

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Значение экспрессии белка PD-L1 в комбинированной прогностической модели диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Value of PD-L1 Protein Expression in the Combined Prognostic Model of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

С.В. Самарина¹, Н.Ю. Семенова², Н.В. Минаева¹,
Д.А. Дьяконов¹, В.А. Росин¹, Е.В. Ванеева¹,
С.В. Грицаев²

SV Samarina¹, NYu Semenova²,
NV Minaeva¹, DA Dyakonov¹, VA Rosin¹, EV Vaneeva¹,
SV Gritsaev²

¹ ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

¹ Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya str., Kirov, Russian Federation, 610027

² ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Изучить значение экспрессии белка PD-L1 в комбинированной прогностической модели диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) у пациентов, получавших индукционную иммунохимиотерапию R-CHOP.

Aim. To study the value of PD-L1 protein expression in the combined model of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after administration of R-CHOP induction immunochemotherapy.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 85 пациентов с ДВКЛ. Медиана возраста составила 59 лет (1–3-й квартиль 29–83 года). Каждый пациент получил не менее 2–6 курсов иммунохимиотерапии R-CHOP. Медиана длительности наблюдения составила 17 мес. Оптимальный порог отсека для оценки доли опухолевых клеток, экспрессирующих белок PD-L1, определяли с помощью метода машинного обучения CART (Classification and Regression Tree).

Materials & Methods. A retrospective analysis was based on the data of 85 DLBCL patients. The median age was 59 years (Q_1 – Q_3 : 29–83). Each patient received at least 2–6 courses of R-CHOP immunochemotherapy. The median follow-up period was 17 months. The optimal cut-off threshold for assessing the proportion of tumor cells expressing PD-L1 protein was determined by the CART (Classification and Regression Tree) method.

Результаты. Пациенты распределены на три группы с учетом риска по прогностическим критериям IPI и иммуногистохимического подтипа (алгоритм Ханса) методом машинного обучения CART. В 1-й группе с иммуногистохимическим подтипом GCB и любым риском по IPI, кроме высокого, низкая экспрессия PD-L1, оцениваемая по числу экспрессирующих опухолевых клеток ДВКЛ, обнаружена у 21 (84 %) пациента, избыточная — у 4 (16 %). 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 76 % при низкой экспрессии PD-L1 (медиана не достигнута). У 4 больных с избыточной экспрессией белка продолжительность жизни от постановки диагноза ДВКЛ составила 4, 16, 2 и 6 мес. соответственно. Во 2-й группе с иммуногистохимическим подтипом non-GCB и любым риском по IPI, кроме высокого, низкая экспрессия PD-L1 выявлена у 27 (67,5 %) пациентов, высокая — у 13 (32,5 %). При анализе 2-летней ВБП не обнаружено статистически значимых различий в группах с разным относительным числом опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1, — 46 и 49 % соответственно ($p = 0,803$). При низкой (< 24,5 % опухолевых клеток) экспрессии PD-L1 показатели 2-летней общей выживаемости (ОВ) были лучше, чем у пациентов с гиперэкспрессией ($\geq 24,5$ %

Results. Patients were divided into three groups depending on IPI (International Prognostic Index) risk and immunohistochemical subtype (Hans algorithm) using CART. In group 1 with immunohistochemical GCB subtype and any IPI risk, except for the high one, low PD-L1 expression measured in terms of the DLBCL expressing tumor cell count, was identified in 21 (84 %) patients, 4 (16 %) patients showed overexpression. In case of low PD-L1 expression the 2-year progression-free survival (PFS) was 76 % (median not reached). In 4 patients with protein overexpression, the life duration after DLBCL diagnosed was 4, 16, 2, and 6 months, respectively. In group 2 with immunohistochemical non-GCB subtype and any IPI risk, except for the high one, 27 (67.5 %) patients showed low, and 13 (32.5 %) patients showed high PD-L1 expression. The analysis of the 2-year PFS resulted in no significant differences in groups with different relative counts of PD-L1 expressing tumor cells, i.e., 46 % and 49 %, respectively ($p = 0.803$). In case of low (< 24.5 % tumor cells) PD-L1 expression, the 2-year overall survival (OS) was better than in patients with overexpression (≥ 24.5 % tumor cells), i.e., 87 % vs. 52 %, respectively ($p = 0.049$). In group 3 with IPI high risk irrespective of immunohistochemical subtype, the proportion of PD-L1 expressing cells was higher than cut-off threshold (≥ 24.5 %) in 9 (45 %) patients, low protein expres-

опухолевых клеток) белка, — 87 vs 52 % соответственно ($p = 0,049$). В 3-й группе с высоким риском по IPI независимо от иммуногистохимического подтипа доля клеток, экспрессирующих биомаркер PD-L1 выше порогового уровня ($\geq 24,5$ %), выявлена у 9 (45 %) больных, низкая экспрессия белка — у 11 (55 %). У всех пациентов из 3-й группы с гиперэкспрессией PD-L1 зарегистрирован летальный исход. При низкой экспрессии белка доля пациентов, остающихся под наблюдением, составила 46 % ($p = 0,002$). У всех больных из группы высокого риска с гиперэкспрессией PD-L1 продолжительность жизни не превышала 2 лет. У обследуемых с низкой экспрессией PD-L1 2-летняя ОВ составила 66 % ($p = 0,008$).

