bychkov M.B. Analysis of protein expression of PD-L1 in malignant pleural mesothelioma. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2018; 23 (1): 4–9. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-1-4-9>

For correspondence: Tatyana D. Karpenko, Doctor of the Surgical Department № 13 of the Thoracal Abdominal Department; Moscow, 115478, Russian Federation. E-mail: katan4ik@list.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 18 December 2017

Accepted 28 December 2017

Существует концепция иммунного контроля роста опухоли, согласно которой клетки иммунной системы могут влиять на рост и прогрессию злокачественного новообразования путём развития локального воспаления, цитолизом (продукцией специфических антител к опухоли-ассоциированным антигенам), цитолиза опухолевой клетки посредством NK-, NKT-клеток, CD8+ Т-лимфоцитов [1]. Однако опухолевые клетки способны подавлять направленный иммунный ответ, используя различные механизмы. Один из таких механизмов основан на передаче ингибирующего сигнала от рецепторов CTLA-4 или PD-1 на CD8+ Т-лимфоцитах к опухолевым клеткам, что вызывает ускользание от иммунного ответа [2]. Суть противоопухолевой иммунотерапии сводится к блокированию так называемых ингибирующих иммунологических контрольных точек (Immunological checkpoints) [3].

Иммунологические контрольные точки – это система рецепторно-лигандных взаимодействий, которые участвуют в регуляции активации иммунного ответа, модулируют его, ограничивают вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях, а также препятствуют запуску аутоиммунных реакций [4]. Рецептор программированной клеточной смерти PD-1 экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов, играя в норме важную роль в поддержании иммунного гомеостаза [5]. На поверхности же опухолевой клетки есть специфический белок-лиганд к этому рецептору – PD-L1 и PD-L2. При их взаимодействии подавляется токсическая активность Т-клеток, и опухоль уходит от иммунного ответа [6, 7].

Н. Nishimura и соавт. в 1999 г. впервые в своей работе *in vivo* на мышах, дефицитных по PD-1, продемонстрировали, что PD-1 может выступать как блокатор иммунного ответа, вовлечённого в процесс уклонения множества опухолей от распознавания иммунной системой [5, 8].

При различных злокачественных опухолях (меланома, рак лёгкого, рак почки и т.д.) отмечается гиперэкспрессия протеина PD-L1 [9–14].

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) – это относительно редкая злокачественная опухоль, возникающая из клеток мезотелия, выстилающих полости организма (плевральная, брюшная, полость перикарда, яичка) и характеризующаяся агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [15]. Стандартом системной химиотерапии ЗМП является сочетание препаратов платины и антифолатов, но результаты лечения позволили увеличить медиану выживаемости менее чем на 3 мес. За последние 14 лет новых эффективных режимов химиотерапии не выявлено [16, 17]. Мультикомпонентная (трёхкомпонентная) терапия – сочетание химиотерапии, хирургии и лучевой терапии – позволяет увеличить медиану общей выживаемости до 43,3 мес и двухлетнюю выживаемость у 77% больных лишь в тщательно отобранной группе пациентов с ЗМП [18, 19].

Рост заболеваемости и плохие результаты лечения ЗМП требуют обновления терапевтических стратегий. Есть некоторые доказательства того, что ЗМП является иммунозависимой опухолью [20–22]. Клинические исследования показали, что инвазия лимфоцитов в опухоль влияет на прогноз при ЗМП [20,

23]. Кроме того, ЗМП представляется чувствительной к иммунотерапии опухолью, описаны редкие случаи спонтанной регрессии, которые указывают на наличие противоопухолевого иммунитета [24–26]. Более того, уровни экспрессии иммунных молекул в некоторых случаях коррелируют с прогнозом [27, 28].

