

К.С. Філоненко
І.А. Крячок
А.В. Мартинчик

Національний інститут раку,
Київ, Україна

Ключові слова: солідні злоякісні пухлини, лімфопроліферативні захворювання, імунні контрольні точки, PD-1, PD-L1/2, прогностичні фактори, програмована загибель клітини, T-лімфоцити.

PD-L1/2: ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ В ОНКОЛОГІЇ

Мета огляду: аналіз сучасних відомостей щодо прогностичного значення експресії білків PD-L1/2 (program death ligand) на клітинах злоякісних новоутворень (ЗН) різного гістогенезу та локалізації. Більшість досліджень свідчить про несприятливу прогностичну роль експресії PD-L1/2 у клітинах ЗН епітеліального походження, меланомах, саркомах та при онкогематологічних захворюваннях (хоча останні вивчені в цьому плані меншою мірою). Це ілюструється гіршими показниками виживаності пацієнтів, особливостями гістоструктури пухлини, розповсюдженими стадіями, що виявляються при гіперекспресії цих молекул. Продовження досліджень цього маркера може сприяти подальшому прогресу у розумінні патогенезу ЗН та прискорити розробку інноваційних терапевтичних опцій.

Протягом останніх років чи не найбільшу зацікавленість з позицій терапії пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями (ЗН) викликає група молекул, які забезпечують механізми T-клітинної регуляції, посилюючи або пригнічуючи формування і реалізацію імунної відповіді (immune checkpoints — точки контролю імунітету). До стимулюючих (активуєючих) імунну відповідь молекул належать рецептори суперродини фактора некрозу пухлини (TNF) та суперродини B7-CD28. До інгібуючих (інактивуєючих, пригнічуючих) — молекули A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM-3, VISTA. Головною фізіологічною функцією інактивуєючих молекул є контроль запальної реакції та запобігання поширенню запалення, а також запобігання розвитку розповсюджених аутоімунних процесів. При розвитку ЗН активація інгібуючих молекул, що призводить до T-клітинної анергії, є одним із важливих механізмів імуносупресії, яка поступово формується у хворих. Сучасні дослідження точок контролю імунітету спрямовані як на встановлення прогностичної ролі експресії згаданих вище молекул, так і вивчення останніх (перш за все інгібуючих) як мішеней для спрямованої терапії. До багатьох із цих молекул досить швидко після їх відкриття були розроблені препарати, які отримали назву «інгібітори імунних контрольних точок». Їх вивчення розпочалося з випробувань у пацієнтів з рецидивами солідних пухлин, а згодом і у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями. Протягом останніх років у результаті численних досліджень для клінічного застосування дозволено декілька таких агентів. Зокрема, для терапії дозволено використання препаратів, які блокують рецептори CTLA-4 та PD-1, проводиться дослідження інших цілеспрямованих інгібіторів. Поява вказаних агентів кардинально змінила напрямок в імунотерапії ЗН — з активації імунної системи (протипухлинні вакцини) до «деінгібування» імунної відповіді [1].

Великий інтерес наразі викликає вивчення передачі сигналів через рецептор PD-1 (programmed death), трансмембранний протеїн T-лімфоцитів, ак-