Заключение. Гиперэкспрессия PD-L1 опухолевыми клетками ДВКЛ в комбинации с высоким риском прогрессирования по IPI и non-GCB-подтипом опухоли коррелирует с худшими показателями ОВ и ВБП. Вероятно, это связано с недостаточной эффективностью индукционной иммунохимиотерапии R-CHOP у пациентов с высоким IPI-риском. Такое предположение дает основание рассматривать число экспрессирующих PD-L1 опухолевых клеток в качестве важного дополнительного критерия стратификации пациентов с ДВКЛ на группы риска. Не исключено, что добавление нового параметра к уже известным позволит дифференцированно подходить к выбору тактики противоопухолевого лечения в дебюте этой агрессивной лимфомы.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, экспрессия PD-L1, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

Получено: 29 января 2021 г.

Принято в печать: 15 мая 2021 г.

Для переписки: Светлана Валерьевна Самарина, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027; тел.: +7(8332)25-46-88; e-mail: samarinasv2010@mail.ru

Для цитирования: Самарина С.В., Семенова Н.Ю., Минаева Н.В. и др. Значение экспрессии белка PD-L1 в комбинированной прогностической модели диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Клиническая онкогематология. 2021;14(3):308–14.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-308-314

was identified in 11 (55 %) patients. Deaths were reported in all patients of group 3 showing PD-L1 overexpression. In case of low protein expression the proportion of patients alive was 46 % ($p = 0.002$). None of the patients with high PD-L1 expression lived longer than 2 years. In those with low PD-L1 expression the 2-year OS was 66 % ($p = 0.008$).

Conclusion. Overexpression of PD-L1 by DLBCL tumor cells together with high IPI progression risk and non-GCB tumor subtype is associated with the worst OS and PFS. It can probably be accounted for by insufficient efficacy of R-CHOP induction immunochemotherapy in patients with high IPI risk. With this presumption, the PD-L1 expressing tumor cell count can be regarded as an important additional criterion for stratification of DLBCL patients into risk groups. Adding this new parameter to already established ones would probably contribute to differentiated approach to the choice of chemotherapy strategy at the onset of this aggressive lymphoma.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, PD-L1 expression, overall survival, progression-free survival.

Received: January 29, 2021

Accepted: May 15, 2021

For correspondence: Svetlana Valerevna Samarina, 72 Krasnoarmeiskaya str., Kirov, Russian Federation, 610027; Tel.: +7(8332)25-46-88; e-mail: samarinasv2010@mail.ru

For citation: Samarina SV, Semenova NYu, Minaeva NV, et al. Value of PD-L1 Protein Expression in the Combined Prognostic Model of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clinical oncohematology. 2021;14(3):308–14. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-308-314

ВВЕДЕНИЕ

Стандартом индукционного противоопухолевого лечения пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) является схема R-CHOP, что зафиксировано практически во всех клинических рекомендациях [1, 2]. Тем не менее в 40–50 % случаев отмечается неэффективность данной схемы в виде отсутствия ответа (рефрактерности) или развития раннего рецидива [3]. Это вполне ожидаемое течение ДВКЛ, учитывая ее выраженную молекулярно-биологическую гетерогенность. Отражением ДВКЛ служит чрезвычайно разнообразие клинико-гематологических проявлений, варибельность морфологических и иммуногистохимических характеристик этой агрессивной крупноклеточной лимфоидной опухоли [4, 5].

Предопределить течение ДВКЛ можно с помощью специальных прогностических шкал. Наиболее используемым в клинической практике считается международный прогностический индекс (International Prognostic Index, IPI). Его применение позволяет стратифицировать пациентов на четыре группы риска, различающихся по непосредственным и отдаленным результатам лечения в каждой из них [6, 7]. Отсутствие анализа показателей, отражающих принципиальные молекулярно-биологические механизмы, которые лежат в основе патогенеза, может сопровождаться неадекватной оценкой тяжести заболевания. Следствием этого будет недостаточная или, напротив, избыточная интенсивность противоопухолевого лечебного пособия [8].