Большой проблемой является недостаточная стандартизация методов определения экспрессии PD-1 и PD-L1 из-за отсутствия подходящего человеческого анти-PD-L1-антитела, которое может окрашивать PD-L1 на фиксированном материале. Неясно, какой набор диагностических антител является оптимальным, нужно ли исследовать клетки опухоли или, кроме опухоли, учитывать иммунные клетки в окружающей строме. Собственные PD-L1-антитела были разработаны для каждого конкретного лекарственного средства (Ниволумаб, Пембролизумаб и Атезолизумаб) с собственной технической спецификой и определением уровня позитивности [29–32].

В имеющейся литературе данные о роли PD-L1 при ЗМП, методике оценки экспрессии и пороговых уровнях экспрессии очень скудны. Последние клинические исследования показали, что PD-L1 определяется у 40% пациентов с ЗМП с использованием 5H1 антител [33, 34]. Для дальнейшего изучения распространённости и роли PD-L1 при ЗМП мы измерили уровень PD-L1 белка с помощью антител anti-PD-L1 antibody [platform 28.8] (ab205921).

Материал и методы

За период с января 2006 г. по ноябрь 2016 г. в отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России отобрано 53 пациента, которым проведено лечение I линии пемтреседом или гемцитабинем в комбинации с препаратами платины. Средний возраст составил 52,5 года (от 29 до 76 лет). Мужчин было 28 (52,8%), женщин – 25 (47,2%). В исследование включались пациенты со II–IV стадией заболевания. С целью верификации диагноза и классификации ЗМП в соответствии с номенклатурой последней Классификации опухолей лёгких, плевры и тимуса – 4-й пересмотр (ВОЗ, 2015) – готовые гистологические препараты всех опухолей были пересмотрены патологоанатомом с обязательным иммуногистохимическим исследованием во всех случаях [35]. Определяющим фактором включения в исследование был морфологически и иммуногистохимически верифицированный диагноз ЗМП.

Иммуногистохимический анализ

Образцы опухолевой ткани были получены при помощи торакоскопической биопсии первичной опухоли в момент постановки диагноза. Пациентам не проводилось никакой предварительной терапии до получения опухолевых образцов. Один и тот же метод исследования использовался для каждого пациента. Перед исследованием биопсийный материал, не содержащий опухоли, был исключён из анализа. В итоге доступными оказались 30 образцов.

Согласие на исследование образцов опухолевой ткани, используемых в работе до их отправки в лабораторию, было получено от всех пациентов в письменной форме. ЗМП была представлена в трёх гистологических вариантах: эпителиоидный – 22 (73%) образца, саркоматоидный – 6 (20%) и бифазный – 2 (7%).

Таблица 1

Характеристика пациентов

Параметр	Число пациентов (n=30)	%	
Пол	мужской	13	43
	женский	17	57
Возраст; медиана (диапазон) (лет)	57 (29–76)		
Возраст	< 65	12	40
	≥ 65	18	60
ECOG	0	11	36,7
	1	16	53,3
	2	3	10
Стадия	3	0	0
	II	1	3,4
	III	9	30
Гистологический тип	IV	20	66,6
	Эпителиоидный	22	73,3
	Бифазный	2	7
	Саркоматоидный	6	20

Иммуногистохимический анализ проводили на срезах, залитых в парафин, на автоматическом иммуногистостейнере компании Ventana серии BenchMark в комплексе с диагностическими наборами. Иммуногистохимическое окрашивание обеспечивало визуализацию антигенов посредством последовательного нанесения специфического антитела.

Результаты интерпретировались при помощи оптического микроскопа патоморфологом. Все манипуляции проводили со штрих-кодированными препаратами, внесёнными в базу.

На всех этапах окрашивания присутствовал положительный тканевый контроль. В качестве положительного контроля для PD-L1 использовали ткань миндалин. Эта ткань может содержать как положительно, так и отрицательно окрашивающиеся клетки или тканевые компоненты. В качестве контрольных тканей использовали свежие аутопсийные, биопсийные или операционные образцы, приготовленные и фиксированные методом, аналогичным таковому для исследуемых срезов. Такие ткани обеспечивают контроль на всех этапах процедуры – от подготовки образцов ткани до окрашивания.

