

Прогностическое значение PD-L1-статуса опухоли у больных метастатическим раком предстательной железы

В.Б. Матвеев, А.А. Киричек, В.М. Сафронова, Н.В. Кокосадзе, О.А. Халмурзаев, Б.Ш. Камолов, Л.Н. Любченко
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

Введение. Одним из потенциальных биомаркеров для больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (РПЖ) может быть определение экспрессии лиганда белка программируемой клеточной гибели (PD-L1) в опухоли, ассоциированной с неблагоприятными результатами лечения и снижением выживаемости больных раком поджелудочной железы, легкого и другими злокачественными новообразованиями.

Цель исследования – оценка прогностической значимости положительного статуса PD-L1(+) опухоли на время до развития кастрационной резистентности (КРРПЖ) у больных метастатическим РПЖ, получающих гормональную андрогендепривационную терапию в 1-й линии системного противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. В проспективный анализ были включены данные 35 пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ, которым проводилась андрогендепривационная терапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и которые находились под наблюдением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Всем пациентам было проведено определение экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках с применением метода иммуногистохимического исследования срезов парафиновых блоков, полученных под контролем патоморфолога с использованием моноклонального антитела Anti-PD-L1 antibody (28-8) (ab 205921) на иммунопейнере Ventana BenchMark GX. Опухолевый материал был получен до начала андрогендепривационной терапии у пациентов. За статус PD-L1(+) принимали уровень экспрессии PD-L1 ≥ 1 % в опухолевых клетках.

Результаты. Медиана наблюдения составила 32,8 мес. Статус PD-L1(+) опухоли подтвержден в 10 (28,6 %) случаях. Медиана времени до КРРПЖ была достоверно ниже в группе PD-L1(+), чем в группе PD-L1(-) (21,44 мес против 49,12 мес; $p = 0,006$). Многофакторный анализ Кокса подтвердил PD-L1(+) как независимый фактор прогноза, ассоциированный со снижением времени до КРРПЖ (отношение рисков 5,95, 95 % доверительный интервал 1,97–17,99; $p = 0,002$), в том числе в подгруппе больных с незначительной распространенностью метастатического поражения (отношение рисков 7,33, 95 % доверительный интервал 1,81–29,60; $p = 0,005$).

Обсуждение. Взаимодействие рецептора PD-1 с его лигандами PD-L1/PD-L2 является ключевым механизмом в «ускользании» опухоли от иммунологического противоопухолевого надзора. Приведены различные механизмы активации экспрессии PD-L1, а также ее связь с агрессивным фенотипом при неметастатическом РПЖ. Высокая частота положительного статуса PD-L1 обнаружена при редких неблагоприятных гистологических формах РПЖ и висцеральных метастазах.

Заключение. Результаты исследования показали, что положительный статус PD-L1 опухоли является независимым фактором неблагоприятного прогноза для больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ, ассоциированным со снижением времени до развития КРРПЖ, в том числе при минимальной распространенности метастатического поражения.

Ключевые слова: метастатический рак предстательной железы, биомаркер, PD-L1, гормональная терапия, время до кастрационной резистентности, выживаемость, неблагоприятный прогноз

Для цитирования: Матвеев В.Б., Киричек А.А., Сафронова В.М. и др. Прогностическое значение PD-L1-статуса опухоли у больных метастатическим раком предстательной железы. Онкоурология 2019;15(1):57–65.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-57-65

The prognostic value of tumor PD-L1 status in patients with metastatic prostate cancer

V.B. Matveev, A.A. Kirichek, V.M. Safronova, N.V. Kokosadze, O.A. Khalmurzaev, B.Sh. Kamolov, L.N. Liubchenko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. New potential biomarker for patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer (PCa) might be detection of programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in tumor which is associated with worsened results of treatment and decreased survival in patients with pancreatic cancer, lung cancer and other malignant tumors.

Objective: to evaluate the prognostic value of positive tumor PD-L1 status on time to castration resistance (CRPCa) in patients with metastatic PCa receiving hormonal androgen deprivation therapy in first-line systemic treatment.

Materials and methods. A total of 35 patients with metastatic hormone-naïve PCa receiving androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone analogue and follow-up at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology were recruited in our

prospective study. Tumor features of all patients were evaluated for PD-L1 expression on tumor cells by immunohistochemical studies of paraffin block sections obtained under the visual control of the pathologist using a set of monoclonal anti-PD-L1 antibody (28-8) (ab 205921) and Ventana BenchMark GX Slide staining system. Tumor tissue was obtained before starting androgen deprivation therapy. The expression level of PD-L1 ≥ 1 % in tumor cells was taken for the positive tumor PD-L1(+) status.