тивація сигнального шляху якого індукує програмовану загибель клітини, забезпечує інгібіторну функцію [2]. Комплементарна ДНК цього рецептора була виділена у 1992 р. з T-клітинної гідбридою та гемопоетичних стовбурових клітин, які знаходилися в апоптозі [3]. У 1999 р. описано ліганд PD-1 (гомолог-1 молекули B7), який отримав назву PD-L1 (programmed death ligand, B7-H1, CD274). У наступних дослідженнях виявлено, що рецептор PD-1 експресується T-, B-лімфоцитами, клітинами мієлоїдного ряду, а PD-L1 — клітинами різних органів, клітинами ЗН, антигенпрезентуючими клітинами [4]. Дослідження на тваринах продемонстрували, що миші лінії зі зниженою експресією PD-L1 (PD-L1 KO mice) схильні до розвитку аутоімунних захворювань [5, 6]. Виявлено, що взаємодія між функціональними партнерами PD-1 та PD-L1 забезпечує пригнічення пізньої фази імунної відповіді (реалізація безпосередньо в периферичних тканинах), особливо при пухлинних захворюваннях. Деяко пізніше відкрито ще один ліганд до рецептора PD-1 — молекулу PD-L2 або B7-DC (CD273), яка експресується виключно дендритними клітинами. Низка досліджень продемонструвала, що PD-L1 та PD-L2 можуть взаємодіяти не лише з PD-1, а й з рядом інших молекул (принаймні п'ятьма), зокрема CD80 (молекула на поверхні дендритних клітин, активованих B-лімфоцитів та моноцитів, яка необхідна для функції та виживання T-лімфоцитів) [7, 8].

Нормальні тканини організму людини мають невелику кількість молекул цього рецептора або його лігандів, за винятком тканин мигдалика, плаценти, макрофагів печінки та легень. На відміну від здорових тканин, у клітинах багатьох ЗН спостерігається гіперекспресія PD-L1, частіше фокальна. При цьому більшою мірою це проявляється у свіжозамороженому біопсійному матеріалі, аніж у клітинних лініях пухлин [9]. Експресія PD-L1 виявлена на клітинах раку легені, шлунка, нирки та сечовивідних шляхів, меланоми, при онкогінекологічних захворюваннях, лімфомах, лейкомії та інших ЗН. Експресія PD-L2 відмічена на клітинах первинної медіа-

стинальної фолікулярної лімфоми, лімфоми Ходжкіна (ЛХ) [10, 11]. Згідно з сучасними уявленнями гіперекспресія PD-L1/2 у клітинах ЗН забезпечує пригнічення імунної відповіді (маскування пухлини), захист пухлини від Т-лімфоцитів. За наявності посиленої експресії PD-L1/2 у клітинах пухлини активованій рецептор PD-1 індукує інактивацію та апоптоз Т-лімфоцитів, будучи «молекулярним щитом пухлини» [12, 13]. Пригнічення (checkpoint blockade) експресії PD-1 або PD-L1/2 може стимулювати протипухлинний імунітет [14].

Оскільки патогенез ЗН часто асоціюється із хронічним запаленням, роль PD-шляху передачі сигналів є значною. Один із механізмів підвищення експресії PD-L1 у клітинах пухлини опосередкований продукцією прозапального цитокіну інтерферону- γ (IFN- γ). Пухлинспецифічні ефекторні Т-лімфоцити, розпізнаючи пухлинні антигени, продукують IFN- γ , який, в свою чергу, призводить до посиленої експресії PD-L1 в усіх клітинах мікрооточення та строми пухлини [15]. Ще одним механізмом посилення експресії PD-L1 на поверхні пухлинних клітин є активація онкогенів [16].

Перші дослідження прогностичної ролі PD-1 та PD-L1/2 проведено у хворих з епітеліальними ЗН. Власне, найбільша кількість публікацій та значний обсяг метааналізів клінічних досліджень присвячені саме цим типам ЗН.

Так, виявлено, що висока експресія PD-L1 клітинами гепатоцелюлярної карциноми асоціюється з несприятливим прогнозом та агресивним перебігом захворювання. У 240 пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою вивчено експресію PD-L1 та PD-L2. У пацієнтів, у клітинах яких визначали високу експресію PD-L1, показники безпідійної виживаності (БПВ) та загальної виживаності (ЗВ) були достовірно нижчими порівняно з хворими з низькою експресією (медіана БПВ: 4,9 міс проти 29,6 міс; медіана ЗВ: 59,4 міс проти «недосягнутої» відповідно; відносний ризик (HR) — 1,71; 95% довірчий інтервал (CI) 1,11–2,65). Для PD-L2 різниця у виживаності не була такою значущою [17].