Универсальность механизма иммунного контроля при развитии ряда онкогематологических заболеваний и эффективность ингибиторов контрольных

точек [9, 10] предопределили значительный интерес к изучению белков PD-L1 и PD1 у больных неходжкинскими лимфомами, в т. ч. ДВКЛ, не только в качестве возможных мишеней для противоопухолевого воздействия, но и как вероятных предикторов агрессивного течения заболевания [11–13]. Лиганд рецептора программируемой гибели клеток (PD-L1) представляет собой белок, экспрессирующийся на поверхности опухолевых клеток, макрофагов, дендритных клеток, фибробластов и Т-клеток [14, 15]. Он является ключевым компонентом сигнального пути PD1/PD-L1, участвующего в ингибировании опухоль-специфических Т-лимфоцитов, что способствует уклонению опухоли от иммунного надзора [16–19]. Это приводит к прогрессированию заболевания и развитию резистентности к проводимой терапии, а также увеличению частоты рецидивов [20, 21]. Однако результаты выполненных к настоящему времени исследований противоречивы и не дают четкого ответа на вопрос о прогностическом значении экспрессии белка PD-L1 опухолевыми клетками и клетками микроокружения [12, 13, 22].

Цель исследования — изучить значение экспрессии белка PD-L1 в комбинированной прогностической модели течения ДВКЛ у пациентов, получающих индукционную иммунохимиотерапию R-CHOP.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных обследования и лечения 85 больных ДВКЛ в ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА» с 2012 по 2018 г. Медиана возраста составила 59 лет (1–3-й квартиль 29–83). Диагноз ставили по результатам комплексного обследования, включая исследование биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов. Одним из условий отбора историй болезни из базы данных было проведение обследуемому не менее 2–6 индукционных курсов по схеме R-CHOP. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 17 мес.

Визуализацию PD-L1-позитивных клеток опухолевой ткани ДВКЛ в исследуемом материале проводили иммуногистохимическим методом с использованием моноклонального антитела PD-L1 (клон 22C3). Подсчет относительного содержания экспрессирующих опухолевых клеточных элементов осуществляли с помощью светового микроскопа Nikon ECLIPSE Ni-U и программного анализа цифрового изображения NIS-Elements BR (V.4.40).

Оптимальный порог отсечения для оценки доли опухолевых клеток, положительных по белку PD-L1, определяли с помощью метода машинного обучения CART (Classification and Regression Tree). Высокая экспрессия белка означает, что число опухолевых клеток ДВКЛ, экспрессирующих PD-L1, составляет 24,5 % и более; низкая экспрессия белка — число опухолевых клеток ДВКЛ, экспрессирующих PD-L1, менее 24,5 % (рис. 1).

В наших предыдущих работах с помощью метода машинного обучения CART все больные были разделены на три группы риска с учетом результатов иммуногистохимического исследования и расчетного показателя риска по шкале IPI [23]. Метод машинного

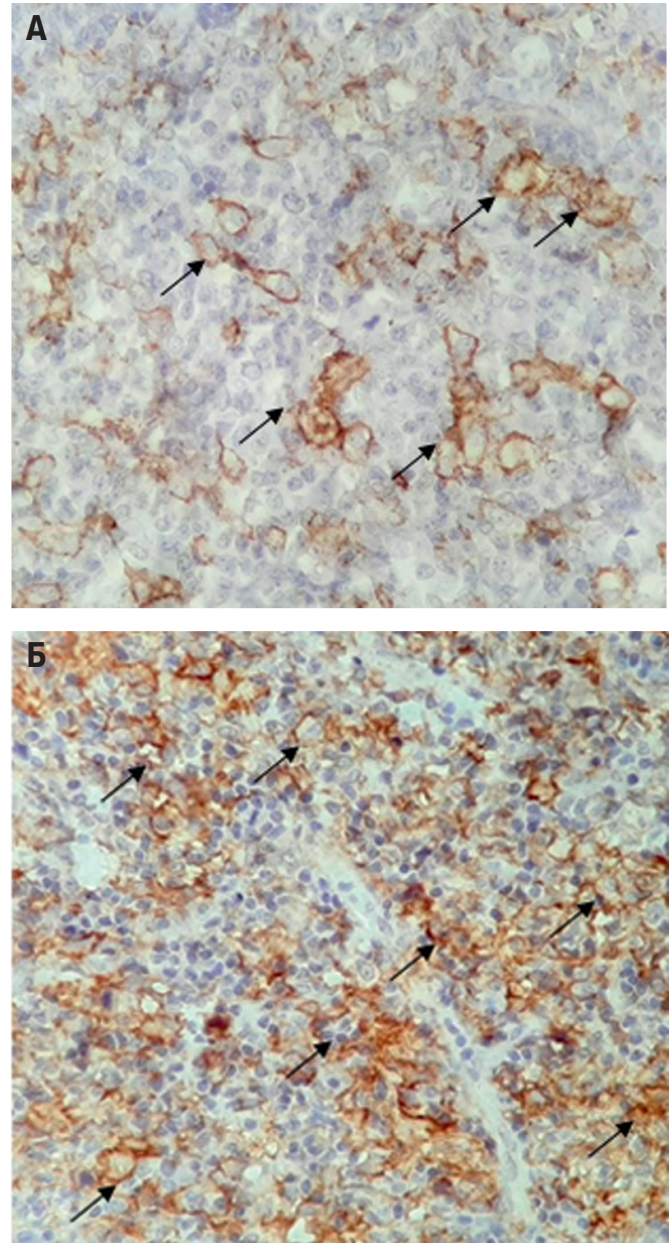


Рис. 1. Биоптат лимфатического узла. Иммуногистохимическое окрашивание моноклональным антителом PD-L1 (клон 22C3), система визуализации EnVision (Dako, Дания), докраска ядер гематоксилином. Продукт реакции окрашен в коричневый цвет (стрелки), $\times 200$:

