

Ингибирование контрольных точек иммунитета при раке яичников

A.V. Asaturova¹, A.V. Tregubova¹, D.V. Shushkanova²

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

² Московская международная лаборатория патоморфологии «Лаборатория Де Жени», Москва, Россия

Контрольные точки иммунитета, такие как CTLA4 и PD-1, функционируют на разных этапах иммунного ответа для регуляции продолжительности и уровня Т-клеточного ответа. Опухолевые клетки могут использовать этот механизм, чтобы избежать иммунного надзора, в том числе за счет модификации сигнального пути PD-1. В настоящее время активно расширяется спектр возможностей иммунотерапии опухолей, включая использование терапевтических анти-PD1 и анти-PD-L1 моноклональных антител, приводящих к реактивации специфического противоопухолевого иммунного ответа. Оценка уровня экспрессии PD-L1 рассматривается как потенциальный биомаркер прогноза эффективности и продолжительности лечения злокачественных новообразований, а также как предиктор ответа на анти-PD-1/PD-L1 иммунотерапию. В области иммунотерапевтического лечения рака яичников пока остаются неясными многие вопросы: как именно развивается патологический иммунный ответ при возникновении данных опухолей, как выявить наиболее перспективные опухоли для воздействия анти-PD-L1 и анти-PD-L2 антителами, какие системы оценки экспрессии молекулы в тканях использовать, какая комбинация препаратов с включением иммунотерапии будет наиболее эффективной и другие. В обзоре приведены сведения, уже полученные при поиске ответов на эти вопросы, и очерчен круг тех исследований, которые еще предстоит провести.

Ключевые слова: PD-1, PD-L1, иммунологические контрольные точки, иммунотерапия опухолей

Для корреспонденции: Александра Вячеславовна Асатурова. E-mail: a.asaturova@gmail.com

Для цитирования: Асатурова А.В., Трегубова А.В., Шушканова Д.В. Ингибирование контрольных точек иммунитета при раке яичников. Клини. эксп. морфология. 2020;9(1):11-19. DOI:10.31088/CEM2020.9.1.11-19

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 02.10.2019. **Получена после рецензирования** 06.11.2019. **Принята в печать** 19.11.2019.

Inhibition of immunity control points in ovarian cancer

A.V. Asaturova¹, A.V. Tregubova¹, D.V. Shushkanova²

¹ V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² Moscow international laboratory of pathomorphology «Laboratory De Genie», Moscow, Russia

Immune checkpoints such as CTLA4 and PD1 and PD2 have significant impact on the immune response through T-cell function modulation. Tumor cells can use this mechanism to avoid immune surveillance through PD-L1 signaling pathway. Currently, the number of tumor immunotherapies is growing, including the application of anti-PD1 and anti-PDL1 monoclonal antibodies for specific immune response reactivation. Assessment of PD-L1 expression can be used as a potential prognostic biomarker for the efficacy of malignant tumor treatment and its duration as well as an immunotherapy-modulated response predictor. In the field of immunotherapeutic treatment of ovarian cancer, a number of questions remain unclear: how exactly does the pathological immune response develop when these tumors occur, how to identify the most promising tumors for exposure to anti-PDL1 and anti-PDL2 antibodies, which systems to use for the expression of molecules in tissues, which combination drugs with the inclusion of immunotherapy will be most effective and many others. The review provides information already obtained in the search for answers to these questions, and outlines the range of those studies that have yet to be carried out.

Keywords: PD-1, PD-L1, immune checkpoints, cancer immunotherapy

Corresponding author: Aleksandra V. Asaturova. E-mail: a.asaturova@gmail.com

For citation: Asaturova A.V., Tregubova A.V., Shushkanova D.V. Inhibition of immunity control points in ovarian cancer. *Clin. exp. morphology.* 2020;9(1):11-19. (in Russ.) DOI:10.31088/CEM2020.9.1.11-19

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

Received 02.10.2019. **Received in revised form** 06.11.2019. **Accepted** 19.11.2019.

Введение

Иммунотерапия привлекает самое пристальное внимание исследователей во всем мире как перспективный подход к лечению широкого спектра опухолей различного гистогенеза, поскольку данный метод дает потенциальную возможность активировать естественные механизмы иммунной защиты для подавления опухолевого роста [1]. История иммунотерапии опухолей началась с работ американского хирурга Вильяма Коли, который в 1891 году впервые внедрил стрептококковые бактерии в организм пациента с неоперабельной формой рака. С формированием представления о компонентах и функциях иммунной системы развивались и различные подходы к использованию ее ресурсов для терапии опухолей. Как методы активной иммунотерапии изучались аллогенные трансплантаты стволовых клеток, местные инъекции агентов, вызывающих воспаление (например, вакцина БЦЖ), применение противовоспалительных цитокинов, вакцины против рака, клеточная терапия [2]. Новым, наиболее привлекательным с точки зрения возможностей широкого применения подходом в иммунотерапии опухолей стало воздействие на механизмы регуляции активности клеточного звена иммунитета [3]. Обнаружение и уничтожение опухолевых клеток иммунной системой представляет собой сложный многоступенчатый процесс. Как известно, ведущую роль в обеспечении клеточного противоопухолевого иммунитета играют цитотоксические Т-лимфоциты, способные осуществлять лизис любых поврежденных клеток.