Метааналіз, присвячений вивченню прогностичної ролі PD-L1 при плоскоклітинному раку стравоходу, продемонстрував негативний вплив високої експресії цієї молекули. До аналізу включено дані 13 досліджень із залученням 2877 пацієнтів. Висока експресія PD-L1 виявлена у 43,7% (1258 із 2877) пацієнтів. У таких хворих зафіксовано підвищений ризик метастазування ($p = 0,04$), нижчі показники ЗВ (HR 1,38; 95% CI 1,02–1,86; $p = 0,04$), проте не виявлено впливу на вільну від хвороби виживаність (HR 1,15; 95% CI 0,76–1,74; $p = 0,52$) [18]. Метааналіз щодо прогностичного впливу експресії PD-L1 також проведено і для хворих на рак підшлункової залози. Аналіз 10 досліджень із залученням 1058 пацієнтів показав негативний вплив високої експресії PD-L1 на показники ЗВ (HR 1,76, 95% CI 1,43–

2,17; $p < 0,00001$); високий рівень PD-L1 асоціювався з низькою диференціацією пухлини (HR 1,57; 95% CI 1,25–1,98; $p = 0,0001$) та невральною інвазією (HR 1,30; 95% CI 1,03–1,64; $p = 0,03$) [19]. Не стали винятком і пацієнти із раком шлунка. При проведенні метааналізу 10 досліджень із включенням 1901 пацієнта виявлено меншу ЗВ у хворих з експресією PD-L1 (HR 1,64; 95% CI 1,11–2,43; $p = 0,01$) [20].

У дослідженнях раку легені одержано аналогічні результати. За даними публікації [21] вивчено прогностичну роль посиленої експресії PD-L1 у 163 пацієнтів із хірургічно видаленою аденокарциномою легені. Позитивною була розцінена експресія PD-L1 у $\geq 5\%$ клітин пухлини, яка була виявлена у 39,9% пацієнтів. Дослідники повідомляють про статистично значущо вищий рівень рецидивів у пацієнтів цієї групи [21]. Низка публікацій, присвячених прогностичній ролі PD-L1 при недрібноклітинному раку легені, також демонструють негативну прогностичну роль цієї молекули. Зокрема, у роботі 2014 р. проаналізовано експресію PD-L1 у 779 зразках біопсійного матеріалу від пацієнтів із недрібноклітинним раком легені. У 50% виявлено позитивний статус за цим білком. Частіше позитивну експресію виявляли у чоловіків та при розповсюдженні стадіях раку ($p < 0,001$). Показник 5-річної ЗВ становив 55% у пацієнтів із позитивним статусом та 67% — у пацієнтів, які були негативними за експресією PD-L1 ($p = 0,02$) [22]. Ця сама група авторів дещо пізніше опублікувала дані з більшою кількістю спостережень. Експресія PD-L1 визначена у 1070 гістологічних зразках. Виживаність була достовірно вищою у пацієнтів із сильною позитивною ($p = 0,02$) та змішаною ($p = 0,05$) експресією та достовірно не відрізнялася у пацієнтів зі слабкою експресією ($p = 0,12$) порівняно з пацієнтами з негативною експресією [23]. Також при вивченні раку легені продемонстровано поліморфізм гена рецептора PD-1. У дослідженні японських авторів встановлено, що несприятливий прогноз визначається GG-генотипом. При дослідженні 583 зразків AA-генотип був виявлений у 25,0%, GA — у 50,3%, GG — у 27,3%. Виживаність пацієнтів з генотипом GG була достовірно нижчою порівняно з іншими генотипами гена *PD-1* ($p = 0,0183$) [24].