При оценке экспрессии PD-L1 учитывалась только мембранная окраска опухолевых клеток независимо от интенсивности и полноты окрашивания клеточной мембраны (частичная, субтотальная, полная). Окраска ядер и цитоплазмы клеток опухоли, окраска антигенпрезентирующих и лимфоидных клеток в опухоли не учитывались. Образцы с уровнем экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках менее 5% были расценены как негативные, 6% и более – как позитивные [36].

Статистическая обработка данных

Взаимосвязь экспрессии PD-L1 с клинико-патологическими признаками оценивали с помощью точных тестов Фишера и тестов Вилкоксона–Ман-

на–Уитни. Общая выживаемость рассчитывалась с момента постановки диагноза до даты смерти от любых причин или до даты последнего контакта с пациентом. Анализ выживаемости в зависимости от экспрессии PD-L1 проводили с использованием кривых Каплана–Мейера, значение было проверено с помощью логарифмического теста. Все значения p определялись двухсторонними тестами и значения $p < 0,05$ считались значимыми. Многфакторный анализ проводился с использованием модели регрессии Кокса, включающей только клинические переменные и маркёры экспрессии антител, которые имели значение при однофакторном анализе.

Результаты

Клинико-морфологические характеристики изучаемой группы суммированы в табл. 1.

Как видно из табл.1, в основном группа была представлена эпителиоидным типом ЗМП – 73,3%. Средний возраст больных составил 57 лет (диапазон 29–76 лет). Среди больных отмечено незначительное преобладание женщин (57%). Это несколько противоречит данным мировой литературы о преобладании мужчин. Все пациенты были разделены на две группы – А и Б. Группа А, в которой было 18 человек, получала лечение по схеме пеметрексед в комбинации с препаратами платины. Группа Б в составе 12 человек получала лечение по схеме гемцитабин в комбинации с препаратами платины. Распределение показано в табл. 2.

Опухоли с положительным статусом PD-L1 встречались в большинстве случаев (различия статистически недостоверны $p < 0,2$) в обеих группах.

Результаты анализа гистологического подтипа опухоли и экспрессии PD-L1 приведены в табл. 3.

Эпителиоидный тип ЗМП отмечался у 22 (73,3%) больных из 30, в том числе с негативным статусом PD-L1 – у 55% (12/22), со средним уровнем экспрессии – у 36% (8/22), с высоким уровнем экспрессии – у 9% (2/22). При неэпителиоидном типе ЗМП (у 8 (26,6%) из 30 больных) высокий уровень экспрессии выявлен во всех случаях (100%). Экспрес-

Таблица 2

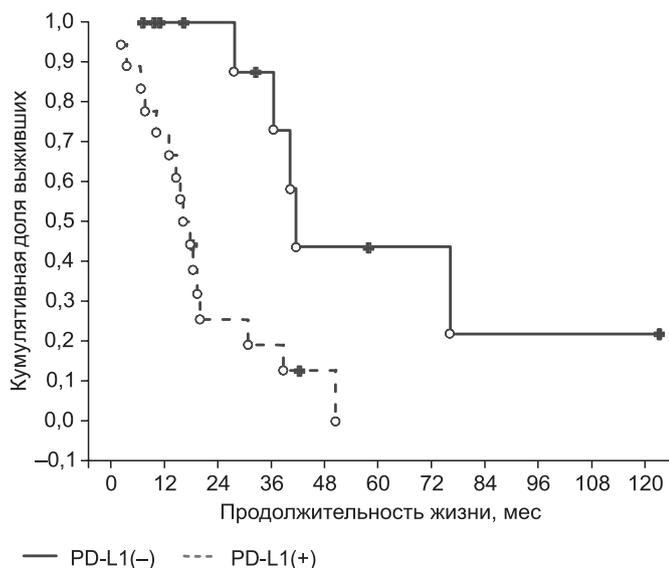
Распределение пациентов в зависимости от режима химиотерапии и иммунологического статуса опухоли