Концепция иммунного надзора над опухолью

Согласно данной концепции, клетки иммунной системы могут влиять на рост и прогрессию злокачественного новообразования, потенцируя локальное воспаление, продукцию специфических антител к опухолюассоциированным антигенам, цитолиз опухолевой клетки посредством NK-, NKT-клеток, CD8+ Т-лимфоцитов. Однако опухолевые клетки способны подавлять направленный иммунный ответ, используя различные механизмы, один из которых основан на передаче ингибирующего сигнала от рецепторов CTLA4 или PD-1 на CD8+ Т-лимфоцитах, что вызывает анергию опухолюспецифических клонов [4]. Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов [5]. Его взаимодействие с лигандом на опухолевых клетках и клетках опухолевого микроокружения приводит к увеличению иммуносупрессивного эффекта и способствует подавлению противоопухолевого иммунного ответа [6, 7]. PD-1 имеет два лиганда – PD-L1 (CD274; B7-H1) и PD-L2 (CD273; B7-DC) [8]. Ингибиторные лиганды PD-L1

и PD-L2 играют важную роль в иммунном гомеостазе. PD-L1 взаимодействует с двумя рецепторами – B7-1 (CD80) и PD-1 (CD279), экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, дендритных клетках, макрофагах, эндотелиальных, гемопоэтических и эпителиальных клетках [9–11]. Кроме того, экспрессия PD-L1 была обнаружена у взрослых пациентов на клетках многих типов злокачественных опухолей, таких как меланома [12], почечно-клеточный рак [13], немелкоклеточный рак легкого [14], опухоли головы и шеи [15], опухоли желудочно-кишечного тракта [16], рак яичника [17], лимфомы и лейкозы, а у детей – на клетках лимфомы Ходжкина, глио- и нейроblastомы [18]. PD-L2 имеет ограниченную экспрессию на активированных макрофагах и дендритных клетках и связывается главным образом с PD-1 рецептором. В результате PD-1/PD-L1 взаимодействия происходит блокирование активации и пролиферации Т-лимфоцитов, а также продукции ими цитокинов и хемокинов [12]; индуцирование апоптоза CD8+ Т-лимфоцитов, направленных против опухолевых клеток [19]; дифференцировка CD4+ Т-лимфоцитов в Foxp3+ регуляторные Т-лимфоциты (Treg), участвующие в супрессии иммунного ответа.

Взаимодействие PD-1/PD-L1 в естественных условиях необходимо для предотвращения чрезмерного повреждения клеток и тканей при развитии хронического воспаления и активации иммунной системы в ответ на проникновение чужеродного агента, для блокирования иммунной системы во время беременности, приживления аллотрансплантата [20–22]. Активация PD-1/PD-L1/PD-L2 путей считается одним из ключевых механизмов развития иммуносупрессии при злокачественных новообразованиях, поэтому молекула PD-1 и ее лиганды PD-L1 и PD-L2 являются перспективными терапевтическими мишенями.

Микроокружение опухоли

Клеточный состав микроокружения опухоли также играет важную роль в блокировании противоопухолевого иммунного ответа и прогрессии новообразования. Опухоль может вызывать подавление иммунного ответа, повышая экспрессию блокирующих молекул, таких как PD-L1, как на клетках самого новообразования, так и на опухолюинфильтрирующих клетках [5]. Опухолевое микроокружение включает клетки самой опухоли, опухолюинфильтрирующие иммунные клетки (лимфоидные и миелоидные), способные стимулировать или ингибировать иммунный ответ, и стромальные клетки (опухолюассоциированные фибробласты и эндотелиальные клетки), которые обуславливают структурную инте-

грацию опухоли [23]. FoxP3+/CD4+ Т-регуляторные клетки (Treg) и миелоидные супрессорные клетки (MDSCs) продуцируют противовоспалительные цитокины IL-10 и трансформирующий ростовой фактор (transforming growth factor, TGF) β , ингибируя активность Т-лимфоцитов [6, 7]. NK-клетки вырабатывают цитотоксические гранулы, содержащие перфорин и протеазы, и секретируют IFN γ , который активирует окружающие провоспалительные M1-макрофаги [24]. Противовоспалительные M2-макрофаги блокируют противоопухолевый иммунный ответ, продуцируя IL-10 и TGF β , и способствуют метастазированию опухоли путем высвобождения матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases, MMPs) [10]. MMPs и TGF β также секретируются окружающими тучными клетками [25].