У 2010 р. опубліковано дослідження, в якому вивчалася прогностична роль експресії PD-L1 у пацієнтів з меланою. Дослідження проводилося на 79 зразках біопсійного матеріалу. Експресія PD-L1 визначалася шляхом імуногістохімічних реакцій, за допомогою гістограм вимірювалася інтенсивність червоного забарвлення. При показнику щільності < 90 експресія PD-L1 вважалася негативною, при показнику ≥ 90 — позитивною. Унітарний мультиваріантний аналіз показав, що у зразках з високою експресією цього рецептора товщина пухлини за Бреслоу була достовірно більшою, а показник ЗВ — нижчим порівняно з групою з низькою експресією PD-L1 [25]. Показано, що експресія

пухлиною PD-L1 може бути потенційним предиктивним біомаркером відповіді на анти-PD-1 терапію [26]. У подальших дослідженнях продемонстровано, що пацієнти з генералізованою меланомою можуть відповідати на лікування анти-PD-1 і анти-PD-L1, незважаючи на відсутність експресії PD-L1, однак об'єктивна відповідь в останніх випадках спостерігалася рідше [27].

У 2016 р. опубліковано систематичний огляд літератури, присвячений прогнозуванню перебігу нирково-клітинного раку відповідно до статусу експресії PD-L1. В огляд включено результати 6 досліджень та дані 1323 пацієнтів. У пацієнтів зі світлоклітинним раком та позитивною експресією ризик смерті був на 53% вищим порівняно з пацієнтами з негативною експресією ($p < 0,001$) [28].

Прогностичній ролі PD-L1 при раку молочної залози присвячено метааналіз із включенням 6 досліджень (7877 пацієнтів). При оцінці впливу експресії цієї молекули на вільну від хвороби виживаність виявлено її негативний вплив (HR 1,36; 95% CI 1,03–1,79, $p = 0,03$). Аналогічно для показника ЗВ (HR 1,908; 95% CI 0,91–4,00; $p = 0,09$). Тобто виявлено негативне прогностичне значення цього маркера [29].

Схожими були і результати, отримані при аналізі 293 випадків плоскоклітинного раку голови та шиї. Пацієнтів розподілили на «тренувальну» (I, $n = 98$) та «тестувальну» когорту (II, $n = 195$). В обох випадках виявлено нижчі показники медіани виживаності при високій експресії PD-L1 (735 днів проти 1452 днів у хворих із низькою експресією PD-L1 в I когорті ($p < 0,004$) та 989 днів проти 2045 днів у хворих із низькою експресією PD-L1 в II когорті ($p < 0,0001$)) [30]. Результати метааналізу, присвяченого немедулярному раку щитоподібної залози з включенням 6 досліджень (1421 пацієнт), продемонстрували значущий зв'язок ($p < 0,001$) між експресією PD-L1 та нижчою виживаністю хворих (HR 3,73; 95% CI 2,75–5,06), частотою рецидивів (HR 1,95; 95% CI 1,15–3,32) та розвитком аутоімунного тиреоїдиту (HR 1,65; 95% CI 1,09–2,51) [31].

Китайськими вченими проведено оцінку матеріалу 7319 пацієнтів зі ЗН епітеліальної природи. Аналіз показав негативну прогностичну роль позитивної експресії PD-1 та PD-L1. ЗВ пацієнтів з позитивною експресією PD-1 була нижчою порівняно з пацієнтами із негативною експресією ($p < 0,001$). Аналогічні дані отримані для експресії PD-L1 ($p = 0,012$) [32].

У метааналіз, присвячений оцінці прогностичного впливу експресії PD-L1, включено також дані 14 досліджень за участю 868 пацієнтів із саркомами. Виявлено негативний вплив на ЗВ при саркомах кісток (HR 1,987; 95% CI 1,224–3,224; $p = 0,005$) та на БПВ при всіх типах сарком (HR 3,868; 95% CI 2,298–6,511; $p = 0,0001$) [33].

Великою групою авторів опубліковано результати генетичних досліджень, за допомогою яких проводився пошук найбільш достовірних маркерів, які

дозволять додатково відрізнити первинні медіастинальні В-клітинні лімфоми (ПМВКЛ) від дифузних В-великоклітинних лімфом (ДВВКЛ). Дослідження проводилося на 36 зразках пухлинної тканини від 35 пацієнтів із ДВВКЛ середостіння. Групою контролю обрано 246 зразків біопсійного матеріалу інших форм неходжкінських лімфом (НХЛ). Серед генетичних маркерів, зокрема, визначено експресію PD-L2 за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції. У результаті дослідження констатовано, що ампліфікація локуса *PD-L2* у клітинах ПМВКЛ була в 5,6 рази вищою порівняно з іншими НХЛ ($p = 7,55 \cdot 10^{-15}$). Автори вважають, що дослідження цього локуса може суттєво покращити діагностику ПМВКЛ [34].