Группа	PD-L1 (-), экспрессия 0–5% абс (%)	PD-L1 (+), экспрессия 6% и более абс (%)
А	7 (39)	11 (61)
Б	5 (42)	7 (58)

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от гистологического типа опухоли и экспрессии PD-L1

Доля PD-L1 позитивных клеток опухоли, %	Эпителиоидный тип (n = 22), абс (%)	Неэпителиоидный тип (n = 8), абс (%)
≤ 5	12 (55)	-
> 5 < 50	8 (36)	-
≥ 50	2 (9)	8 (100)



Кривая общей выживаемости в зависимости от экспрессии PD-L1 в клетках опухоли при ЗМП.

сия PD-L1 достоверно чаще встречалась при неэпителиоидном типе ЗМП ($p < 0,001$).

Позитивный PD-L1 статус ЗМП дополнительно был разделён на группы в зависимости от доли окрашенных клеток. У 12 (40%) пациентов отмечалась экспрессия ниже 5% порогового значения. Высокий уровень экспрессии (более 50% опухолевых клеток экспрессировали PD-L1) отмечен у 10 (33,3%) пациентов. В оставшихся 8 (26,7%) случаях от 6 до 50% опухолевых клеток экспрессировали PD-L1, что было расценено как средний уровень экспрессии.

Выживаемость и PD-L1-статус ЗМП

В нашем исследовании экспрессия PD-L1 в опухоли коррелировала с отдалёнными результатами. Пациенты с PD-L1-отрицательным статусом ЗМП демонстрировали более высокую общую выживаемость по сравнению с группой, где PD-L1-статус был выше порогового значения. Медиана общей выживаемости при позитивном статусе PD-L1 составила 15,6 мес, тогда как при негативном статусе – 41,0 мес ($p = 0,00026$ Cox's f-test; $p = 0,00188$ Long-Rank test) (см. рисунок).

Показатели двух- и трёхлетней общей выживаемости больных при отрицательном PD-L1-статусе опухоли составили 100 и 73% соответственно, тогда как для положительного PD-L1 эти показатели составили 26 и 19,1%.

Используя многофакторный анализ с моделью регрессии Кокса, которая включала многие переменные, мы обнаружили, что PD-L1 является важным прогностическим фактором, экспрессия которого коррелирует с общей выживаемостью пациентов со ЗМП.

Дискуссия

ЗМП до сих пор остаётся редкой, малоизученной опухолью с крайне неблагоприятным прогнозом и нечувствительностью к химиотерапии. За последние 10-летия отмечен неуклонный рост заболеваемости.

Без лечения средняя продолжительность жизни составляет 9 мес, а 5-летняя выживаемость не превышает 3%. Поиск новых патологических путей в развитии данной опухоли поможет определить предикторы эффективности лечения и продолжительности жизни больных. Целью данного исследования является изучение экспрессии PD-L1 у пациентов с диссеминированной ЗМП и корреляции экспрессии с отдалёнными результатами. Наши данные показывают, что ЗМП экспрессирует PD-L1 в 60% случаев, что ассоциировано с плохим прогнозом. Так, при неэпителиоидном типе экспрессия PD-L1 встречается чаще, чем при эпителиоидном. Подобные данные о связи экспрессии PD-L1 с гистологией подтверждают другие авторы. А. Mansfield и соавт. сообщают, что каждая саркоматоидная ЗМП экспрессирует PD-L1 [34]. Экспрессия PD-L1 в опухоли чаще всего измеряется иммуногистохимически, однако ни один тест не принимается в качестве стандарта для его количественного определения. Также неизвестна клиническая значимость локализации PD-L1. Различные антитела, используемые в клинических исследованиях, фокусируют разные локализации. Среди других характеристик, проанализированных в нашем исследовании (пол, возраст, клиническая стадия, схема химиотерапии), мы не наблюдали никакой ассоциации с экспрессией PD-L1.