Классификация опухолей в аспекте иммунного ответа

Наблюдаются четыре типа ответа на ингибирование иммунной контрольной точки [26]:

- 1) регресс основной линии поражения;
- 2) стабилизация заболевания с последующим медленным снижением опухолевой нагрузки;
- 3) отсроченный ответ после начального увеличения опухолевой нагрузки;
- 4) ответ после появления новых поражений.

Опухоли можно классифицировать на четыре группы на основе экспрессии PD-L1 и инфильтрации Т-клетками. Опухоли типа I (PD-L1-позитивный, TILs+) проявляют адаптивный иммунитет, устойчивость и, вероятно, реагируют на ингибиторы контрольных точек, тогда как опухоли типа II (PD-L1-негативные, TILs-) не обнаруживали явную иммунную реакцию и, вероятно, не будут отвечать на блокировку контрольной точки. Опухоли типа III (PD-L1-позитивные, TILs-) проявляют внутреннюю экспрессию PD-L1 без иммунной реактивности – это говорит о том, что сам PD-L не является прогностическим биомаркером ответа на антитела против pD-1/PD-L1. Опухоли типа IV (PD-L1-негативные, TILs+) могут быть нацелены на другие рецепторы контрольных точек (не-PD-1/PD-L1) [26].

Контрольные точки иммунитета и рак яичников: способы оценки

С учетом положительных результатов в области иммунотерапии таких опухолей как меланома и немелкоклеточный рак легкого сейчас в качестве потенциальных мишеней для воздействия иммунотерапевтических препаратов тестируются все новые и новые локализации. Не стали исключением и опухоли яичников, поскольку применяющиеся в настоящее время стратегии лечения данных опухолей зачастую не могут считаться успешными: две трети случаев рака яичников диагностируется на III–IV стадии, и возможности его лечения достаточно ограничены как с хирургиче-

ской точки зрения, так и с химиотерапевтической. В последние годы, несмотря на изменения парадигмы патогенеза рака яичников и получение дополнительных сведений о молекулярных подтипах данных опухолей, смертность от этого заболевания практически не уменьшилась [27, 28]. В связи с этим было проведено много исследований, посвященных возможности ингибирования контрольных точек иммунитета при раке яичников, не принимая во внимание то, что опухоли яичников являются самой разнообразной группой с морфологической и молекулярно-биологической позиции [28–41]. В то же время способы оценки полученных результатов в отношении экспрессии PD-L1, PD-1 и других связанных параметров в разных исследованиях значительно отличались и до сих пор никак не стандартизованы. Так, С. Xue et al. подсчитывали экспрессию PD-L1 и PD-L2 в клетках опухоли согласно рекомендациям К. Al-Shibli et al., которые оценивали экспрессию данных маркеров в немелкоклеточном раке легкого [30]. Исследователи считали положительной мембранную или цитоплазматическую окраску и результат выражали в H-score [31]. Таким образом, высокая экспрессия PD-L1 при раке яичников была выявлена в 44,16% случаев. Другая группа ученых получила более низкий процент PD-L1-позитивных случаев рака яичника (23%), при этом считая позитивными опухолями те, что имели не менее 5% позитивно окрашенных клеток (принималось во внимание мембранное и цитоплазматическое окрашивание) [32]. Некоторые авторы пользовались своей собственной системой, разработанной для конкретного исследования. Так, экспрессию PD-L1 оценивали в баллах от 0 до 4, где 0 соответствовал отсутствию экспрессии, а 4 – наиболее высокой экспрессии маркера [33]. Однако для сравнения исследований наиболее важными параметрами являлись локализация экспрессии, то, какие именно клетки оценивались (опухолевые или TILs), какая система детекции использовалась и какой порог был принят для отсека позитивных случаев.

Некоторые исследователи отдельно учитывали гистотип опухоли, что также является важным параметром. Было отмечено, что наиболее часто оценке подвергались серозные карциномы высокой степени злокачественности и светлоклеточные карциномы, экспрессия чаще оценивалась в опухолевых клетках, локализация экспрессии была преимущественно цитоплазматической и/или мембранной. В аспектах порога отсека и используемых клонов отмечено широкое разнообразие: при оценке экспрессии в процентах в качестве порогов принимались 1%, 5%, 10%, в баллах – 1 или 2, с применением индекса иммунного ответа (immune response score, IRS) – 4 и 6. В качестве клонов использовались E1L3N (CST, США), nbp1-03220 (Novus Biologicals), SP142 и SP 263 (Ventana) EPR 1161 (Abcam, Великобритания), ab205921 (Abcam, США) [34–41].

Контрольные точки иммунитета и рак яичников: сочетание с MSI и BRCA

Кроме изолированной оценки экспрессии PD-L1 в рамках определения возможности иммунотерапии пациенток с раком яичников и оценки факторов прогноза были также проведены исследования по выявлению корреляции между экспрессией данного маркера и такими параметрами как микросателлитная нестабильность и BRCA-статус.