А — низкая экспрессия (число опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1, $< 24,5\%$); Б — высокая экспрессия (число опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1, $\geq 24,5\%$)

Fig. 1. Lymph node biopsy sample. Immunohistochemical monoclonal PD-L1 antibody (22C3 clone) staining, EnVision visualization system (Dako, Denmark), final nuclear staining with hematoxylin. The reaction product is brown (arrows), $\times 200$:

А — low expression (PD-L1 expressing tumor cell count $< 24.5\%$); Б — high expression (PD-L1 expressing tumor cell count $\geq 24.5\%$)

обучения CART представляет собой алгоритм, позволяющий рекурсивно делить исходный набор данных на подгруппы, которые становятся все более и более гомогенными относительно определенных признаков, в результате чего формируется древовидная иерархическая структура. При анализе выживаемости в подгруппы попадают больные, выживаемость которых наиболее гомогенна внутри каждой подгруппы и наиболее гетерогенна между ними. Основная группа

Таблица 1. Характеристика пациентов с ДВКЛ в группах с различной долей опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1

Показатель	PD-L1 ≥ 24,5 % (n = 26), n (%)	PD-L1 < 24,5 % (n = 59), n (%)	p
Пол			
Мужчины	17 (65)	27 (46)	0,095
Женщины	9 (35)	32 (54)	
Возраст			
< 60 лет	15 (57)	36 (61)	0,774
≥ 60 лет	11 (43)	23 (39)	
Концентрация ЛДГ*			
Норма	5 (19)	22 (37)	0,099
Повышена	21 (81)	37 (63)	
Стадия по Ann-Arbor			
I	2 (7)	11 (19)	0,457
II	7 (27)	16 (27)	
III	8 (31)	11 (19)	
IV	9 (35)	21 (35)	
Риск по IPI			
Низкий	7 (27)	17 (29)	0,643
Промежуточный низкий	5 (19)	19 (32)	
Промежуточный высокий	5 (19)	12 (20)	
Высокий	9 (35)	11 (19)	
Подтип			
GCB	5 (19)	24 (41)	0,050
non-GCB	21 (81)	35 (59)	

IPI — международный прогностический индекс; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

* Нормальные показатели содержания ЛДГ в сыворотке 145–224 ед./л.

делится по тому критерию или по тому пороговому значению критерия, который дает максимальное различие в показателях выживаемости в подгруппах.

Данный принцип градации пациентов на группы использовался и в настоящем исследовании. Группу 1 составили 25 больных с GCB-подтипом и любым вариантом риска по IPI, кроме высокого. Во 2-ю группу включено 40 пациентов с подтипом non-GCB и любым вариантом IPI-риска, кроме высокого. Группа 3 сформирована из 20 обследуемых с высоким IPI-риском независимо от иммуногистохимического подтипа опухоли.

Статистический анализ

Статистический анализ связи дифференцированной экспрессии маркера PD-L1 с клинико-лабораторными показателями у пациентов осуществляли с помощью двустороннего критерия χ^2 Пирсона. При малом числе наблюдений применяли точный двусторонний критерий Фишера. 2-летнюю общую (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывали по методу Каплана—Мейера с графическим построением соответствующих кривых. Сравнительный анализ показателей выживаемости выполняли с использованием лог-рангового критерия. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Высокая экспрессия белка PD-L1 (≥ 24,5 % опухолевых клеток) обнаружена у 26 (30,5 %) больных, низкая (< 24,5 % опухолевых клеток) — у 59 (69,5 %). Проведен

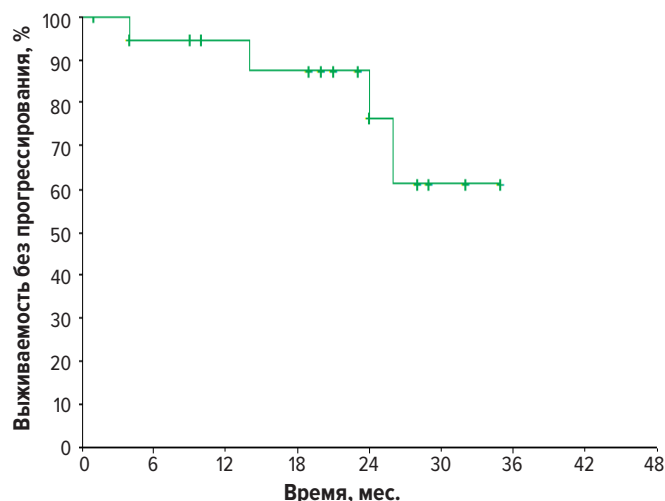


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов с ДВКЛ из 1-й группы (GCB-подтип; любой IPI-риск, кроме высокого; уровень экспрессии PD-L1 низкий) (n = 21)

