

**ОБЗОРЫ****REVIEWS**

## Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом

**К.В. Лепик**

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

## Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Lymphomas

**KV Lepik**

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

**РЕФЕРАТ**

Рецепторы и лиганды программируемой клеточной гибели (PD-1 и PD-L1) — наиболее изученные представители семейства иммунных контрольных точек (ИКТ), представляют собой ключевой элемент регуляции иммунного ответа. Способность злокачественных клеток воздействовать на рецепторы ИКТ является одним из важнейших механизмов подавления противоопухолевого иммунитета. Создание препаратов — ингибиторов ИКТ предоставляет возможность контроля и активации иммунного ответа, открывая новые перспективы иммунотерапии злокачественных новообразований, в т. ч. лимфом. В данном обзоре освещаются биологические основы применения ингибиторов ИКТ при классической лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах, а также представлен опыт их использования в клинике. Кроме того, обозначены новые подходы к созданию комбинированных режимов с включением ИКТ.

**Ключевые слова:** иммунные контрольные точки (ИКТ), PD-1, PD-L1, классическая лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, ингибиторы ИКТ.

**Получено:** 25 марта 2018 г.

**Принято в печать:** 23 июля 2018 г.

*Для переписки:* Кирилл Викторович Лепик, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: lepikkv@gmail.com

*Для цитирования:* Лепик К.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):303–12.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312

**ABSTRACT**

Programmed death receptors and ligands (PD-1 and PD-L1) are the best studied immune checkpoints (ICP) and are considered to be key factors of immune response control. The ability of tumor cells to affect the ICP receptors is one of the principal mechanisms of suppressing antitumor immunity. The development of ICP inhibitors creates an opportunity to control and activate immune response and opens new perspectives for immunotherapy of cancers, including lymphomas. The paper reviews the biological background for the use of ICP inhibitors in the treatment of classical Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas and summarizes the clinical experience of their use. The new approaches for the creation of combination regimens with ICP are also highlighted.

**Keywords:** immune checkpoints (ICP), PD-1, PD-L1, classical Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, ICP inhibitors.

**Received:** March 25, 2018

**Accepted:** July 23, 2018

*For correspondence:* Kirill Viktorovich Lepik, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: lepikkv@gmail.com

*For citation:* Lepik KV. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Lymphomas. Clinical oncohematology. 2018;11(4):303–12.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312

**ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы накоплено много данных о механизмах реализации иммунного надзора, препятствующего развитию злокачественных новообразований, а также о роли иммунологической толерантности

при прогрессировании и распространении опухоли. Открытие иммунных контрольных точек (ИКТ) — семейства рецепторов и лигандов, которые являются необходимым элементом активации иммунного ответа и, что не менее важно, ограничения иммунного ответа [1, 2], дает нам дополнительное представление

о развитии злокачественных опухолей и предлагает новый подход к их лечению.

Для активации и выполнения своих эффекторных функций Т-клетке необходимо два сигнала. Сигнал 1 обеспечивает специфичность иммунного ответа и активируется при взаимодействии Т-клеточного рецептора (TCR) с главным комплексом гистосовместимости (МНС), представленным на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК). Сигнал 2 является костимулирующим сигналом, обеспечивающим контекст сигнала 1, и, как правило, опосредован связыванием В7-1 (CD80) или В7-2 (CD86) на поверхности АПК с CD28 на Т-клетке. При этом без костимуляции Т-клетка переходит в состояние анергии или апоптоза [3]. На другом этапе иммунного ответа активированные эффекторные CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) могут покидать лимфоидное микроокружение и мигрировать в поиске антигенов, представленных в составе молекул МНС класса I. Коактивирующие и коингибирующие ИКТ обеспечивают регуляцию активации ЦТЛ при связывании TCR с МНС-ассоциированным пептидом, представленным на клетке-мишени. Связывание коингибирующего рецептора ИКТ на поверхности Т-клетки с соответствующим ему лигандом на поверхности мишени предотвращает реализацию эффекторной функции и уничтожение клеток-мишеней. Этот механизм ингибирует развитие аутоиммунной агрессии, но в то же время эксплуатируется большим количеством злокачественных опухолей для предотвращения противоопухолевого иммунного ответа [4, 5].

Среди ингибирующих ИКТ наиболее изученным и имеющим клиническое значение является белок программируемой клеточной гибели-1 (PD-1), экспрессируемый на Т-клетках и других иммунных клетках микроокружения опухоли, а также соответствующие ему лиганды программируемой клеточной гибели (PD-L1 и/или PD-L2). Последние экспрессируются широким спектром клеток, в частности злокачественными опухолевыми клетками, АПК. Экспрессия PD-1 возрастает вместе со связыванием и активацией TCR. Индукция экспрессии лигандов PD-1 происходит в результате воздействия интерферона I и II типов, JAK2-ассоциированных цитокинов и лигандов Toll-подобных рецепторов [6, 7].

На внутриклеточном уровне связывание PD-1 со своим лигандом вызывает инактивацию сигнализации TCR в результате активации SHP2-фосфатазы [8, 9] с последующим ингибированием фосфорилирования CD3 $\zeta$ , ассоциации Zap70 и сигнального пути PI3K/AKT. Это влечет за собой снижение уровня факторов транскрипции NF $\kappa$ B и AP-1, уменьшение высвобождения цитокинов, включая интерферон- $\gamma$  и интерлейкин-2, снижение пролиферативной и функциональной активности Т-клеток, их истощение и апоптоз. PD-1 также может влиять на выживаемость Т-клеток путем ингибирования антиапоптотических белков, таких как Bcl-xL [10], и на эффекторные функции за счет снижения уровня транскрипционных факторов Т-клеток Tbet и GATA3 [11].

Экспрессия CTLA-4 и PD-1, PD-L1/2 Т-лимфоцитами и злокачественными клетками может способствовать подавлению противоопухолевого иммунного ответа

[12]. В результате открытия этого механизма был разработан ряд терапевтических моноклональных антител, которые блокируют эти белки, что приводит к восстановлению функции Т-клеток в результате блока механизма периферической толерантности, анергии и их истощения. Внедрение ингибиторов иммунных контрольных точек (иИКТ) знаменует новый этап развития противоопухолевой терапии.

Впервые иИКТ CTLA-4 и PD-1 были успешно применены у пациентов с метастатической меланомой, что у части из них привело к долговременным объективным ответам и значительному улучшению показателей выживаемости [13–16].

Схематическое изображение принципа коцепции, представителей семейства ИКТ и механизма действия иИКТ представлено на рис. 1.