Исследование микросателлитной нестабильности в раке яичников помимо собственной ценности (возможности таргетной терапии без учета гистотипа опухоли) также интересно с точки зрения сравнения с результатами, полученными при раке эндометрия, где была отмечена существенно более высокая экспрессия PD-L1/PD-1 в группе с наличием MSI в отличие от опухолей без MSI [42]. Даже принимая во внимание значительно более редкое выявление микросателлитной нестабильности при раке яичников, чем при раке эндометрия, выделение определенной морфологической группы, в которой MSI встречается значительно чаще (эндометриоидные и светлоклеточные карциномы), позволило бы выделить пациенток, наиболее перспективных с точки зрения потенциального применения иммунотерапии [43, 44]. Результаты, полученные специалистами при поиске корреляции MSI и экспрессии PD-L1 в раке яичников, существенно отличаются. Так, T. Minamoto et al. не выявили корреляции между MSI статусом и экспрессией CD8+ и PD-L1/PD-1 [32]. K. Jensen et al. показали, что экспрессия CD8+ и PD-1 в группе с MSI была существенно выше, чем без нее, при светлоклеточных карциномах [45]. Тем не менее общий процент таких пациенток (с позитивным MSI статусом и высокой экспрессией PD-L1) во всех исследованиях был весьма невелик (не более 8%), что свидетельствует об очень ограниченных возможностях комбинированной терапии, а клинические наблюдения связи между наличием MSI и эффективностью иммунотерапии до сих пор не проведены [32]. Что касается связи BRCA и экспрессии PD-L1, в нескольких исследованиях было показано, что опухоли с мутациями в генах BRCA1/2 имеют значительно более высокую экспрессию PD-1 и PD-L1, чем спорадические опухоли. В некоторых исследованиях более высокую экспрессию PD-1 и PD-L1 отмечали в отношении BRCA1 опухолей, чем BRCA2. Таким образом, пациентки с наследственным раком яичников с мутациями BRCA1/2 также являются особой группой для потенциально эффективной иммунотерапии [46, 47].

Контрольные точки иммунитета и рак яичников: факторы прогноза

Особенного внимания заслуживает оценка прогностической ценности PD-L1 и PD-1 у пациенток с раком яичников. Чтобы достоверно выяснить влияние PD-1 и PD-L1 на выживаемость у больных онкологического профиля, необходимо провести более масштабное

исследование для изучения этих факторов, молекул в ткани яичника, со стандартизированными протоколами, где определены пороговые значения для оценки положительного окрашивания. На эффективность реакции пациенток на терапию антителами, блокирующими PD-1/PD-L1, могут влиять плотность инфильтрации, другие предсуществующие или появляющиеся молекулы контрольных точек в опухолях, включая T-клеточный иммуноглобулин 3 (TIM-3), ген активации 3 лимфоцитов (LAG-3) и V-домен Ig-супрессор активации T-клеток (VISTA). Такие параметры как наличие миелоидного происхождения супрессорных клеток, уровни цитокинов (например, IL-10) и индоламина 2,3-диоксигеназы (IDO) тоже могут ограничить противораковые иммунные реакции на терапию блокаторами PD-1/PD-L1. Кроме того, генетические изменения внутри опухоли, включая перестройки ДНК, мутации, делеции и вставки, изменяют мутационную нагрузку в новообразовании, и было отмечено, что опухоли с высокой мутационной нагрузкой имеют наибольший отклик на терапию ингибиторами контрольных точек [48–50]. Следует также отметить важную роль гиперэкспрессии PD-L1 для опухолевого роста и метастазирования, что позволило предположить прогностическую значимость указанного маркера [51–53]. Проведенные клинические исследования показали, что данное предположение можно считать верным: уровень экспрессии молекулы PD-L1 опухолевыми клетками и клетками опухолевого микроокружения является потенциальным биомаркером прогнозирования течения злокачественных новообразований и может быть использован как предиктор ответа на анти-PD-1/PD-L1 иммунотерапию [54, 55]. Во многих исследованиях анти-PD-1/PD-L1 моноклональные антитела используют для анализа связи между клиническим улучшением и уровнем экспрессии PD-1 на опухолеинфильтрирующих T-лимфоцитах. Большинство из этих исследований показывает, что у пациентов с PD-L1-позитивными опухолями развивается больший ответ на терапию, чем у PD-L1-негативных [56]. Однако для пациенток с раком яичников результаты проведенных исследований достаточно разноречивы. Одни авторы убедительно показывают, что повышение экспрессии PD-L1 expression ассоциировано со значительно худшим прогнозом [34, 41]. Метаанализ, проведенный для установления прогностического значения PD-1/PD-L при раке яичников на основании исследований последних лет, показал, что позитивная экспрессия PD-L1 была в значительной мере ассоциирована с плохим прогнозом в исследованиях, проводимых в азиатских странах. При этом в других странах данный показатель, напротив, ассоциировался с хорошим прогнозом. При анализе гистотипов опухоли выявлено, что позитивная экспрессия PD-L1 была связана с низкой общей выживаемостью пациенток со светлоклеточными карциномами и длительной безрецидивной выживаемостью у пациенток с серозной карциномой высокой степени злокачественности.