Fig. 2. Progression-free survival of DLBCL patients, group 1 (GCB subtype; any IPI risk, except for the high one; low PD-L1 expression) (n = 21)

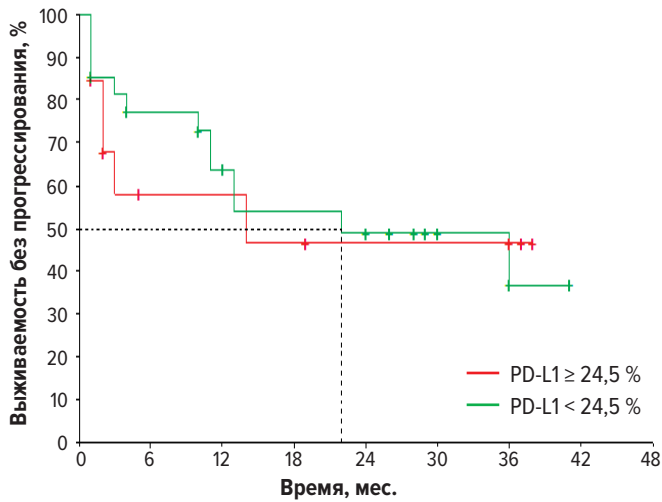
анализ взаимосвязи различной степени экспрессии PD-L1 (по числу опухолевых клеток) и клинико-лабораторных характеристик ДВКЛ (табл. 1). Статистически значимых межгрупповых различий не установлено ($p > 0,05$), за исключением иммуногистохимических подтипов. Отмечено увеличение частоты гиперэкспрессии PD-L1 в группе пациентов с non-GCB-подтипом опухоли (81 %) по сравнению с ее вариантом GCB (19 %) ($p = 0,05$). Такой результат свидетельствует о преобладании высокой доли опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 у пациентов с non-GCB-подтипом ДВКЛ.

В каждой группе, сформированной на основе сочетания иммуногистохимического подтипа ДВКЛ и варианта IPI-риска, изучены показатели выживаемости у пациентов с различным относительным числом опухолевых клеток с экспрессией белка PD-L1.

В 1-й группе низкая и высокая доли опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1, выявлены у 21 (84 %) и 4 (16 %) больных соответственно (рис. 2). При низкой экспрессии 2-летняя ВБП соответствовала 76 %, медиана не достигнута. У 4 пациентов с гиперэкспрессией биомаркера PD-L1 продолжительность жизни от постановки диагноза составила 4, 16, 2 и 6 мес. соответственно. В данной группе 2-летняя ОВ независимо от степени экспрессии PD-L1 была 100 %.

Во 2-й группе гиперэкспрессия PD-L1 выявлена в 13 (32,5 %) случаях, а низкая экспрессия биомаркера имела место у 27 (67,5 %) пациентов. При анализе 2-летней ВБП не обнаружено статистически значимых различий в группах с разным относительным числом клеток, экспрессирующих PD-L1, — 46 и 49 % соответственно ($p = 0,803$) (рис. 3). Медиана ВБП составила 14 мес. при гиперэкспрессии PD-L1, 22 мес. — при низкой экспрессии биомаркера.

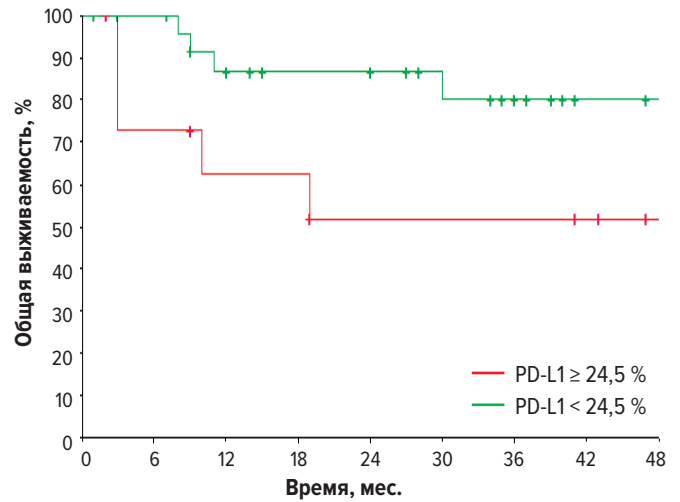
При оценке 2-летней ОВ установлены статистически значимые различия в исследуемых группах больных (рис. 4). Так, при высокой экспрессии PD-L1 этот показатель составил 52 %, при низкой — 87 % ($p = 0,049$), медиана выживаемости не достигнута.