Принципово подібні дані отримані й для інших солідних пухлин [35–39].

Попри те, що абсолютна більшість досліджень свідчить на користь негативного впливу експресії PD-L1, не слід забувати і про дослідження з протилежним результатом. Зокрема, при вивченні впливу експресії PD-L1 на прогноз у пацієнтів з уротеліальними пухлинами, не виявлено достовірної різниці у виживаності між тими пацієнтами, у пухлинах яких встановлена позитивна або негативна експресія PD-L1 ($p = 0,45$). Водночас наявність позитивної експресії зазначеного білка на мембрані пухлино-інфільтруючих мононуклеарів визначена як позитивний прогностичний чинник ($p = 0,0007$) [40]. У публікації швейцарських дослідників PD-L1 класифіковано як позитивний прогностичний маркер у хворих на плоскоклітинну карциному носових ходів. У дослідження включено 46 пацієнтів. Позитивна експресія асоціювалася з кращими показниками вільної від хвороби виживаності ($p = 0,019$) [41].

Одночасно з дослідженням прогностичної ролі PD-шляху передачі сигналів при солідних пухлинах розпочалося його вивчення і при онкогематологічних захворюваннях, зокрема лімфопроліферативних процесах.

Проведено дослідження експресії PD-L1 у клітинах ДВВКЛ та прогностичне значення цього чинника щодо виживаності пацієнтів. На 1253 зразках біопсії ДВВКЛ використано техніку подвійного забарвлення (одночасно використано маркери Рах-5 та PD-L1). Частіше позитивна експресія PD-L1 була притаманна негерміногенному підваріанту (non-GCB) ДВВКЛ. Виживаність пацієнтів була нижчою у випадках із позитивною експресією PD-L1. Також вивчено вплив кількості PD-L1-позитивних інфільтруючих пухлину лімфоцитів на виживаність хворих. Вищим цей показник був у випадках з великою кількістю таких лімфоцитів, що не збігається з даними, отриманими у дослідженнях із солідними пухлинами. Таким чином, за результатами проведеної роботи, саме експресія PD-L1 пухлинними клітинами, а не клітинами мікрооточення, є негативним прогностичним чинником [42, 43].

У дослідженні із залученням 135 зразків біопсійного матеріалу від пацієнтів з Т-клітинною лейкомією/лімфомою дорослих вивчали прогностичну роль як експресії PD-L1 у клітинах пухлини, так і в клітинах мікрооточення. В обох випадках наявність позитивної експресії PD-L1 визначено як негативний прогностичний чинник ($p = 0,0322$ та $p = 0,0014$ відповідно) [44].

Опубліковано результати імуногістохімічного визначення експресії PD-L1 клітинами ЛХ (250 пацієнтів) та В-клітинних лімфом (619 пацієнтів). Ці дані зіставили з результатами FISH-аналізу з метою визначення регіону 9p24.1 (локус *PD-L1*). Позитивна експресія PD-L1 визначена у 70% випадків ЛХ та 54% випадків В-НХЛ, у тому числі у 31% випадків ДВБКЛ (особливо при АВС-підтипі) та набагато рідше — при інших типах НХЛ [45].

У 2014 р. українські дослідники представили дані щодо впливу експресії PD-L1 у клітинах мікрооточення ЛХ. У дослідження включено дані 49 пацієнтів з класичною ЛХ. Дослідження проведено на матеріалі свіжозаморожених біопсій шляхом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. PD-L1-негативними були клітини 40,7% пацієнтів. Показник їх 2-річної БПВ становив 95% проти 47% у пацієнтів з позитивною експресією PD-L1 ($p = 0,04$) [46].