Таким образом, это первые данные в России, в которых представлены результаты оценки клинико-молекулярных характеристик ЗМП с учётом уровня экспрессии. Наши данные показывают, что этот параметр может быть использован как прогностический маркёр продолжительности жизни, а также предиктор ответа на анти-PD-1/PD-L1 иммунотерапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия*. 2017; 4(1): 49–55.
2. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2012; 12(4): 252-64.
3. Swaika A., Hammond W.A., Joseph R.W. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol. Immunol.* 2015; 67(2 Pt A): 4-17.
4. Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов»). *Медицинская иммунология*. 2015; 17(5): 395-406.
5. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., et al. Tumor-associated B7-1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat. Med.* 2002; 8(8): 793-800.
6. Quezada S.A., Peggs K.S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br. J. Cancer*. 2013; 108(8): 1560-5.
7. Zeng J., Zhang X., Chen H., et al. Expression of programmed cell death-ligand 1 and its correlation with clinical outcomes in gliomas. *Oncotarget*. 2016; 7(8): 8944-55.
8. Nishimura H., Nose M., Hiai H., et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999; 11(2): 141-51.

9. Hamanishi J., Mandai M., Iwasaki M., Okazaki T., Tanada Y., Yamaguchi K., et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104: 3360-5.
10. Konishi J., Yamazaki K., Azuma M., Kinoshita I., Dosaka-Akita H., Nishimura M. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 5094-100.
11. Ohigashi Y., Sho M., Yamada Y., Tsurui Y., Hamada K., Ikeda N., et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 2947-53.
12. Parsa A.T., Waldron J.S., Panner A., Crane C.A., Parney I.F., Barry J.J., et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat. Med.* 2007; 13: 84-8.
13. Strome S.E., Dong H., Tamura H., Voss S.G., Flies D.B., Tamada K., et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2003; 63(19): 6501-5.
14. Thompson R.H., Gillett M.D., Cheville J.C., Lohse C.M., Dong H., Webster W.S., et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 17174-9. doi: 10.1073/pnas.0406351101.
15. Martini N., McCormack P.M., Bains M.S., Kaser L.R., Burt M.E., Hilaris B.S. Pleural mesothelioma. *Ann Thorac. Surg.* 1987; 43: 113-20.
16. Van Meerbeek J.P., Gaafar R., Manegold C., Van Klaveren R., Van Marck E., Vincent M., et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexid in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(28): 6881-9.
17. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., Denham C., Kaukel E., Ruffie P., et al. Phase III Study of Pemetrexid in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J. Clinical Oncol.* 2003; 21(14): 2636-44.
18. De Perrot M., Feld R., Cho J., Bezjak A., Anraku M., Burkes R., et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(9): 141-8.
19. Flores R.M. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer.* 2005; 49 (Suppl 1): S71-4.
20. Anraku M., Cunningham K.S., Yun Z., Tsao M.S., Zhang L., Keshavjee S., et al. Impact of tumor-infiltrating T cells on survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135(4): 82-9.