	Пациенты, n	События, n	Медиана, мес.	
PD-L1 ≥ 24,5 %	13	6	14	<i>p</i> = 0,803
PD-L1 < 24,5 %	27	13	22	

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования пациентов с ДВКЛ из 2-й группы (non-GCB-подтип; любой IPI-риск, кроме высокого; уровень экспрессии PD-L1 низкий) (*n* = 40)

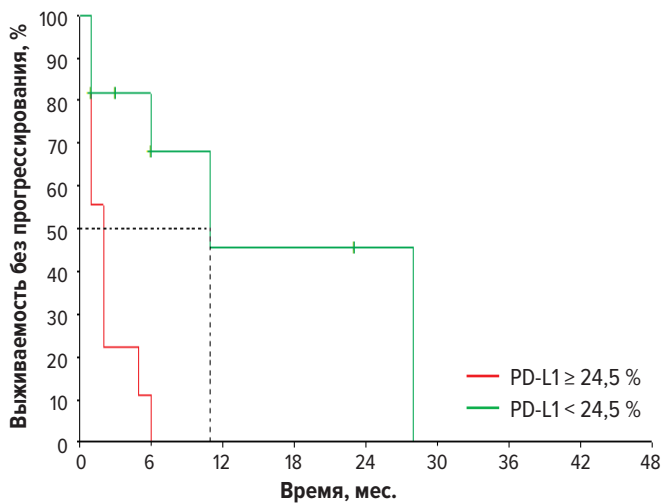
Fig. 3. Progression-free survival of DLBCL patients, group 2 (non-GCB subtype; any IPI risk, except for the high one; low PD-L1 expression) (*n* = 40)



	Пациенты, n	События, n	Медиана, мес.	
PD-L1 ≥ 24,5 %	13	5	—	<i>p</i> = 0,049
PD-L1 < 24,5 %	27	4	—	

Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с ДВКЛ из 2-й группы (non-GCB-подтип; любой IPI-риск, кроме высокого; уровень экспрессии PD-L1 низкий) (*n* = 40)

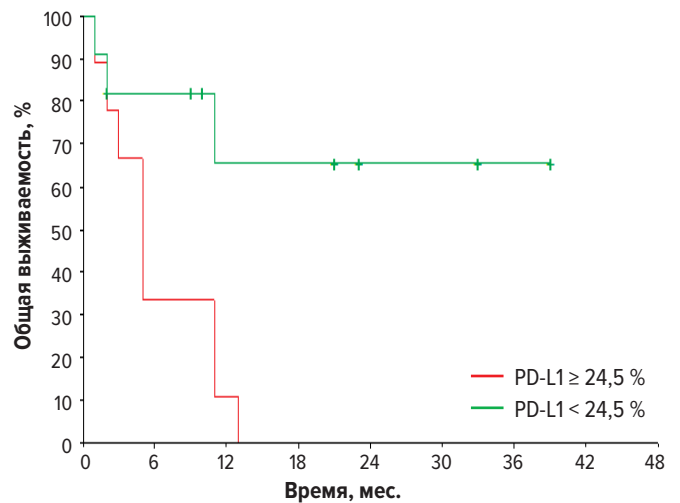
Fig. 4. Overall survival of DLBCL patients, group 2 (non-GCB subtype; any IPI risk, except for the high one; low PD-L1 expression) (*n* = 40)



	Пациенты, n	События, n	Медиана, мес.	
PD-L1 ≥ 24,5 %	9	9	2	<i>p</i> = 0,002
PD-L1 < 24,5 %	11	5	11	

Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования пациентов с ДВКЛ из 3-й группы (высокий IPI-риск независимо от подтипа GCB/non-GCB; уровень экспрессии PD-L1 низкий либо высокий) (*n* = 20)

Fig. 5. Progression-free survival of DLBCL patients, group 3 (high IPI risk irrespective of GCB/non-GCB subtypes; low or high PD-L1 expression) (*n* = 20)



	Пациенты, n	События, n	Медиана, мес.	
PD-L1 ≥ 24,5 %	9	9	5	<i>p</i> = 0,008
PD-L1 < 24,5 %	11	3	—	

Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с ДВКЛ из 3-й группы (высокий IPI-риск независимо от подтипа GCB/non-GCB; уровень экспрессии PD-L1 низкий либо высокий) (*n* = 20)

Fig. 6. Overall survival of DLBCL patients, group 3 (high IPI risk irrespective of GCB/non-GCB subtypes; low or high PD-L1 expression) (*n* = 20)

В 3-й группе надпороговый уровень экспрессии PD-L1 (≥ 24,5 % опухолевых клеток) зарегистрирован в 45 % случаев. Низкая доля клеток, положительных по данному биомаркеру, выявлена у 55 % больных (рис. 5). У всех пациентов с высокой экспрессией PD-L1 констатирован летальный исход ко времени

окончания наблюдения с медианой ВВП 2 мес. Доля остающихся под наблюдением пациентов в группе с низкой экспрессией PD-L1 составила 46 % при медиане ВВП 11 мес. (*p* = 0,002).