Наряду с этим выявлена корреляция между клеточной принадлежностью PD-L1 позитивных клеток и выживаемостью – при экспрессии PD-L1 в TILs или в опухольассоциированных иммунных клетках наблюдалась длительная безрецидивная и общая выживаемость больных [57]. Многие исследователи считают, что терапия антителами, направленная на модификацию PD-1/PD-L1-сигнального пути, при раке яичников будет максимально эффективной при использовании в сочетании с применением препаратов других биологических классов. Например, S. Grabosch et al. [58], выявили, что химиотерапевтическое воздействие препаратами, содержащими платину, и таксаном усиливает действие PD-L1. Кроме того, сочетание высоких доз ингибитора PD-L1 и цисплатина *in vivo* способно контролировать и снижать опухолевую нагрузку, даже если оптимальные сроки и дозировка еще не определены [59, 60].

Наибольший энтузиазм вызывают результаты, полученные при изучении комбинированной терапии метастазов меланомы, в том числе с применением различных ингибиторов контрольных точек иммунитета, которые ученые пытаются экстраполировать на опухоли других локализаций. Однако доклинические данные показали, что, вероятно, самая перспективная стратегия в подгруппе пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников, у которых также отмечается высокий уровень PD-1 и PD-L1, заключается в применении иммунотерапии в сочетании с ингибиторами поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP-ингибиторы) или химиотерапией на основе платины [61–63].

Разработка препаратов – блокаторов контрольных точек иммунитета (CTLA4, PD-1, PD-L1) с высоким противоопухолевым эффектом представляет огромный интерес для исследователей (в этом направлении иммунотерапии опухолей уже получены впечатляющие результаты), вселяет надежду и стимулирует поиск дальнейших решений в фундаментальных вопросах современной онкологии, который мог бы существенно расширить возможности подобных блокирующих реагентов. Стратификация опухолей позволила бы более точно определять целевую группу пациентов для каждого конкретного препарата, увеличив тем самым эффективность лечения. В настоящее время проводятся испытания препаратов (ниволумаб, пембролизумаб), ингибирующих PD-1/PD-L1-сигнальный путь, для рецидивирующих или рефрактерных опухолей. Изучение ниволумаба (BMS-936558/MDX1106) – первого анти-PD-1 моноклонального антитела – было начато в 2010 году. В первой фазе клинического исследования приняли участие 39 пациентов с рефрактерными опухолями с наличием метастазов: метастатической меланомой, колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого, раком почки, раком простаты. Уже в течение первой фазы испытания препарата был продемонстрирован явный противоопухолевый эффект ниволумаба при его относительной безопасности [64].

Дальнейшие клинические исследования проходили по ускоренной программе, и в декабре 2014 года Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило ниволумаб для лечения метастатической меланомы [65], а в марте 2015 года – для лечения метастатического рака легкого [66]. Другой анти-PD-1 препарат, пембролизумаб (MK3475), в проведенном исследовании KEYNOTE-001 также показал выраженный противоопухолевый эффект и высокую безопасность [67].

В октябре 2015 года FDA одобрило применение данного препарата в качестве второй линии лечения пациентов с метастатической меланомой и метастатическим раком легкого [66]. Кроме того, в мае 2014 года была завершена первая фаза клинических испытаний IgG1 анти-PD-L1 моноклонального антитела третьего поколения – атезолизумаба (MPDL3280A). В исследовании были включены 175 пациентов, страдавших разными формами рака: немелкоклеточным раком легкого, метастатической меланомой, почечно-клеточным раком. Примерно у 18% больных было зафиксировано уменьшение размеров опухолей. Авторы выяснили, что эффективнее препарат оказался у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и гена CTLA4 [68]. Несмотря на то, что для широкого применения данные препараты пока не одобрены ни для одного из подтипов рака яичников, клинические исследования, направленные на выявление эффективности анти-PD-L1 препаратов при раке яичников, достаточно обширны, в том числе с применением препаратов атезолизумаб, дурвалумаб, бевацизумаб, авелумаб, причем некоторые из этих исследований включают пациентов из Российской Федерации (согласно portalу clinicalTrial.gov). Противоопухолевая активность и выраженность побочных эффектов ингибиторов PD-L1 и PD-1 довольно схожи [69]. Ведутся работы по выявлению потенциальных различий в противоопухолевом эффекте и выраженности побочных реакций данных препаратов. Так, было показано, что при блокировании только PD-L1 сохраняется активность PD-L2, которая может снижать противоопухолевый иммунный ответ, но при этом сохраняется способность к предотвращению аутоагрессии против нормальных клеток организма [2].