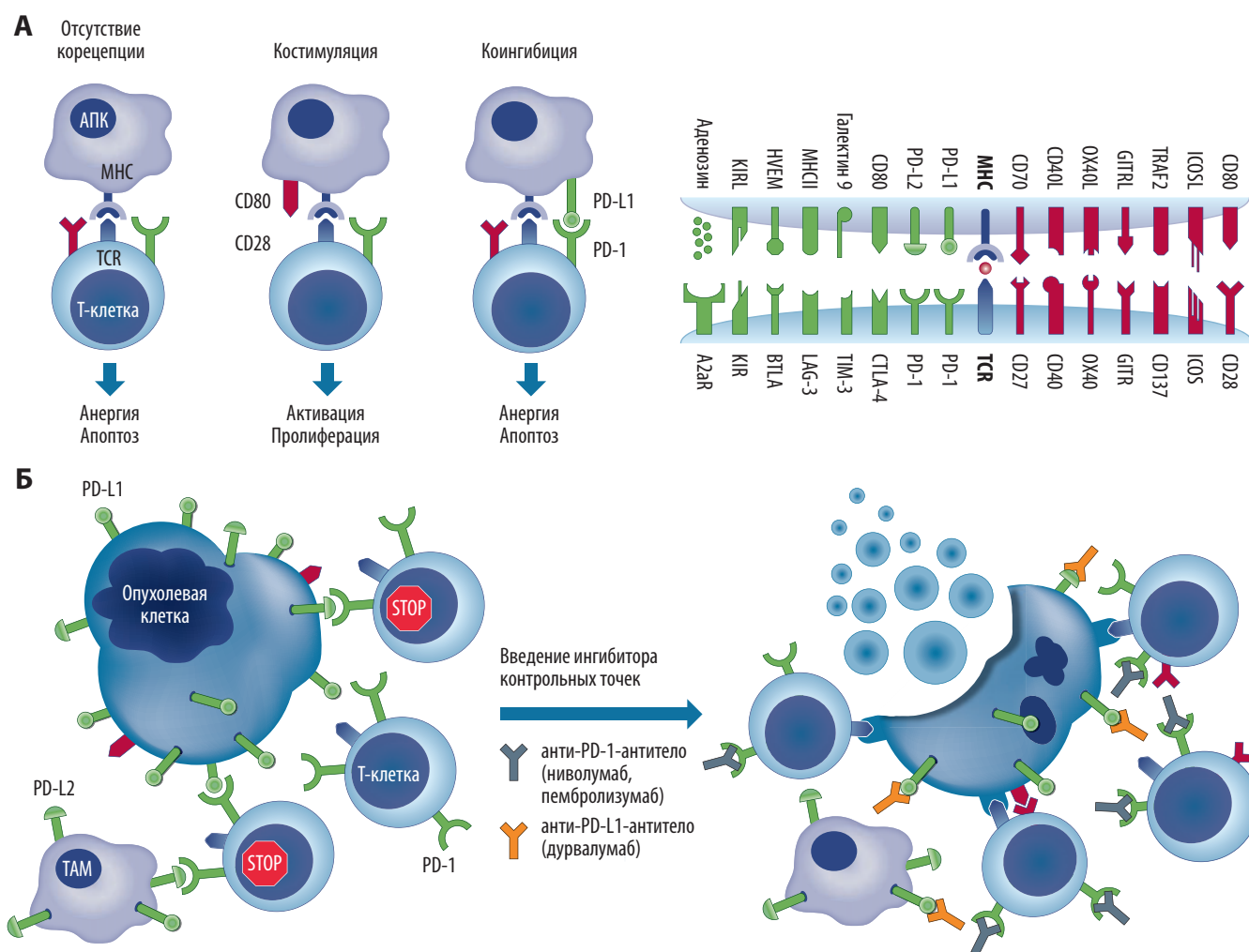
Экспрессия PD-L1/2 и/или PD-1 была обнаружена при различных вариантах лимфом. Уровень экспрессии, так же как и при солидных опухолях, колеблется в широком диапазоне не только при различных лимфомах, но и в пределах одного иммуноморфологического варианта. Исключением является классическая лимфома Ходжкина (кЛХ): экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках наблюдается почти у 100 % пациентов в большинстве исследований, проведенных до настоящего времени [4, 17, 18], а терапия иИКТ демонстрирует высокую эффективность.

Несмотря на наличие биологических предпосылок, иИКТ значительно менее активны при других типах лимфом помимо лимфомы Ходжкина, что стимулирует дальнейшие исследования биологических факторов прогноза и изучение комбинированных подходов к терапии.

В данном обзоре освещаются биологические основы и опыт клинического применения иИКТ при кЛХ и неходжкинских лимфомах (НХЛ). При этом основное внимание уделено рецепторному пути PD-1/PD-L1 ввиду наибольшего объема накопленных экспериментальных и клинических данных. Кроме того, представлены результаты применения комбинированных режимов с включением иИКТ, которые могут расширить спектр лимфом, когда данная терапия будет эффективна.

## КЛАССИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

кЛХ — это уникальная опухоль, при которой злокачественные клетки составляют лишь незначительную долю общей клеточной массы. Эти трансформированные В-клетки, называемые клетками Березовского—Рид—Штернберга (БРШ), окружены плотным воспалительным инфильтратом, представленным различными популяциями иммунных клеток. Однако, несмотря на привлечение такого большого числа иммунных клеток, эффективного противоопухолевого иммунного ответа не происходит [19]. Предпосылки для применения иИКТ появились, когда в клеточных линиях кЛХ были выявлены случаи амплификации 9p24.1 [20]. Эта область на коротком плече хромосомы 9 содержит локусы для генов PD-L1 (CD274), PD-L2 (PDCD1LG2) и JAK2. Амплификация данных локусов непосредственно увеличивает экспрессию лиганда



**Рис. 1.** Механизм функционирования иммунных контрольных точек (ИКТ) и их ингибиторов. (А) В основе взаимодействия антиген-презентирующей клетки (АПК) и Т-лимфоцита (Т-клетки) лежит передача сигнала через главный комплекс гистосовместимости (МНС) и Т-клеточный рецептор (ТСR) (слева), однако активация и реализация эффекторных функций Т-клетки возможны только при наличии ко-стимулирующего сигнала 2 (в центре). Активация ингибирующего корецептора приводит к анергии и истощению Т-клетки (справа). (Б) Основные представители активирующих (выделены красным) и ингибирующих (выделены зеленым) лигандов (сверху) и рецепторов (снизу) семейства ИКТ, принимающих участие в иммунологическом синтезе. (В) При ряде нозологий опухолевые клетки, а также клетки опухолевого микроокружения (тumor-ассоциированные макрофаги, TAM) активно экспрессируют на своей поверхности PD-L1 и PD-L2, при взаимодействии с которыми посредством PD-1-рецепторов Т-клетки вступают в состояние анергии, в результате чего опухоль уходит от иммунного надзора. После введения ингибиторов ИКТ антитела связывают PD-1 и PD-L1, благодаря чему восстанавливается эффекторная функция Т-лимфоцитов, реализуется иммунный ответ и происходит лизис опухолевых клеток

**Fig. 1.** Functional mechanism of immune checkpoints (ICP) and their inhibitors. (A) Signal transmission through the major histocompatibility complex (MHC) and a T-cell receptor (TCR) (on the left) underlying the interaction of an antigen presenting cell (APC) with a T-cell; activation and realization of T-cell effector functions are, however, only possible when co-stimulatory signal 2 is present (in the center). Activation of inhibitory co-receptor results in T-cell anergy and depletion (on the right). (B) The main activating (highlighted in red) and inhibiting (highlighted in green) ligands (on the top) and receptors (on the bottom) from the family of ICP forming the immunological synapse. (B) In some diseases tumor cells and tumor microenvironment cells (tumor-associated macrophages, TAM) actively express PD-L1 and PD-L2 on their surface whose interaction with T-cells by means of their PD-1 receptors leads to T-cell anergy resulting in tumor evasion from immune surveillance. After administration of ICP inhibitors antibodies bind PD-1 and PD-L1, thereby restoring the T-cell effector function, inducing immune response and lysing tumor cells

PD-1 и, косвенно, путем усиления экспрессии JAK2 и повышения интенсивности сигнального пути JAK-STAT.