21. Jackaman C., Cornwall S., Lew A.M., Zhan Y., Robinson B.W., Nelson D.J. Local effector failure in mesothelioma is not mediated by CD4+ CD25+ T-regulator cells. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(1):162-75.
22. Leigh R.A., Webster I. Lymphocytic infiltration of pleural mesothelioma and its significance for survival. *S. Afr. Med. J.* 1982; 61(26): 1007-9.
23. Yamada N., Oizumi S., Kikuchi E., Shinagawa N., Konishi-Sakakibara J., Ishimine A., et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection. *Cancer Immunol Immunother.* 2010; 59(10): 1543-9.
24. Allen R.K. Apparent spontaneous complete regression of a multifocal malignant mesothelioma of the pleura. *Med. J. Aust.* 2007; 187(7): 413-5.
25. Pilling J.E., Nicholson A.G., Harmer C., Goldstraw P. Prolonged survival due to spontaneous regression and surgical excision of malignant mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83(1): 31-5.
26. Robinson B.W., Robinson C., Lake R.A. Localised spontaneous regression in mesothelioma-possible immunological mechanism. *Lung Cancer.* 2001; 32(2): 197-201.
27. Karim R., Jordanova E.S., Piersma S.J., Kenter G.G., Chen L., Boer J.M., et al. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1 β T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(20): 6341-5.
28. Cedres S. et al. Analysis of Expression of Programmed Cell Death 1 Ligand 1 in Malignant Pleural Mesothelioma. *PLOS One J.* 2015; 1: 1-12.
29. Brahmer J., Tykodi S., Chow L., Hwu W.J., Topalian S.L., Hwu P., et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(28): 2455-65. doi: 10.1056/NEJMoa1200694
30. Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi F.S., Hwu W.J., Kefford R., et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(2): 134-44. doi: 10.1056/NEJMoa1305133
31. Herbst R., Gordon M, Fine G, Sosman JA, Soria JC, Hamid O, et al. A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(Suppl 15): 3000.
32. Topalian S., Hodi S., Brahmer J., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., et al. Safety, activity and immune correlates of anti-PD1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(26): 2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
33. Currie A., Prosser A., McDonnell A., Cleaver A.L., Robinson B.W., Freeman G.J., et al. Dual control of antitumor CD8 T cells through the programmed death-1/programmed death-ligand 1 pathway and immunosuppressive CD4 T cells: regulation and counterregulation. *J. Immunol.* 2009; 183(12): 7898-908.
34. Mansfield A., Roden A., Peikert T., Sheinin Y.M., Harrington S.M., Krco C.J., et al. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9(7): 1036-40. doi: 10.1097/JTO.000000000000177.
35. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., Nicholson A.G. Eds. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. *International Agency for Research on Cancer.* Lyon; 2015.
36. Lantuejoul S., Le Stang N., Damiola F., et al. PD-L1 Testing for Immune Checkpoint Inhibitors in Mesothelioma: For Want of Anything Better? *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12(5): 778-81. doi: 10.1016/j.jtho.2017.03.018.