В настоящее время не существует стандартизированных методов для оценки экспрессии PD-L1. Иммуногистохимическое окрашивание – наиболее распространенный метод, но и он не лишен недостатков. На результаты исследования влияют такие факторы как качество используемых анти-PD-L1 антител и метод фиксации исследуемого материала [24]. PD-L1 – динамический маркер, его экспрессия может изменяться со временем и зависит от проводимой терапии [2]. Тем не менее иммуногистохимический метод используется для оценки экспрессии PD-L1 в соответствии с динамическими изменениями в течение проводимой таргетной терапии.

Заключение

В заключение следует отметить, что данных для комплексного понимания иммунного опухолевого окружения при раке яичников и возможности его модификации пока недостаточно. Успехи иммунотерапии рака яичников можно назвать весьма скромными, поскольку в настоящее время наиболее чувствительные гистотипы данных опухолей малочисленны. В преобладающих же опухолях, серозных карциномах высокой степени злокачественности, доминирующий путь, управляющий подавлением противоопухолевого иммунитета, регулируется не столько и (или) не только PD-1/PD-L1. Вероятнее всего, в этом процессе принимают участие другие иммунные контрольные точки, однако их роль до конца не ясна. При этом комбинированное воздействие, в том числе и на эти пути (включая CTLA-4) в сочетании с анти-PD-1/PD-L1 терапией, может существенно повысить эффективность терапии рака яичников. Альтернативные подходы иммунотерапии в настоящее время находятся в фазе клинических испытаний и включают комбинации ингибиторов PD-1/PD-L1 с ингибиторами PARP, таргетно воздействующими на MDSC/макрофаги, адаптивные технологии иммунного переноса и ингибирование других путей иммуносигнализации (например, GAS6/AXL). Таким образом, крайне важно, чтобы планируемые исследования были направлены на оптимизацию прогностических биомаркеров для терапии анти-PD-1/PD-L1 и выяснение ключевых механизмов, регулирующих иммуносупрессию в этих опухолях.

Литература/References

1. *Chen DS, Mellman I.* Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
2. *Swaika A, Hammond WA, Joseph RW.* Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol*. 2015;67(2PtA):4–17. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.02.009.
3. *Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L.* Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(2):95–106. DOI: 10.1038/nrc2051.
4. *Pardoll DM.* The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239.
5. *Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L.* B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999;5(12):1365–9. DOI: 10.1038/70932.
6. *Quezada SA, Peggs KS.* Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1560–5. DOI: 10.1038/bjc.2013.117.
7. *Zeng J, Zhang XK, Chen HD, Zhong ZH, Wu QL, Lin SX.* Expression of programmed cell death-ligand 1 and its correlation with clinical outcomes in gliomas. *Oncotarget*. 2016;7(8):8944–55. DOI: 10.18632/oncotarget.6884.
8. *Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison J.* PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(9):4275–80. DOI: 10.1073/pnas.0915174107.
9. *Haworth KB, Leddon JL, Chen CY, Horwitz EM, Mackall CL, Cripe TP.* Going back to class I: MHC and immunotherapies for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(4):571–6. DOI: 10.1002/pbc.25359.
10. *Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA.* Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(11):759–71. DOI: 10.1038/nrc3611.
11. *Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM.* Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):207–12. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009.
12. *Liu J, Hamrouni A, Wolowiec D, Coiteux V, Kuliczowski K, Heutin D et al.* Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN- γ and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway. *Blood*. 2007;110(1):296–304. DOI: 10.1182/blood-2006-10-051482.
13. *Thompson RH, Kwon ED.* Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2006;5(3):206–11. DOI: 10.3816/CGC.2006.n.038.
14. *Mao Y, Li W, Chen K, Xie Y, Liu Q, Yao M et al.* B7-H1 and B7-H3 are independent predictors of poor prognosis in patients with nonsmall cell lung cancer. *Oncotarget*. 2015;6(5):3452–61. DOI: 10.18632/oncotarget.3097.
15. *Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B et al.* Evidence for a role of the PD-1: PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2013;73(6):1733–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2384.
16. *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(8):2947–53. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1469.
17. *Maine CJ, Aziz NH, Chatterjee J, Hayford C, Brewig N, Whilding L et al.* Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63(3):215–24. DOI: 10.1007/s00262-013-1503-x.
18. *Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, Rui L, Kawahara M, Farinha P et al.* MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature*. 2011;471(7338):377–81. DOI: 10.1038/nature09754.
19. *Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB et al.* Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793–800. DOI: 10.1038/nm730.
20. *Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH et al.* Restoring function in exhausted CD8 T-cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439(7077):682–7. DOI: 10.1038/nature04444.
21. *Shen JK, Cote GM, Choy E, Yang P, Harmon D, Schwab J et al.* Programmed cell death ligand 1 expression in osteosarcoma.