Хромосомные аномалии 9p24.1 были выявлены почти во всех гистологических образцах, полученных у пациентов с недавно диагностированной кЛХ, и включали полисомию (5%), увеличение копий (58%) и амплификацию (36%) локуса PD-L1 и PD-L2 [17]. Амплификация 9p24.1 была связана с поздней стадией заболевания на момент диагноза и значимо худшим ответом на химиотерапию первой линии [17]. Повы-

шенная экспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых клеток и макрофагов микроокружения также была продемонстрирована при иммуногистохимическом исследовании образцов опухоли при кЛХ [21]. Более выраженные формы альтерации хромосомы 9 коррелируют с повышением экспрессии белка PD-L1 при иммуногистохимическом исследовании [17]. Таким образом, совокупность имеющихся данных свидетельствует, что хромосомные нарушения 9p24.1 и повышение экспрессии PD-L клетками БРШ являются определяющими чертами кЛХ.

Тумор-ассоциированные макрофаги также могут играть важную роль в ответе на терапию иИКТ за счет экспрессии коингибирующих лигандов ИКТ. При кЛХ большее число связанных с опухолью макрофагов ассоциируется с худшими результатами терапии первой линии и снижением выживаемости без прогрессирования (ВБП) [22]. Недавние исследования демонстрируют, что экспрессия PD-1 характерна для M2-фенотипа макрофагов, которые выполняют противовоспалительную функцию, и что блокада пути PD-1 приводит к увеличению активности фагоцитоза и уменьшению объема опухоли [23].

Накопление теоретических знаний о патогенезе лимфомы Ходжкина послужило основанием для начала клинических исследований иИКТ при этой опухоли. К настоящему времени имеются данные об эффективности лечения данного заболевания с помощью анти-PD-1-антител ниволумаба и пембролизумаба.

Исследования биомаркеров, проведенные в контексте клинических исследований, подтвердили основные биологические гипотезы. Генетические изменения в PD-L1/2 при 9p24.1 и повышенная экспрессия лигандов PD-1 наблюдались практически во всех случаях с доступной опухолевой тканью [24–26]. Амплификация локуса PD-L1/2, которая ранее ассоциировалась с более низкими показателями ВБП после стандартной химиотерапии [17], коррелировала с более глубоким ответом на ниволумаб [26]. Аналогичным образом более высокий уровень экспрессии PD-L1 был связан с более высоким уровнем ответа на ниволумаб и пембролизумаб [26, 27].

В исследовании CheckMate 039 I фазы [4], включавшем группу из 23 пациентов с рецидивами и/или рефрактерным течением кЛХ, ниволумаб вводился в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. Рецидивы заболевания имелись у 78 % этих пациентов после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), а также после лечения брентуксимабом ведотином (БВ) [4]. Общий ответ (ОО) в этой популяции составлял 87 %, при этом у 4 (17 %) пациентов был достигнут полный ответ, у 16 (70 %) — частичный. У остальных 3 пациентов наблюдалась стабилизация опухоли [4]. На момент анализа медиана наблюдения составила 40 нед., медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута.

Эффективность ниволумаба была также продемонстрирована в группе из 243 пациентов с рецидивами и/или рефрактерной лимфомой Ходжкина в исследовании CheckMate 205 II фазы [28, 29]. В указанном исследовании было три когорты: когорта А — 63 пациента (не получали терапию БВ), когорта В — 80 пациентов (получали БВ после аутоТГСК) и когорта С — 100 пациентов (получали БВ до и/или после аутоТГСК). Медиана наблюдения составила 19, 23 и 16 мес. для когорт А, В и С соответственно. ОО составил 65 % в когорте А, 68 % в когорте В и 73 % в когорте С с частотой полного ответа 29, 13 и 12 % соответственно. Медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп.

В исследовании KEYNOTE-013 Ib фазы [30] 31 пациент получал пембролизумаб при рецидивах или прогрессировании после терапии БВ. ОО был

достигнут у 20 (65 %) пациентов, при этом у 5 (16 %) констатирована полная ремиссия, у 15 (50 %) — частичная, у 7 (23 %) — стабилизация опухоли. Кроме того, результаты исследования KEYNOTE-087 II фазы терапии пембролизумабом [31] также продемонстрировали впечатляющую активность этого препарата у пациентов с рецидивами и/или рефрактерным течением и значительным предшествующим лечением кЛХ. В KEYNOTE-087 также были три когорты пациентов: с рецидивами после аутоТГСК и терапии БВ (когорта 1); с рефрактерностью к терапии БВ и без аутоТГСК (когорта 2); с аутоТГСК, но не получавшие БВ (когорта 3) [31]. ОО составил 74 % в когорте 1, 64 % в когорте 2 и 70 % в когорте 3. Медиана ОВ также не достигнута.

Основываясь на результатах этих исследований, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) предоставило ускоренное одобрение как ниволумаба, так и пембролизумаба для лечения рецидивов и резистентной кЛХ [32].

Важно отметить, что профиль токсичности ниволумаба и пембролизумаба при лечении больных кЛХ был аналогичен таковому у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями [33]. Наиболее распространенными побочными эффектами в опубликованных исследованиях были диарея, лихорадка, слабость, инфузионные реакции, тошнота, зуд, сыпь и гипотиреоз, при этом отмечалась низкая частота (4–6 %) отмены препарата в связи с токсичностью [26, 27].

## НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

НХЛ представляют собой чрезвычайно разнообразную группу злокачественных новообразований, которые в отличие от кЛХ не обладают генетически детерминированной чувствительностью к терапии иИКТ. Несмотря на это, небольшое количество НХЛ, по-видимому, имеет частые хромосомные нарушения 9p24.1, приводящие к конститутивной экспрессии PD-L1 и PD-L2. Согласно имеющимся данным, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ), первичные лимфомы ЦНС (ПЛЦНС) и яичка (тестикулярные, ПТЛ), а также В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с промежуточными чертами между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и кЛХ являются подтипами НХЛ, которые часто имеют хромосомные аномалии, характерные также для кЛХ. Это позволяет выделить данные опухоли в подгруппу лимфом с потенциальной чувствительностью к соответствующей терапии.

### Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома

При ПМВКЛ, которая обладает многими гистологическими и генетическими характеристиками, сходными с кЛХ, нередко встречаются хромосомные аномалии с вовлечением 9p24.1, включая амплификацию и транслокацию данного локуса [20, 34–36]. Исследование гистологической структуры ПМВКЛ



показало, что в 72 % образцов выявлялась экспрессия PD-L2 и, в меньшей степени, PD-L1 на поверхности опухолевых клеток.