REFERENCE

1. Kluchagina U.I., Sokolova Z.A., Barishnikova M.A. The role of PD1 receptor and its legends in tumor immunotherapy. *Oncopediatry.* 2017; 4(1): 49-55. (in Russian).
2. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2012; 12(4): 252-64.
3. Swaika A., Hammond W.A., Joseph R.W. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol. Immunol.* 2015; 67(2 Pt A): 4-17.
4. Bogolyubova A.V., Efimov G.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints. *Meditsinskaya immunologiya.* 2015; 17(5): 395-406. (in Russian).
5. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat. Med.* 2002; 8(8): 793-800.
6. Quezada S.A., Peggs K.S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br. J. Cancer.* 2013; 108(8): 1560-5.
7. Zeng J., Zhang X., Chen H., et al. Expression of programmed cell death-ligand 1 and its correlation with clinical outcomes in gliomas. *Oncotarget.* 2016; 7(8): 8944-55.
8. Nishimura H., Nose M., Hiai H., et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999; 11(2): 141-51.

9. Hamanishi J., Mandai M., Iwasaki M., Okazaki T., Tanada Y., Yamaguchi K., et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104: 3360-5.
10. Konishi J., Yamazaki K., Azuma M., Kinoshita I., Dosaka-Akita H., Nishimura M. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 5094-100.
11. Ohigashi Y., Sho M., Yamada Y., Tsurui Y., Hamada K., Ikeda N., et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 2947-53.
12. Parsa A.T., Waldron J.S., Panner A., Crane C.A., Parney I.F., Barry J.J., et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat. Med.* 2007; 13: 84-8.
13. Strome S.E., Dong H., Tamura H., Voss S.G., Flies D.B., Tamada K., et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2003; 63(19): 6501-5.
14. Thompson R.H., Gillett M.D., Cheville J.C., Lohse C.M., Dong H., Webster W.S., et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 17174-9. doi: 10.1073/pnas.0406351101.
15. Martini N., McCormack P.M., Bains M.S., Kaser L.R., Burt M.E., Hilaris B.S. Pleural mesothelioma. *Ann Thorac. Surg.* 1987; 43: 113-20.
16. Van Meerbeek J.P., Gaafar R., Manegold C., Van Klaveren R., Van Marck E., Vincent M., et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexid in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(28): 6881-9.
17. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., Denham C., Kaukel E., Ruffie P., et al. Phase III Study of Pemetrexid in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J. Clinical Oncol.* 2003; 21(14): 2636-44.
18. De Perrot M., Feld R., Cho J., Bezjak A., Anraku M., Burkes R., et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(9): 141-8.
19. Flores R.M. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer.* 2005; 49 (Suppl 1): S71-4.
20. Anraku M., Cunningham K.S., Yun Z., Tsao M.S., Zhang L., Keshavjee S., et al. Impact of tumor-infiltrating T cells on survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135(4): 82-9.
21. Jackaman C., Cornwall S., Lew A.M., Zhan Y., Robinson B.W., Nelson D.J. Local effector failure in mesothelioma is not mediated by CD4+ CD25+ T-regulator cells. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(1):162-75.
22. Leigh R.A., Webster I. Lymphocytic infiltration of pleural mesothelioma and its significance for survival. *S. Afr. Med. J.* 1982; 61(26): 1007-9.
23. Yamada N., Oizumi S., Kikuchi E., Shinagawa N., Konishi-Sakakibara J., Ishimine A., et al. CD8+ tumorinfiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection. *Cancer Immunol Immunother.* 2010; 59(10): 1543-9.
24. Allen R.K. Apparent spontaneous complete regression of a multifocal malignant mesothelioma of the pleura. *Med. J. Aust.* 2007; 187(7): 413-5.
25. Pilling J.E., Nicholson A.G., Harmer C., Goldstraw P. Prolonged survival due to spontaneous regression and surgical excision of malignant mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83(1): 31-5.
26. Robinson B.W., Robinson C., Lake R.A. Localised spontaneous regression in mesothelioma-possible immunological mechanism. *Lung Cancer.* 2001; 32(2): 197-201.
27. Karim R., Jordanova E.S., Piersma S.J., Kenter G.G., Chen L., Boer J.M., et al. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1 β T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(20): 6341-5.
28. Cedres S. et al. Analysis of Expression of Programmed Cell Death 1 Ligand 1 in Malignant Pleural Mesothelioma. *PLOS One J.* 2015; 1: 1-12.
29. Brahmer J., Tykodi S., Chow L., Hwu W.J., Topalian S.L., Hwu P., et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(28): 2455-65. doi: 10.1056/NEJMoa1200694
30. Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi F.S., Hwu W.J., Kefford R., et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(2): 134-44. doi: 10.1056/NEJMoa1305133
31. Herbst R., Gordon M., Fine G., Sosman JA, Soria JC, Hamid O, et al. A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(Suppl 15): 3000.
32. Topalian S., Hodi S., Brahmer J., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., et al. Safety, activity and immune correlates of anti-PD1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(26): 2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
33. Currie A., Prosser A., McDonnell A., Cleaver A.L., Robinson B.W., Freeman G.J., et al. Dual control of antitumor CD8 T cells through the programmed death-1/programmed death-ligand 1 pathway and immunosuppressive CD4 T cells: regulation and counterregulation. *J. Immunol.* 2009; 183(12): 7898-908.
34. Mansfield A., Roden A., Peikert T., Sheinin Y.M., Harrington S.M., Krco C.J., et al. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9(7): 1036-40. doi: 10.1097/JTO.0000000000001177.
35. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., Nicholson A.G. Eds. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Research on Cancer.* Lyon; 2015.
36. Lantuejoul S., Le Stang N., Damiola F., et al. PD-L1 Testing for Immune Checkpoint Inhibitors in Mesothelioma: For Want of Anything Better? *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12(5): 778-81. doi: 10.1016/j.jtho.2017.03.018.

Поступила 18.12.17
Принята к печати 28.12.17