- Cancer Immunol Res. 2014;2(7):690–8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0224.
22. Ramsay AG. Immune checkpoint blockade immunotherapy to activate anti-tumor T-cell immunity. *Br J Haematol.* 2013;162(3):313–25. DOI: 10.1111/bjh.12380.
 23. Liu T, Han C, Wang S, Fang P, Ma Z, Xu L et al. Cancer-associated fibroblasts: an emerging target of anti-cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):86. DOI: 10.1186/s13045-019-0770-1.
 24. Mentlik JA, Cohen AD, Campbell KS. Combination immune therapies to enhance anti-tumor responses by NK cells. *Front Immunol.* 2013;4:481. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00481.
 25. Krstic J, Santibanez JF. Transforming growth factor beta and matrix metalloproteinases: functional interactions in tumor stroma-infiltrating myeloid cells. *Scientific World Journal.* 2014;2014:521754. DOI: 10.1155/2014/521754.
 26. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019;pii:mdz116. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.
 27. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
 28. Nezhat FR, Apostol R, Nezhat C, Pejovic T. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):262–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.03.044.
 29. Levinson K, Dorigo O, Rubin K, Moore K. Immunotherapy in Gynecologic Cancers: What We Know Now and Where We Are Headed. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2019;39; e126–e140. DOI: 10.1200/EDBK_237967
 30. Al-Shibli K, Al-Saad S, Donnem T, Persson M, Bremnes RM, Busund LT et al. The prognostic value of intraepithelial and stromal innate immune system cells in non-small cell lung carcinoma. *Histopathology.* 2009;55(3):301–12. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03379.x.
 31. Xue C, Zhu D, Chen L, Xu Y, Xu B, Zhang D et al. Expression and prognostic value of PD-L1 and PD-L2 in ovarian cancer. *Transl Cancer Res.* 2019;8(1):111–9. DOI: 10.21037/tcr.2019.01.09.
 32. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, Ishibashi T, Nakamura K, Sawada K et al. Relationship between Microsatellite Instability, Immune Cells Infiltration, and Expression of Immune Checkpoint Molecules in Ovarian Carcinoma: Immunotherapeutic Strategies for the Future. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5129. DOI: 10.3390/ijms20205129.
 33. Drakes ML, Mehrotra S, Aldulescu M, Potkul RK, Liu Y, Grisoli A et al. 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.
 34. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka 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(9):3360–5. DOI: 10.1073/pnas.0611533104
 35. Wang Q, Lou W, Di W, Wu X. Prognostic value of tumor PD-L1 expression combined with CD8(+) tumor infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer. *Int Immunopharmacol.* 2017;52:7–14. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.08.017.
 36. Xu M, Zhang B, Zhang M, Yang L, Feng-Lin Y, Xia L et al. Clinical relevance of expression of B7- H1 and B7-H4 in ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2016;11:2815–9. DOI: 10.3892/ol.2016.4301.
 37. Webb JR, Milne K, Kroeger DR, Nelson BH. PD-L1 expression is associated with tumor-infiltrating T cells and favorable prognosis in high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):293–302. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.03.008.
 38. Mills AM, Peres LC, Meiss A, Ring KL, Modesitt SC, Abbott SE et al. Targetable immune regulatory molecule expression in high-grade serous ovarian carcinomas in African american women: a study of PD-L1 and IDO in 112 cases from the African American Cancer Epidemiology Study (AACES). *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38(2):157–70. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000494
 39. Li M, Li H, Fei L, Bi R, Tu X, Chen L et al. Characterization of ovarian clear cell carcinoma using target drug-based molecular biomarkers: implications for personalized cancer therapy. *J Ovarian Res.* 2017;10:9. DOI: 10.1186/s13048-017-0304-9.
 40. Mesnage SJL, Auguste A, Genestie C, Dunant A, Pain E, Drusch F et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC). *Ann Oncol.* 2017;28(3):651–7. DOI: 10.1093/annonc/mdw625.
 41. Zhu J, Wen H, Bi R, Wu Y, Wu X. Prognostic value of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in ovarian clear cell carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(6):e77. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e77.
 42. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, Nakamura K, Ishibashi T, Sanuki K et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget.* 2017;9(5):5652–64. DOI: 10.18632/oncotarget.23790.
 43. Rambau PF, Duggan MA, Ghatage P, Warfa K, Steed H, Perrier R et al. Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas. *Histopathology.* 2016;69(2):288–97. DOI: 10.1111/his.12934.
 44. Howitt BE, Strickland KC, Sholl LM, Rodig S, Ritterhouse LL, Chowdhury D et al. 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.
 45. Jensen KC, Mariappan MR, Putcha GV, Husain A, Chun N, Ford JM et al. Microsatellite Instability and Mismatch Repair Protein Defects in Ovarian Epithelial Neoplasms in Patients 50 Years of Age and Younger. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008;32(7):1029–37. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31816380c4.
 46. Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF et al. 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.
47. Wiese V, Gaugg I, Fleischer M, Shivalingaiah G, Wenzel S, Sprung S et al. 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
 48. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol*. 2019;30(1):44–56. DOI: 10.1093/annonc/mdy495.