Основываясь на частых генетических аномалиях с вовлечением 9p24.1, пациентов с ПМВКЛ также включили в I фазу исследований ингибиторов PD-1. В исследовании KEYNOTE-013 были представлены результаты лечения 18 пациентов с рецидивами и/или рефрактерной ПМВКЛ, которые получали монотерапию пембролизумабом. ОО составил 41 %, при этом у 2 пациентов была достигнута полная ремиссия. После наблюдения в течение 11,3 мес. медиана длительности ответа не была достигнута, 6 из 7 положительных ответов сохранялись [37]. В настоящее время продолжается международное исследование II фазы (NCT02576990) для подтверждения этих результатов. Обновленный анализ II фазы KEYNOTE-170, представленный на ASH-2017, включал результаты лечения 29 пациентов. ОО составил 41 % по заключению независимой радиологической комиссии и 38 % по результатам оценки исследователей. Результаты включали 4 (14 %) полных ответа, 8 (28 %) — частичных, 3 (10 %) — стабилизация опухоли, 8 (28 %) — прогрессирование заболевания. У 6 (21 %) пациентов оценка не проводилась (по причине остановки терапии или смерти до срока 24 нед.). В популяции с оценкой эффективности терапии 22 (76 %) пациента имели экспрессию PD-L1, 1 (3 %) пациент был PD-L1-негативным, у 6 (21 %) участников данные отсутствовали [38].

#### **Первичная лимфома ЦНС и первичная тестикулярная лимфома**

Было продемонстрировано, что ПЛЦНС и ПТЛ имеют увеличение количества копий 9p24.1 и частые транслокации с вовлечением этого локуса [39], что может определять чувствительность к ингибиторам PD-1. Основываясь на этой гипотезе, 4 пациента с рецидивами и/или рефрактерным течением ПЛЦНС и 1 — с рецидивом ПТЛ с поражением ЦНС получали терапию ниволумабом в монорежиме. У всех пациентов был достигнут объективный ответ (в т. ч. 4 полных) после 3 циклов терапии. Примечательно, что изменения радиологической картины сопровождались значительным улучшением клинических симптомов. При медиане наблюдения 17 мес. все пациенты были живы, у 3 из них ответ сохранялся [40]. Полученные обнадеживающие результаты требуют подтверждения в проспективных клинических исследованиях.

#### **В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с промежуточными чертами между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина**

В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с промежуточными чертами между ДВКЛ и КЛХ — еще один редкий подтип НХЛ, разделяющий особенности биологических свойств и клинического течения обоих типов лимфом, также имеет частые (~60 %) изменения количества копий 9p24.1 [41]. В небольшой серии случаев у 3 из 3 пациентов с данным типом лимфомы достигнут полный ответ, при этом во всех образцах опухоли у всех 3 больных были выявлены генетические изменения в 9p24.1 [42].

Перечисленные исследования и опыт, накопленный в лечении КЛХ, демонстрируют, что изменения 9p24.1 могут быть значимым прогностическим фактором ответа на анти-PD-1-терапию. Данная гипотеза должна быть проверена в рамках проспективных клинических исследований.

Хотя имеются сообщения о наличии перестроек 9p24.1 при других типах НХЛ, только они встречаются значительно реже [36]. Тем не менее существуют и другие биологические механизмы, которые поддерживают использование ингибиторов PD-1 при других подтипах НХЛ.

#### **Диффузная В-крупноклеточная лимфома**

Более чем в 20 % случаев при ДВКЛ имеются хромосомные и генетические изменения, которые приводят к гиперэкспрессии PD-L1/2 [35, 43]. При этом структурные аномалии 9p24.1 достоверно коррелировали с экспрессией PD-L1 [35, 44]. Кроме того, описаны транслокации с участием генов IgHV, которые приводят к избыточной экспрессии PD-L1 [35, 43]. При анализе хромосомных aberrаций при ДВКЛ увеличение количества копий локуса PD-L1/2 было выявлено в 12 % случаев, амплификация — в 3 % и транслокации — в 4 %. При этом цитогенетические нарушения с вовлечением локуса PD-L1/2 встречались с большей частотой при подтипе не-GCB по сравнению с GCB-подтипом ДВКЛ (27 vs 6 %). Наряду с этим примерно в 30 % случаев не-GCB ДВКЛ обнаруживаются мутации MYD88, приводящие к конститутивной активации сигнального пути JAK/STAT и стимуляции экспрессии PD-L1 [45, 48].

При ДВКЛ PD-L1 экспрессируется как клетками опухоли, так и неопухолевыми клетками из иммунного микроокружения, таких как макрофаги [44, 49]. По данным иммуногистохимического исследования экспрессия PD-L1 была зарегистрирована примерно в 20–30 % случаев, однако эти показатели значительно варьируют в зависимости от применяемого порогового значения, которое колеблется от 5 до 30 %, и анализируемого компартмента (клетки микроокружения/опухолевые клетки) [21, 44, 49]. В отличие от PD-L1 экспрессия PD-1 почти исключительно обнаруживалась в клетках микроокружения [49, 52, 53]. Хотя ответы на иИКТ описываются при ДВКЛ, их частота значительно ниже, чем в подгруппах НХЛ с частыми изменениями 9p24.1. В I фазе исследования ипилиумаба у 1 пациента с ДВКЛ была достигнута стойкая полная ремиссия, продолжавшаяся не менее 31 мес. [54]. У пациентов с ДВКЛ в исследовании I фазы ниволумаба ОО составил 36 % (4/11, 2 полных ответа), однако у половины из ответивших на лечение пациентов его продолжительность была менее 3 мес. [47, 55]. В настоящее время продолжается II фаза исследования ниволумаба у пациентов с ДВКЛ (CheckMate 139, NCT02038933).

Многие исследователи предпринимают попытки увеличить частоту и длительность ответов с использованием иИКТ в других режимах или в комбинации с другими препаратами. Исследование пидилиумаба (разрабатывался как анти-PD-1-антитело) в качестве консолидации после аутоТГСК у больных ДВКЛ продемонстрировало обнадеживающую ВБП на срок 1,5 года,

в т. ч. у пациентов с остаточными изменениями по данным ПЭТ-КТ после терапии «спасения» и аутоТГСК [56]. Однако неопределенность относительно биологической мишени пидилизумаба препятствует внедрению препарата в клиническую практику. Другие иИКТ (пембролизумаб, дурвалумаб, сочетание ниволумаба/ипилимумаба) тестируются с использованием аналогичной стратегии консолидации после аутоТГСК.

Результаты применения комбинации иИКТ и моноклональных анти-CD20-антител не показали высокой эффективности. Среди 23 активно леченных пациентов с ДВКЛ комбинированная терапия атезолизумабом и обинутузумабом продемонстрировала ОО только в 16 % случаев [57]. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба также не дала хороших результатов: ОО при ДВКЛ составил 20 % ( $n = 10$ ) [58]. В настоящее время продолжаются исследования комбинаций других иИКТ, таких как авелумаб (анти-PD-L1) и утомилумаб (анти-CD137) (NCT02951156), ниволумаб и варилумаб (анти-CD27) (NCT03038672). Исследователи также объединяют иИКТ с иммунохимиотерапией и иммуномодулирующими препаратами, такими как леналидомид и ибрутиниб (NCT02950220, NCT03015896). В ряде исследований иИКТ используются в сочетании (NCT02706405) или при рецидивах после терапии CAR-T с целью предотвратить истощение CAR T-лимфоцитов (NCT02950220). Результаты перечисленных исследований помогут найти наиболее синергичные подходы к терапии ДВКЛ.

### Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) ассоциируется с глубокими дефектами функции Т-клеточного звена иммунитета. Гиперэкспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых В-лимфоцитов была продемонстрирована в циркулирующей фракции и в клетках лимфатических узлов [59, 60]. Во время прогрессирования опухоли хроническая антигенная стимуляция злокачественного клона приводит к изменению числа и функции Т-лимфоцитов. Функция активированных эффекторных Т-клеток CD8+ при ХЛЛ нарушена в результате гиперэкспрессии PD-1-рецептора и связывания с PD-L1 на злокачественных клетках [59, 61, 62].

К настоящему времени имеются лишь ограниченные данные, демонстрирующие клиническую эффективность ингибиторов PD-1 при ХЛЛ или лимфоме из малых лимфоцитов. В исследовании I фазы эффективности ниволумаба в монорежиме ни один из 2 пациентов с ХЛЛ не ответил на терапию [55]. В исследовании I фазы монотерапии пидилизумабом ни один из 3 пациентов с ХЛЛ не ответил на лечение [63]. В исследовании II фазы пембролизумаба в монорежиме было включено 25 пациентов с рецидивами/рефрактерностью ХЛЛ, в т. ч. 9 с синдромом Рихтера. В группе рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ без синдрома Рихтера не было зарегистрировано ни одного положительного ответа на терапию [64].

С учетом низкой эффективности иИКТ в монорежиме для лечения ХЛЛ ожидания возлагаются на комбинированные подходы.

В то же время ХЛЛ с синдромом Рихтера может быть чувствительным к ингибиторам PD-1. Во II фазе исследования пембролизумаба в группе из 9 пациентов с синдромом Рихтера ОО составил 44 % (4/9), в

т. ч. 1 полный ответ. При оценке биомаркеров не было обнаружено увеличения количества копий 9p24.1 или вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ). Однако пациенты с синдромом Рихтера, которые ответили на пембролизумаб, имели значительно более высокий уровень экспрессии PD-L1 [64]. В настоящий момент проводится международное исследование монотерапии пембролизумабом у пациентов с синдромом Рихтера (NCT02576990).

### Фолликулярная лимфома

При фолликулярной лимфоме (ФЛ) опухолевые клетки обычно не демонстрируют альтераций 9p24.1 и не экспрессируют PD-L1 или PD-L2 [49, 50, 65–67]. В то же время экспрессия PD-1 и PD-L1 нередко обнаруживается в опухолевом микроокружении [49]. При ФЛ PD-1+ популяции клеток включают не только тумор-инфильтрирующие лимфоциты, но и фолликулярные Т-хелперные клетки [68, 69]. Степень экспрессии PD-1 при ФЛ также связана с риском прогрессирования и трансформации [70–73].

Учитывая чувствительность ФЛ к неспецифическим иммуномодулирующим препаратам [73], а также описание случаев спонтанных регрессий [74], ФЛ, несомненно, можно считать иммуночувствительной опухолью и, следовательно, привлекательной мишенью для лечения с помощью иИКТ. В I фазе клинических исследований иИКТ были описаны долговременные ответы у пациентов с ФЛ, включая полный ответ на ипилимумаб и частичный ответ на пидилизумаб [54, 75]. В исследовании I фазы монотерапии ниволумабом у 4 из 10 пациентов с ФЛ был объективный ответ (включая 1 полный), при этом 3 из 4 ответов сохранялись около 2 лет [55]. В настоящее время продолжается исследование II фазы монотерапии ниволумабом при ФЛ (CheckMate 140, NCT02038946).

Несмотря на получение ответов на терапию иИКТ при ФЛ, частота их значительно ниже, чем при КЛХ. С целью увеличить противоопухолевую активность проводятся исследования комбинаций с другими препаратами, такими как моноклональные анти-CD20-антитела. Предварительные результаты нескольких ранних клинических исследований подтверждают, что такое сочетание может быть эффективным и в то же время характеризуется удовлетворительной переносимостью. В исследовании II фазы пидилизумаба в сочетании с ритуксимабом ОО составил 66 % с достижением полного ответа у 52 % больных [76]. Сравнение проводилось с историческим контролем только для ритуксимаба [68, 77]. В исследовании комбинации атезолизумаба и обинутузумаба при ритуксимаб-чувствительной ФЛ ОО был 57 % [57]. ОО на комбинацию ритуксимаба и пембролизумаба составил 80 % [70, 78]. Проводятся многочисленные клинические исследования других комбинаций с включением иИКТ в сочетании с ингибиторами гистондеацетилазы, химиоиммунотерапией и иммуномодуляторами.

### Т-клеточные лимфомы

Рефрактерные Т-клеточные лимфомы (ТКЛ) представляют собой тяжелую химиорезистентную группу злокачественных новообразований лимфоидной ткани. Однако для некоторых вариантов ТКЛ иИКТ могут быть перспективным подходом к терапии.

*Нодальные Т-клеточные лимфомы*

Сигнальный путь PD-1/PD-L1 участвует в развитии периферических ТКЛ и ускользании злокачественных клеток от иммунного надзора в разной степени в зависимости от варианта ТКЛ. С наибольшей частотой экспрессия PD-1 наблюдается на поверхности опухолевых клеток ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (АИТКЛ) (70–100 %), [79, 80]. Существуют противоречивые данные об экспрессии PD-1 клетками периферической Т-клеточной лимфомы неутонченной (ПТКЛ, БДУ) (0–61 %) [79, 80]. Анапластическая Т-клеточная лимфома (АТКЛ) обладает низкой экспрессией PD-1 (0–11 %) [79, 80].

Экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках также значительно различается среди вариантов ПТКЛ: 33–70 % при АТКЛ ALK+, 15–46 % при АТКЛ ALK–, 0–5 % при АИТКЛ, 0–27 % при других типах ПТКЛ [79–82]. Кроме того, экспрессия этого лиганда была обнаружена в клетках микроокружения, прежде всего АПК в 22–70 % случаев при разных видах ПТКЛ [81].

В исследовании I фазы применения ниволумаба в монорежиме приняло участие 23 пациента с ТКЛ, в т. ч. 5 — с ПТКЛ. ОО в когорте с ПТКЛ составил 2/5 (40 %), при этом полных ответов не было [55].

Как и при других НХЛ, продолжаются многочисленные клинические исследования с целью найти оптимальную комбинацию с включением иИКТ (NCT03011814, NCT03161223, NCT03240211, NCT03046953). Предварительные результаты у 11 пациентов с ТКЛ в исследовании I фазы комбинации ниволумаба и ипилимумаба не показали значительного улучшения эффективности (ОО 9 %) по сравнению с монотерапией ниволумабом [83].

Обнадеживающие данные получены в экспериментальных исследованиях при АТКЛ. Клеточные линии АТКЛ ALK+ с высокой частотой демонстрируют гиперэкспрессию PD-L1 [84]. Было показано, что химерный белок NPM-ALK регулирует PD-L1 через несколько механизмов: активацию транскрипционного фактора STAT3, непосредственно приводящего к гиперэкспрессии PD-L1, и индукцию IL-10, который также может активировать сигнальный путь JAK/STAT и, следовательно, приводить к повышению экспрессии PD-L1 [46, 84]. Эти результаты были подтверждены при биопсии опухолей АТКЛ ALK+, которые демонстрировали экспрессию PD-L1 в 33–70 % анализируемых случаев [79, 81, 82, 85]. Опыт применения иИКТ у этой категории пациентов ограничивается сообщениями об отдельных клинических наблюдениях [86].