Подобные результаты получены при оценке показателей 2-летней ОВ (рис. 6). У пациентов с

гиперэкспрессией PD-L1 медиана ОВ составила 5 мес. В группе с низкой экспрессией биомаркера медиана ОВ не достигнута ($p = 0,008$), а показатель 2-летней ОВ составил 66 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате выполненного исследования определен пороговый уровень относительного числа опухолевых клеток, экспрессирующих белок PD-L1. Он составил 24,5 % опухолевых клеток ДВКЛ. Полученные данные соответствуют результатам исследований J. Kiyasu и соавт. [12], W. Xing и соавт. [24], в которых продемонстрировано, что использование в качестве порогового значения доли опухолевых клеток ДВКЛ, экспрессирующих PD-L1 в пределах 30 %, является более достоверным показателем при определении прогноза, чем другие пороговые значения.

Установлен ряд закономерностей, связанных с особенностями экспрессии белка PD-L1. Так, число опухолевых клеток с гиперэкспрессией чаще выявлялось у пациентов с non-GCB-подтипом заболевания, чем у больных с GCB-подтипом (81 vs 19 %; $p = 0,05$), и согласуется с результатами других авторов [16]. Отсутствие зависимости показателей выживаемости в группе с GCB-подтипом и любым риском по IPI, кроме высокого, от доли экспрессирующих PD-L1 опухолевых клеток, вероятно, обусловлено небольшим числом пациентов в данной группе.

К настоящему времени данные литературы, касающиеся прогностического значения относительного числа опухолевых клеток ДВКЛ, экспрессирующих PD-L1, носят противоречивый характер. В некоторых исследованиях показано отсутствие корреляции между гиперэкспрессией PD-L1 и ОВ пациентов [13, 22]. В то же время J. Kiyasu и соавт. в своем исследовании продемонстрировали связь высокой доли PD-L1-позитивных опухолевых клеток ДВКЛ с худшими показателями ОВ по сравнению с больными, имевшими низкое их содержание [12].

В настоящем исследовании проанализирована зависимость ОВ и ВБП от относительного числа PD-L1-позитивных опухолевых клеток в группах, сформированных путем комбинации варианта IPI-риска и иммуногистохимического подтипа. В 1-й группе (пациенты с GCB-подтипом и любым риском по IPI, кроме высокого) межгрупповые различия ОВ и ВБП оценить не удалось из-за малого числа наблюдений ($n = 4$) с гиперэкспрессией PD-L1. При анализе ОВ во 2-й группе (пациенты с non-GCB-подтипом и любым риском по IPI, кроме высокого) результаты статистически значимо различались. 2-летняя ОВ у больных с гиперэкспрессией PD-L1 составила 52 % по сравнению с пациентами из группы с низкой экспрессией белка — 87 % ($p = 0,049$). Межгрупповые различия как ОВ, так и ВБП выявлены в 3-й группе, в которую включены обследуемые с обоими подтипами ДВКЛ и высоким риском по IPI. У всех пациентов с высоким содержанием относительного числа PD-L1-позитивных опухолевых клеток регистрировался летальный исход еще до окончания наблюдения ($p = 0,008$ и $p = 0,002$ соответственно). В группах с низкой долей

экспрессирующих PD-L1 опухолевых клеток число пациентов, оставшихся под наблюдением, составило 66 и 46 % соответственно.

Таким образом, принципиальной находкой выполненного исследования является факт дополнительного подтверждения биологической гетерогенности ДВКЛ с высоким IPI-риском: степень экспрессии белка PD-L1 предопределяет крайне неблагоприятное течение заболевания. Таким образом, больных ДВКЛ с высоким IPI-риском, у которых экспрессия PD-L1 в дебюте заболевания превышает показатель порогового значения 24,5 %, следует относить к группе крайне высокого риска. Лечение таких пациентов должно предполагать иное, нежели стандартное, терапевтическое пособие, включая назначение таргетных препаратов с максимально ранним сроком проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Примером может быть сообщение A. Younes и соавт. о значительном улучшении ОВ и ВБП у больных ДВКЛ высокого риска при назначении атезолизумаба (ингибитора иммунных контрольных точек) [25]. Для этого на этапе диагностики у пациентов с высоким риском необходимо проводить дополнительное иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии PD-L1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надпороговый уровень экспрессии PD-L1 ($\geq 24,5$ % положительных опухолевых клеток) в группе высокого IPI-риска связан с худшими показателями ОВ и ВБП, а также имеет тенденцию к преобладанию у больных с non-GCB-подтипом ДВКЛ. Подсчет доли PD-L1-позитивных опухолевых клеток в сочетании с оценкой IPI-риска и иммуногистохимическим подтипом опухоли может рассматриваться в качестве дополнительного предиктора прогноза ДВКЛ при индукционной терапии по схеме R-СНОР. Данная комбинированная модель позволит стратифицировать пациентов на группы риска с целью прогнозировать ответ на лечение, а также дифференцированно подходить к выбору терапевтической тактики уже в дебюте заболевания и включать в стандартный алгоритм лечения ингибиторы иммунных контрольных точек.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.В. Самарина, С.В. Грицаев.
Сбор и обработка данных: С.В. Самарина, Н.Ю. Семёнова.