Таким чином, вивчення молекул «точок контролю імунітету» викликає беззаперечний інтерес у дослідників із різних країн. Постійне накопичення знань сприяє кращому розумінню прогностичної ролі цих молекул та розробці терапевтичних підходів у хворих зі ЗН. Більшість із перерахованих досліджень та результатів метааналізу свідчить про несприятливу прогностичну роль експресії PD-L1/2. Це ілюструється гіршими показниками виживаності, особливостями гістоструктури пухлини, розповсюдженнями стадіями, що виявляється у хворих з гіперекспресією цих молекул. Поки що остаточно не встановлено найкращу методику визначення експресії цього антигену та рівень експресії з максимальним прогностичним значенням. Продовження досліджень цього маркера може сприяти подальшому прогресу у розумінні патогенезу пухлин та прискорити розробку інноваційних терапевтичних опцій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Contro* 2014; **21** (3): 231–7.
- Riley JL. PD-1 signaling in primary T cells. *J Immunol* 2009; **229**: 114–25.
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; **11** (11): 3887–95.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; **26**: 677–704.
- 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): 1365–69.
- Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, *et al.* Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; **192** (7): 1027–34.
- Tseng SY, Otsuji M, Gorski K, *et al.* B7-DC, a new dendritic cell molecule with potent costimulatory properties for T cells. *J Exp Med* 2001; **193** (7): 839–46.
- Latchman Y, Wood CR, Chernova T, *et al.* PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001; **2** (3): 261–68.
- Dong H, Strome SE, Salomao DR, *et al.* Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; **8** (8): 793–800.
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; **32** (10): 1020–30.
- Rosenwald A, Wright G, Leroy K, *et al.* Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; **198** (6): 851–62.
- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, *et al.* Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99** (19): 12293–97.
- Azuma T, Yao S, Zhu G, *et al.* B7-H1 is a ubiquitous anti-apoptotic receptor on cancer cells. *Blood* 2008; **111** (7): 3635–43.
- 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.
- Spranger S, Spaepen RM, Zha Y, *et al.* Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells. *Sci Transl Med* 2013; **5** (200): 200ra116.
- Parsa AT, Waldron JS, Panner A, *et al.* Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med* 2007; **13** (1): 84–8.
- Gao Q, Wang X-Y, Qiu S-J, *et al.* Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; **15** (3): 971–9.
- Guo W, Wang P, Li N, *et al.* Prognostic value of PD-L1 in esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; **9** (17): 13920–33.
- Zhuan-Sun Y, Huang F, Feng M, *et al.* Prognostic value of PD-L1 overexpression for pancreatic cancer: evidence from a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017; **10**: 5005–12.
- Zhang M, Dong Y, Liu H, *et al.* The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: a meta-analysis of 10 studies with 1,901 patients. *Sci Rep* 2016; **6**: 37933.
- Yang C-Y, Lin M-W, Chang Y-L, *et al.* Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes. *Eur J Cancer* 2014; **50** (7): 1361–9.
- Jong-Mu Sun, Wei Zhou, Yoon-La Choi. PD-L1 expression and survival in patients with non-small cell lung cancer in Korea. *J Clin Oncol* 2014; **32** (5): 8066.
- Sun JM, Zhou W, Choi YL, *et al.* Prognostic significance of PD-L1 in patients with non-small cell lung cancer: a large cohort study of surgically resected cases. *J Thorac Oncol* 2016; **11** (7): 1003–11.
- Hidefumi S, Tsutomu T, Katsuhiko O, *et al.* PD-1 gene promoter polymorphisms correlate with a poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; **2** (6): 1035–42.
- Hino R. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* 2010; **116** (7): 1757–66.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; **366** (26): 2443–54.

27. **Grosso J, Horak CE, Inzunza D, et al.** Association of tumor PD-L1 expression and immune biomarkers with clinical activity in patients (pts) with advanced solid tumors treated with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): 3016.