*Кожные Т-клеточные лимфомы*

При кожных Т-клеточных лимфомах также было показано значение пути PD-1/PD-L1. Экспрессия PD-1 была обнаружена на части опухолевых клеток при грибовидном микозе и синдроме Сезари [87–89]. Экспрессия PD-L1 зарегистрирована в опухолевых клетках при грибовидном микозе и синдроме Сезари (анализировались в качестве единой группы) и на дендритных клетках, инфильтрирующих опухоль, в 27 и 73 % случаев соответственно [81]. Исследование пембролизумаба у 24 пациентов с кожными ТКЛ также показало значимую частоту ОО у пациентов с грибовидным микозом (5/9, 55 %) и синдромом

Сезари (4/15, 27 %). Еще у 9 пациентов отмечалась стабилизация заболевания. При этом 1-летняя ВБП для всей когорты больных составила 69 % [90].

По профилю токсичности ингибиторы PD-1 при КЛХ и НХЛ в значительной степени соответствовали таковому у больных с солидными опухолями. В то же время у 6 (40 %) из 15 пациентов с синдромом Сезари были описаны иммунные осложнения с поражением кожи, что значительно превышает обычную частоту осложнений и может быть важным специфическим видом токсичности для данного заболевания [90].

*НК/Т-клеточные лимфомы*

Исследования экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы демонстрируют экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках в 67 % случаев. Это явление наиболее вероятно связано с характерной для данного вида лимфомы ВЭБ-инфекцией и опосредовано через LMP1-ассоциированную гиперэкспрессию PD-L1 и/или активацию пути интерферона [51]. Терапия пембролизумабом у 7 пациентов с НК/Т-клеточной лимфомой имела высокую эффективность. Все 7 пациентов ответили на лечение, при этом у 5 из них была достигнута полная ремиссия [91]. В другом исследовании на небольшой группе пациентов была продемонстрирована эффективность даже низких доз ниволумаба: у  $2/3$  пациентов достигнуты полные ремиссии [92]. Исследования монотерапии иИКТ при данном виде лимфом (NCT03107962, NCT03054532) продолжаются.

Дополнительные данные о биологии ТКЛ необходимы для выявления подгрупп пациентов, которые, вероятно, более чувствительны к терапии иИКТ. Работы в этом направлении продолжаются. Проводятся клинические исследования с целью оценить эффективность и безопасность ингибиторов PD-1 или PD-L1 в комбинации с пралатрексоматом, ромадипсином, азациитидином и леналидомидом.

Частота экспрессии PD-1, PD-L1, а также первые результаты клинического применения препаратов иИКТ при различных видах лимфом суммированы в табл. 1.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Исследования комплексных взаимосвязей системы ИКТ находятся лишь в начале пути, однако уже сейчас понятно, что они играют ключевую роль в реализации противоопухолевого иммунного ответа и ускользании опухоли от иммунного надзора. Это утверждение в полной мере применимо и в отношении лимфом. Сигнальный путь PD-1 и PD-L1/2 в разной степени задействован в патогенезе различных лимфом — от определяющей роли в случае КЛХ до типов лимфом, где этот механизм, по всей видимости, является одним из второстепенных в развитии заболевания, в частности при ХЛЛ или ФЛ.

Исследования биологических факторов болезни и первый клинический опыт применения ингибиторов PD-1/PD-L1 позволяют выделить группу лимфом, где такая терапия может быть особенно перспективна. К этой группе относится, прежде всего, КЛХ, а также ПМВКЛ, ПЛЦНС и ПТЛ, В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с промежуточными чертами между



**Таблица 1.** Частота экспрессии PD-1 и PD-L1/2 и эффективность применения ингибиторов PD-1/PD-L1 у пациентов с классической лимфомой Ходжкина и различными иммуноморфологическими вариантами неходжкинских В- и НК/Т-лимфом

Вариант лимфомы	Частота PD-1+	Частота PD-L+	Клинический опыт применения ингибиторов PD-1/PD-L1	Источник
Классическая лимфома Ходжкина	18–52 %	> 95 %	Клинические исследования III фазы: ОО 65–70 %, ПО 15–30 %	[24–33]
<b>В-клеточные лимфомы</b>				
Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома	-	72 %	Ранние клинические исследования: ОО 41 %, ПО 14 %	[34–38]
Первичная лимфома ЦНС и первичная тестикулярная лимфома	53 % (ПЛЦНС)	37 % (ПЛЦНС)	Единичные наблюдения: ОО 5/5, ПО 4/5	[40, 93]
В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с промежуточными чертами между ДВКЛ и кЛХ	—	100 % (7 случаев)	Единичные наблюдения: ОО 3/3, ПО 3/3	[42, 94]
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	22–40 %	20–30 %	Ранние клинические исследования: ОО 36 % (4/11), ПО 18 % (2/11)	[49–52]
Хронический лимфолейкоз	19–52 %	35 %	Ранние клинические исследования: ХЛЛ — ОО 0 %; синдром Рихтера — ОО 44 % (4/9), ПО 1/9	[59–62]
Фолликулярная лимфома	24 %	0–75 %	Ранние клинические исследования: ОО 40 % (4/10), ПО 10 % (1/10)	[49, 50, 55, 65, 67, 71]
<b>Т-клеточные лимфомы</b>				
Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная	0–61 %	0–27 %	Ранние клинические исследования: ОО 40 % (2/5), ПО 0 % (0/5)	[55, 79–82]
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	70–100 %	0–5 %	—	[79–82]
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK–	0 %	15–46 %	—	[79–82]
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK+	0–11 %	33–70 %	Единичные наблюдения: 1 ПО	[79–82, 86]
Кожные Т-клеточные лимфомы	45–84 %	27–73 %	Ранние клинические исследования: ОО 38 % (9/24), ПО 4 % (1/24)	[81, 90, 95]
НК/Т-клеточная лимфома	8 %	67–88 %	Единичные наблюдения: ОО 100 % (7/7), ПО 71 % (5/7)	[51, 91]

ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ОО — общий ответ; ПО — полный ответ; ПЛЦНС — первичная лимфома ЦНС; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

ДВКЛ и кЛХ, НК/Т-клеточная лимфома и, вероятно, АТКЛ ALK+. Результаты проводимых в настоящее время проспективных клинических исследований определяют место иИКТ в терапии лимфом. При остальных вариантах лимфом усилия исследователей сосредоточены на внедрении прогностических биомаркеров эффективности терапии, а также на поиске оптимальных комбинаций с включением иИКТ, которые позволили бы преодолеть резистентность опухоли и привести к увеличению продолжительности и качества жизни или излечению больного.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Walunas TL, Bakker CY, Bluestone JA. CTLA 4 ligation blocks CD28 dependent T cell activation. *J Exp Med.* 1996;183(6):2541–50.
- Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y. 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. doi: 10.1084/jem.192.7.1027.
- Greaves P, Gribben JG. The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood.* 2013;121(5):734–44. doi: 10.1182/blood-2012-10-385591.
- Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(4):311–9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. 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.
- Lee SJ, Jang BC, Lee SW, et al. Interferon regulatory factor-1 is prerequisite to the constitutive expression and IFN-gamma-induced upregulation of B7-H1 (CD274). *FEBS Lett.* 2006;580(3):755–62. doi: 10.1016/j.febslet.2005.12.093.
- Liu J, Hamrouni A, Wolowicz D, et al. Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN-gamma and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway. *Blood.* 2007;110(1):296–304. doi: 10.1182/blood-2006-10-051482.
- Fife BT, Pauken KE, Eagar TN, et al. Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal. *Nat Immunol.* 2009;10(11):1185–92. doi: 10.1038/ni.1790.
- Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishiet W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med.* 2012;209(6):1201–17. doi: 10.1084/jem.20112741.
- Chemnitz JM, Parry RV, Nicholset KE, et al. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol.* 2004;173(2):945–54. doi: 10.4049/jimmunol.173.2.945.
- Nurieva R, Thomas S, Nguyen T, et al. T-cell tolerance or function is determined by combinatorial costimulatory signals. *EMBO J.* 2006;25(11):2623–33. doi: 10.1038/sj.emboj.7601146.
- 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. doi: 10.1038/nm730.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320–30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.



15. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA 4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375–84. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
16. 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. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
17. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2690–7. doi: 10.1200/jco.2016.66.4482.
18. Carey CD, Gusenleitner D, Lipschitz M, et al. Topological analysis reveals a PD-L1-associated microenvironmental niche for Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017;130(22):2420–30. doi: 10.1182/blood-2017-03-770719.
19. Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(1):15–27. doi: 10.1038/nrc2542.
20. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;116(17):3268–77. doi: 10.1182/blood-2010-05-282780.
21. Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res.* 2013;19(13):3462–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0855.
22. Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;362(10):875–85. doi: 10.1056/NEJMoa0905680.
23. Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature.* 2017;545(7655):495–9. doi: 10.1038/nature22396.
24. Paydas S, Bagir E, Seydaoglu G, et al. Programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and EBV-encoded RNA (EBER) expression in Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2015;94(9):1545–52. doi: 10.1007/s00277-015-2403-2.
25. Hollander P, Kamper P, Smedby KE, et al. High proportions of PD-1+ and PD-L1+ leukocytes in classical Hodgkin lymphoma microenvironment are associated with inferior outcome. *Blood Adv.* 2017;1(18):1427–39. doi: 10.1182/bloodadvances.2017006346.
26. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1283–94. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X.
27. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Long-Term Efficacy from the Phase 1b Keynote-013 Study. *Blood.* 2016;128:1108, abstract.
28. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1428–39. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793.
29. Engert A, Fanale M, Santoro A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous transplant: full results after extended follow-up of the multicohort multicenter phase 2 CheckMate 205 trial. EHA conference 2017. Abstract S412.
30. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol.* 2016; 34(31):3733–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3467.
31. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2125–32. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.
32. Tsimberidou AM, Braithe F, Stewart DJ, Kurzrock R. Ultimate fate of oncology drugs approved by the US Food and Drug Administration without a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6243–50. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6018.
33. Tsimberidou AM, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy in patients with advanced cancer: a meta-analysis. *Oncologist.* 2017;22(4):470–9. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0419.
34. Shi M, Roemer MGM, Chapuy B, et al. Expression of programmed cell death 1 ligand 2 (PD-L2) is a distinguishing feature of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma and associated with PDCD1LG2 copy gain. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(12):1715–23. doi: 10.1097/PAS.0000000000000297.
35. Twa DDW, Chan FC, Ben-Neriah S, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2014;123(13):2062–5. doi: 10.1182/blood-2013-10-535443.
36. Van Roosbroeck K, Ferreira JF, Tousseyn T, et al. Genomic alterations of the JAK2 and PDL loci occur in a broad spectrum of lymphoid malignancies. *Genes Chromos Cancer.* 2016;55(5):428–41. doi: 10.1002/gcc.22345.
37. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2017;130(3):267–70. doi: 10.1182/blood-2016-12-758383.
38. Zinzani PL, Thiebtemont C, Melnichenko V, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (rrPMBCL): Updated Analysis of the Keynote-170 Phase 2 Trial. *ASH conference 2017.* Abstract 2833B.
39. Chapuy B, Roemer MGM, Stewart C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood.* 2016;127(7):869–81. doi: 10.1182/blood-2015-10-673236.
40. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood.* 2017;129(23):3071–3. doi: 10.1182/blood-2017-01-764209.
41. Eberle FC, Salaverria I, Steidl C, et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. *Mod Pathol.* 2011;24(12):1586–97. doi: 10.1038/modpathol.2011.116.
42. Melani C, Major A, Schowinsky J, et al. PD-1 blockade in mediastinal gray-zone lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(1):89–91. doi: 10.1056/NEJM1704767.
43. Georgiou K, Chen L, Berglund M, et al. Genetic basis of PD-L1 overexpression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood.* 2016;127(24):3026–34. doi: 10.1182/blood-2015-12-686550.
44. 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.
45. Chen M, Andreozzi M, Pockaj B, et al. Development and validation of a novel clinical fluorescence in situ hybridization assay to detect JAK2 and PD-L1 amplification. *Mod Pathol.* 2017;30(11):1516–26. doi: 10.1038/modpathol.2017.86.
46. Gupta M, Han JJ, Stenson M, et al. Elevated serum IL-10 levels in diffuse large B-cell lymphoma: a mechanism of aberrant JAK2 activation. *Blood.* 2012;119(12):2844–53. doi: 10.1182/blood-2011-10-388538.
47. Choi JW, Kim Y, Lee JH, et al. MYD88 expression and L265P mutation in diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Pathol.* 2013;44(7):1375–81. doi: 10.1016/j.humpath.2012.10.026.
48. Bellucci R, Martin A, Bommarito D, et al. Interferon- $\gamma$ -induced activation of JAK1 and JAK2 suppresses tumor cell susceptibility to NK cells through upregulation of PD-L1 expression. *Oncol Immunology.* 2015;4(6):e1008824. doi: 10.1080/2162402X.2015.1008824.
49. Laurent C, Charmpi K, Gravelle P, et al. Several immune escape patterns in non-Hodgkin's lymphomas. *Oncol Immunology.* 2015;4(8):e1026530. doi: 10.1080/2162402X.2015.1026530.
50. Andersky DJ, Yamada RE, Said J, et al. Programmed death ligand 1 is expressed by non-Hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor-associated T cells. *Clin Cancer Res.* 2011;17(13):4232–44. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2660.
51. Jo JC, Kim M, Choi Y, et al. Expression of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol.* 2017;96(1):25–31. doi: 10.1007/s00277-016-2818-4.
52. Muenst S, Hoeller S, Willi N, et al. Diagnostic and prognostic utility of PD-1 in B cell lymphomas. *Dis Markers.* 2010;29(1):47–53. doi: 10.1155/2010/404069.
53. 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.
54. Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(20):6446–53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1339.
55. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2698–704. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9789.
56. Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidlizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4199–206. doi: 10.1200/JCO.2012.48.3685.
57. Palomba ML, Till BG, Park SI, et al. A phase IB study evaluating the safety and clinical activity of atezolizumab combined with obinutuzumab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Hematol Oncol.* 2017;35(Suppl 2):137–8. doi: 10.1002/hon.2437\_126.
58. Ansell S, Gutierrez ME, Shipp MA, et al. A phase 1 study of nivolumab in combination with ipilimumab for relapsed or refractory hematologic malignancies (CheckMate 039). *Blood.* 2016;128:22, abstract 183.
59. Brusa D, Serra S, Coscia M, et al. The PD-1/PD-L1 axis contributes to T-cell dysfunction in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2013;98(6):953–63. doi: 10.3324/haematol.2012.077537.
60. Soma LA, Craig FE, Swerdlow SH. The proliferation center microenvironment and prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Hum Pathol.* 2006;37(2):152–9. doi: 10.1016/j.humpath.2005.09.029.
61. Nunes C, Wong R, Mason M, et al. Expansion of a CD8(+)/PD-1(+) replicative senescence phenotype in early stage CLL patients is associated with inverted CD4:CD8 ratios and disease progression. *Clin Cancer Res.* 2012;18(3):678–87. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2630.
62. Ramsay AG, Johnson AJ, Lee AM, et al. Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug. *J Clin Invest.* 2008;118(7):2427–37. doi: 10.1172/JCI35017.
63. Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. *Clin Cancer Res.* 2008;14(10):3044–51. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-07-4079.
64. Ding W, LaPlant BR, Call TG, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood.* 2017;129(26):3419–27. doi: 10.1182/blood-2017-02-765685.
65. Panjwani P, Charu V, DeLisser M, et al. Programmed death-1 ligands PD-L1 and PD-L2 show distinctive and restricted patterns of expression in lymphoma subtypes. *Hum Pathol.* 2018;71:91–9. doi: 10.1016/j.humpath.2017.10.029.