Предоставление материалов исследования:

С.В. Самарина, Д.А. Дьяконов, В.А. Росин, Е.В. Ванеева, Н.Ю. Семенова.

Анализ и интерпретация данных: С.В. Самарина, Н.Ю. Семенова, В.А. Росин.

Подготовка рукописи: С.В. Самарина, Н.Ю. Семенова, С.В. Грицаев, Д.А. Дьяконов, Е.В. Ванеева.

Окончательное одобрение рукописи: С.В. Грицаев.

Административная поддержка: Н.В. Минаева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's lymphomas. Version 4. 2020. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/nhl-diffuse-patient.pdf> (accessed 29.01.2021).
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018.
[Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevanii. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. (In Russ)]
3. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011(1):498–505. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.498.
4. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin. 2016;66(6):443–59. doi: 10.3322/caac.21357.
5. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 7):vii78–vii82. doi: 10.1093/annonc/mds273.
6. Wight JC, Chong G, Grigg AP, et al. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. Blood Rev. 2018;32(5):400–15. doi: 10.1016/j.blre.2018.03.005.
7. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329(14):987–94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
8. Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):366–78. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.366.
9. Vassilakopoulos TP, Chatzidimitriou C, Asimakopoulos JV, et al. Immunotherapy in Hodgkin Lymphoma: Present Status and Future Strategies. Cancers. 2019;11(8):1071. doi: 10.3390/cancers11081071.
10. Vardhana S, Younes A. The immune microenvironment in Hodgkin lymphoma: T cells, B cells, and immune checkpoints. Haematologica. 2016;101(7):794–802. doi: 10.3324/haematol.2015.132761.
11. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26(1):677–704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.

12. 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. doi: 10.1182/blood-2015-02-629600.

13. Kwon D, Kim S, Kim PJ, et al. Clinicopathological analysis of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 expression in the tumour microenvironments of diffuse large B cell lymphomas. Histopathology. 2016;68(7):1079–89. doi: 10.1111/his.12882.

14. Wu C, Zhu Y, Jiang J, et al. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance. Acta Histochem. 2006;108(1):19–24. doi: 10.1016/j.acthis.2006.01.003.

15. Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations. Sci Transl Med. 2016;8(328):328rv. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7118.

16. Hu L-Y, Xu X-L, Rao H-L, et al. Expression and clinical value of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) in diffuse large B cell lymphoma: a retrospective study. Chin J Cancer. 2017;36(1):94. doi: 10.1186/s40880-017-0262-z.

17. Chen J, Jiang CC, Jin L, Zhang XD. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. Ann Oncol. 2016;27(3):409–16. doi: 10.1093/annonc/mdv615.

18. 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. doi: 10.15690/onco.v4i1.1684.

[Klyuchagina Yul, Sokolova ZA, Baryshnikova MA. Role of PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2 in cancer immunotherapy. Onkopediatriya. 2017;4(1):49–55. doi: 10.15690/onco.v4i1.1684. (In Russ)]

19. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252–64. doi: 10.1038/nrc3239.

20. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol. 2015;26(12):2375–91. doi: 10.1093/annonc/mdv383.

21. Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. Cancer Res. 2006;66(7):3381–5. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4303.

22. Xie M, Huang X, Ye X, Qian W. Prognostic and clinicopathological significance of PD-1/PD-L1 expression in the tumor microenvironment and neoplastic cells for lymphoma. Intern Immunopharmacol. 2019;77:105999. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105999.

23. Самарина С.В., Лучинин А.С., Минаева Н.В. и др. Иммуногистохимический подтип и параметры международного прогностического индекса в новой модели прогноза диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Клиническая онкогематология. 2019;12(4):385–90. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-385-390.

[Samarina SV, Luchinin AS, Minaeva NV, et al. Immunohistochemical Subtype and Parameters of International Prognostic Index in the New Prognostic Model of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clinical oncohematology. 2019;12(4):385–90. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-385-390. (In Russ)]

24. Xing W, Dresser K, Zhang R, et al. PD-L1 expression in EBV-negative diffuse large B-cell lymphoma: clinicopathologic features and prognostic implications. Oncotarget. 2016;7(37):59976–86. doi: 10.18632/oncotarget.11045.

25. Younes A, Burke J, Cheson B, et al. Safety and efficacy of atezolizumab in combination with rituximab plus chop in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): updated analysis of a phase I/II study. Blood. 2018;132(Suppl 1):2969. doi: 10.1182/blood-2018-99-116678.