28. **Iacovelli R, Nolè F, Verri E, et al.** Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2016; **11** (2): 143–8.

29. **Kim HM, Lee J, Koo JS.** Clinicopathological and prognostic significance of programmed death ligand-1 expression in breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2017; **17** (1): 690.

30. **Müller T, Braun M, Dietrich D, et al.** PD-L1: a novel prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2017; **8** (32): 52889–900.

31. **Aghajani M, Graham S, McCafferty C, et al.** The clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in patients with non-medullary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2018; **28** (3): 349–61.

32. **Zhang Y, Kang S, Shen J, et al.** 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.

33. **Zhu Z, Jin Z, Zhang M, et al.** Prognostic value of programmed death-ligand 1 in sarcoma: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; **8** (35): 59570–80.

34. **Rosenwald A, Wright G, Leroy K.** Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *JEM* 2003; **198** (6): 851.

35. **Kim C, Kim EK, Jung H, et al.** Prognostic implications of PD-L1 expression in patients with soft tissue sarcoma. *BMC Cancer* 2016; **16**: 434.

36. **Liu YX, Wang XS, Wang YF, et al.** Prognostic significance of PD-L1 expression in patients with gastric cancer in East Asia: a meta-analysis. *Oncotargets Ther* 2016; **9**: 2649–54.

37. **Dai C, Wang M, Lu J, et al.** Prognostic and predictive values of PD-L1 expression in patients with digestive system cancer: a meta-analysis. *Oncotargets Ther* 2017; **10**: 3625–34.

38. **Li J, Wang P, Xu Y.** Prognostic value of programmed cell death ligand 1 expression in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; **12** (6): e0179536.

39. **Wang Q, Liu F, Liu L.** Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96** (18): e6369.

40. **Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, et al.** Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2015; **26** (4): 812–7.

41. **Vital D, Holzmann D, Huber GF, et al.** PD-L1 is a positive prognostic factor in squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Rhinology* 2018. doi: 10.4193/Rhin17.215.

42. **Boussiotis VA.** Cell-specific PD-L1 expression in DLBCL. *Blood* 2015; **126** (19): 2171–2.

43. **Kiyasu J, Miyoshi H, Hirata A, et al.** Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2015; **126** (19): 2193–201.

44. **Miyoshi H, Kiyasu J, Kato T, et al.** PD-L1 expression on neoplastic or stromal cells is respectively a poor or good prognostic factor for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2016; **128** (10): 1374–81.

45. **Menter T, Bodmer-Haeckl A, Dirnhofer S, Tzankov A.** Evaluation of the diagnostic and prognostic value of PDL1 expression in Hodgkin and B-cell lymphomas. *Hum Pathol* 2016; **54**: 17–24.

46. **Svergun N, Khranovska N, Kriachok I, et al.** The role of microenvironment expression of PD-1 ligands and chemokines in clinical outcome of hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2014; **25** (4): iv329.

PD-L1/2: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN ONCOLOGY

*K.S. Filonenko, I.A. Kriachok, A.V. Martynchyk
National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine*

Summary. *Purpose of the review: analysis of up-to-date information on the predictive value of the expression of PD-L1/2 proteins (programmed death ligand) on cells of malignant neoplasms (MN) of different histogenesis and localization. Most studies indicate an unfavorable prognostic role of PD-L1/2 expression in MN of epithelial origin, melanoma, sarcoma, and oncohematological diseases (although the latter have been less explored in this regard). This is illustrated by worse survival rates of patients, features of the histostructure of the tumor, and the widespread stages detected with hyperexpression of these molecules. Continuing research on this marker may contribute to further progress in understanding the pathogenesis of MN and accelerate the development of innovative therapeutic options.*

Key Words: solid malignant tumors, lymphoproliferative diseases, immune control points, PD-1, PD-L1/2, prognostic factors, programmed cell death, T-lymphocytes.

Адреса для листування:

Філоненко К.С.

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Національний інститут раку

E-mail: ksfilonenko@yahoo.com

Одержано: 08.06.2018