66. Menter T, Bodmer-Haecht A, Dirnhofert S, et al. Evaluation of the diagnostic and prognostic value of PDL1 expression in Hodgkin and B-cell lymphomas. *Hum Pathol.* 2016;54:17–24. doi: 10.1016/j.humpath.2016.03.005.
67. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol.* 2011;13(6):492–9. doi: 10.1038/ni.2035.
68. Wahlin BE, Aggarwal M, Montes-Moreno S, et al. A unifying microenvironment model in follicular lymphoma: outcome is predicted by programmed death-1–positive, regulatory, cytotoxic, and helper T cells and macrophages. *Clin Cancer Res.* 2010;16(2):637–50. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2487.
69. Myklebust JH, Irish JM, Brody J, et al. High PD-1 expression and suppressed cytokine signaling distinguish T cells infiltrating follicular lymphoma tumors from peripheral T cells. *Blood.* 2013;121(8):1367–76. doi: 10.1182/blood-2012-04-421826.
70. Smeltzer JP, Jones JM, Ziesmer SC, et al. Pattern of CD14+ follicular dendritic cells and PD1+ T cells independently predicts time to transformation in follicular lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(11):2862–72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2367.
71. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Roncador G, et al. High numbers of tumor-infiltrating programmed cell death 1-positive regulatory lymphocytes are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1470–6. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0513.
72. Richendollar BG, Pohlman B, Elson P, et al. Follicular programmed death 1-positive lymphocytes in the tumor microenvironment are an independent prognostic factor in follicular lymphoma. *Hum Pathol.* 2011;42(4):552–7. doi: 10.1016/j.humpath.2010.08.015.
73. Yang ZZ, Grote DM, Ziesmer SC, et al. PD-1 expression defines two distinct T-cell sub-populations in follicular lymphoma that differentially impact patient survival. *Blood Cancer J.* 2015;5:e281. doi: 10.1038/bcj.2015.1.
74. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med.* 1984;311(23):1471–5. doi: 10.1056/NEJM198412063112303.
75. Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. *Clin Cancer Res.* 2008;14(10):3044–51. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4079.
76. Westin JR, Chu F, Zhang M, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):69–77. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70551-5.
77. Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2008;359(6):613–26. doi: 10.1056/NEJMra0708875.
78. Nastoupil LJ, Westin J, Fowler N, et al. High response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: interim results of an open-label, phase II study. *Hematol Oncol.* 2017;35(Suppl 2):120–1. doi: 10.1002/hon.2437\_108.
79. Zaja F, Tabanelli V, Agostinelli C. CD38, BCL-2, PD-1, and PD-1L expression in nodal peripheral T-cell lymphoma: Possible biomarkers for novel targeted therapies? *Am J Hematol.* 2017;92(1):E1–E2. doi: 10.1002/ajh.24571.
80. Xerri L, Chetaille B, Serriari N. Programmed death 1 is a marker of angioimmunoblastic T-cell lymphoma and B-cell small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia. *Hum Pathol.* 2008;39(7):1050–8. doi: 10.1016/j.humpath.2007.11.012.
81. Wilcox RA, Feldman AL, Wada DA, et al. B7-H1 (PD-L1, CD274) suppresses host immunity in T-cell lymphoproliferative disorders. *Blood.* 2009;114(10):2149–58. doi: 10.1182/blood-2009-04-216671.
82. Vranic S, Ghosh N, Kimbrough J. PD-L1 Status in Refractory Lymphomas. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166266. doi: 10.1371/journal.pone.0166266.
83. Merryman RW, Armand P, Wright KT, Rodig SJ. Checkpoint blockade in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2017;1(26):2643–54. doi: 10.1182/bloodadvances.2017012534.
84. Marzec M, Zhang Q, Goradia A, et al. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(52):20852–7. doi: 10.1073/pnas.0810958105.
85. Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol.* 2003;170(3):1257–66. doi: 10.4049/jimmunol.170.3.1257.
86. Hebart H, Lang P, Woessmann W. Nivolumab for Refractory Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2016;165(8):607–8. doi: 10.7326/116-0037.
87. Cetinozman F, Jansen PM, Willemze R. Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(1):109–16. doi: 10.1097/PAS.0b013e318230df87.
88. Xia Y, Medeiros JL, Young KH. Signaling pathway and dysregulation of PD1 and its ligands in lymphoid malignancies. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1865(1):58–71. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.09.002.
89. Cetinozman F, Jansen PM, Vermeer MH, et al. Differential expression of programmed death-1 (PD-1) in Sezary syndrome and mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 2012;148(12):1379. doi: 10.1001/archdermatol.2012.2089.
90. Khodadoust M, Rook AH, Porcu P, et al. Pembrolizumab for treatment of relapsed/refractory mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical efficacy in a Citn multicenter phase 2 study. *Blood.* 2016;128:22, abstract 181.
91. Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood.* 2017;129(17):2437–42. doi: 10.1182/blood-2016-12-756841.
92. Chan TSY, Li J, Loong F, et al. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety. *Ann Hematol.* 2018;97(1):193–6. doi: 10.1007/s00277-017-3127-2.
93. Four M, Cacheux V, Tempier A, et al. PD1 and PDL1 expression in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma are frequent and expression of PD1 predicts poor survival. *Hematol Oncol.* 2017;35(4):487–96. doi: 10.1002/hon.2375.
94. Pelland K, Mathews S, Kamath A, et al. Dendritic Cell Markers and PD-L1 are Expressed in Mediastinal Gray Zone Lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017. doi: 10.1097/PAI.0000000000000615. [Epub ahead of print]
95. Park JH, Han JH, Kanget HY, et al. Expression of follicular helper T-cell markers in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol.* 2013;36(6):465–70. doi: 10.1097/DAD.0b013e3182a27f8c.