 49. Fancellò L, Gandini S, Pelicci P-G, Mazzarella L. Tumor mutational burden quantification from targeted gene panels: major advancements and challenges. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):183 DOI: 10.1186/s40425-019-0647-4.
 50. Forschner A, Battke F, Hadaschik D, Schulze M, Weißgraeber S, Han CT et al. Tumor mutation burden and circulating tumor DNA in combined CTLA-4 and PD-1 antibody therapy in metastatic melanoma- results of a prospective biomarker study. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):180. DOI: 10.1186/s40425-019-0659-0.
 51. Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1111–22. DOI: 10.1080/21645515.2019.1571892.
 52. Gong J, Chehrizi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):8. DOI: 10.1186/s40425-018-0316-z.
 53. Dent P, Booth L, Poklepovic A, Hancock JF. Signaling alterations caused by drugs and autophagy. *Cell Signal*. 2019;64:109416. DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.109416,
 54. Yi M, Jiao D, Xu H, Liu Q, Zhao W, Han X et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Mol Cancer*. 2018;17:129. DOI: 10.1186/s12943-018-0864-3.
 55. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):e542–e551. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30406-5.
 56. Conroy JM, Pabla S, Nesline MK, Glenn ST, Papanicolaou-Sengos A, Burgher B et al. Next generation sequencing of PD-L1 for predicting response to immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):18. DOI: 10.1186/s40425-018-0489-5.
 57. Huang LJ, Deng XF, Chang F, Wu XL, Wu Y, Diao QZ. Prognostic significance of programmed cell death ligand 1 expression in patients with ovarian carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12858. DOI: 10.1097/MD.00000000000012858.
 58. Grabosch S, Zeng F, Zhang L, Strange M, Brozick J, Edwards RP et al. PD-L1 biology in response to chemotherapy in vitro and in vivo in ovarian cancer. *J Immunother Cancer*. 2015;3(Suppl2):P302. DOI: 10.1186/2051-1426-3-S2-P302.
 59. Grabosch S, Bulatovic M, Zeng F, Ma T, Zhang L, Ross M et al. Cisplatin-induced immune modulation in ovarian cancer mouse models with distinct inflammation profiles. *Oncogene*. 2019;38(13):2380–93. DOI: 10.1038/s41388-018-0581-9.
 60. Zhang L, Chen Y, Li F, Bao L, Liu W. Atezolizumab and Bevacizumab Attenuate Cisplatin Resistant Ovarian Cancer Cells Progression Synergistically via Suppressing Epithelial-Mesenchymal Transition *Front Immunol*. 2019;10:867. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00867.
 61. Jiao S, Xia W, Yamaguchi H, Wei Y, Chen MK, Hsu JM et al. PARP Inhibitor Upregulates PD-L1 Expression and Enhances Cancer-Associated Immunosuppression. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3711–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3215.
 62. Boussios S, Karihtala P, Moschetta M, Karathanasi A, Sadauskaitė A, Rassy E et al. Combined Strategies with Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer: A Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3). pii: E87. DOI: 10.3390/diagnostics9030087.
 63. Fan CA, Reader J, Roque DM. Review of Immune Therapies Targeting Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(12):74. DOI: 10.1007/s11864-018-0584-3.
 64. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3167–75. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
 65. Deeks ED. Nivolumab: a review of its use in patients with malignant melanoma. *Drugs*. 2014;74(11):1233–9. DOI: 10.1007/s40265-014-0234-4.
 66. Reichert JM. Antibodies to watch in 2015. *MAbs*. 2015;7(1):1–8. DOI: 10.4161/19420862.2015.988944.
 67. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med*. 2015;372(26):2521–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093.
 68. Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Иммуноterapia опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов»). Медицинская иммунология. 2015;17(5):395–406. Bogolubova AE, Efimov GA, Druskaya MC, Nedospasov SA. Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints. *Medical immunology*. 2015;17(5):395–406 (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-395-406.
 69. Хохлова С.В., Кушлинский Д.Н. Лекарственное лечение больных раком яичников. Часть 2. Антиангиогенные препараты и производные платины в лечении больных раком яичников: основные принципы терапии рецидивов. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;8:13–26. Khokhlova SV, Kushlinsky DN. Drug treatment for patients with ovarian cancer. Part 2. Anti-angiogenic drugs, their combination with taxanes and platinum derivatives in the treatment of patients with ovarian cancer: basic principles of relapse therapy. *Biological and medical chemistry questions*. 2018;8:13–26 (In Russ.).

Информация об авторах

Асатурова Александра Вячеславовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Трегубова Анна Васильевна – младший научный сотрудник патологоанатомического отделения НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Шушканова Дарья Витальевна – врач-патологоанатом московской международной лаборатории патоморфологии «Лаборатуар Де Жени».

Author information

Aleksandra V. Asaturova – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Pathology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.

<https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>

Anna V. Tregubova – Junior Researcher, Pathology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.

<https://orcid.org/0000-0003-4601-1330>

Darya V. Shushkanova – Pathologist, Moscow International Laboratory of Pathomorphology «Laboratory De Genie».

<https://orcid.org/0000-0002-7060-3179>