Results. Median follow-up was 32.8 months. Positive tumor PD-L1(+) status was identified in 10 (28.6 %) cases. Median time to CRPCa was significantly lower in patients with PD-L1(+) status, than in negative PD-L1(-) status (21.44 vs. 49.12, $p = 0.006$ log rank test). Multivariate Cox regression analysis confirmed independence prognostic value of PD-L1(+) associated with decreased time to CRPCa (hazard ratio 5.95, 95 % confidence interval 1.97–17.99; $p = 0.002$), including in subgroup of patients with low-volume metastatic disease (hazard ratio 7.33, 95 % confidence interval 1.81–29.60; $p = 0.005$).

Discussion. Interaction of PD-1 receptors and its ligands PD-L1/PD-L2 is the key mechanism causing tumor immune escape and progression of the cancer. There are discussed certain ways of inducing PD-L1 expression and its prognostic value on aggressive nonmetastatic PCa. High frequency of positive PD-L1 status was revealed in rare histological subtypes of PCa associated with unfavorable prognosis and visceral metastasis.

Conclusion. The results of our study demonstrated the positive tumor PD-L1 status as an independent unfavorable prognostic factor for patients with metastatic hormone-naïve PCa associated with decreased time to castration resistance, including in patients with low volume metastatic disease.

Key words: metastatic prostate cancer, biomarker, PD-L1, hormonal therapy, time to castration resistance, survival, poor prognosis

For citation: Matveev V.B., Kirichek A.A., Safronova V.M. et al. The prognostic value of tumor PD-L1 status in patients with metastatic prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):57–65.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований и ведущих причин онкологической смертности у мужчин в России [1] и других странах мира [2]. Несмотря на существенный рост ранней диагностики и успехи в лечении пациентов на поздних стадиях заболевания, за последние 10 лет стандартизированный показатель смертности от РПЖ вырос с 10,33 до 11,98 на 100 тыс. мужского населения.

Основным методом лечения больных метастатическим РПЖ (мРПЖ) длительное время оставалась гормональная андрогендепривационная терапия (АДТ), направленная на подавление уровня тестостерона в крови. АДТ дает быстрый, но всегда ограниченный по времени эффект, так как не приводит к элиминации опухолевых клеток, которые по истечении определенного времени (в среднем через 24–36 мес) теряют чувствительность к проводимому лечению, наблюдаются прогрессирование опухолевого процесса и развитие кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) [3]. Развитие КРРПЖ у пациентов с отдаленными метастазами (мКРРПЖ) является финальной необратимой стадией заболевания с медианой выживаемости больных в различных прогностических группах от 20 до 35 мес. Существенным успехом в последние годы стало увеличение продолжительности жизни, а также времени до развития мКРРПЖ и клинического прогрессирования при раннем добавлении химиотерапии или антиандрогенной терапии абиратероном к стандартной АДТ до наступления мКРРПЖ, т. е. на стадии гормоночувствительного мРПЖ

(мГЧРПЖ), что подтверждено результатами нескольких крупных клинических исследований III фазы и метаанализов их данных [4–7].

С учетом современной тенденции к персонализированным подходам в лекарственной терапии онкологических заболеваний перспективным считается выявление биомаркеров, ассоциированных с агрессивным или индолентным течением опухолевого процесса. Одним из потенциальных биомаркеров для больных мГЧРПЖ может быть определение экспрессии лиганда белка программируемой клеточной гибели (programmed cell death protein ligand, PD-L1) в опухоли, ассоциированной с неблагоприятными результатами лечения и снижением выживаемости больных раком поджелудочной железы [8], легкого [9] и другими злокачественными новообразованиями [10, 11]. В качестве точки исследования мы выбрали время до развития КРРПЖ, которое не только отражает эффективность проводимой АДТ, но и является независимым фактором прогноза общей выживаемости больных мКРРПЖ [12].

Цель исследования – оценка прогностической значимости положительного статуса PD-L1 опухоли на время до развития кастрационно-резистентности у больных мРПЖ, получающих АДТ в 1-й линии системного противоопухолевого лечения.

Материалы и методы

В проспективный анализ были включены данные 35 пациентов с мРПЖ, которым проводилась АДТ аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и которые находились под наблюдением в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Критериями

включения пациентов явились статус EGOG 0–2; отсутствие декомпенсированной почечной, печеночной или другой органной недостаточности; отсутствие редких гистологических вариантов РПЖ, ассоциированных с плохим прогнозом (протоковой аденокарциномы, нейроэндокринной дифференцировки); отсутствие раннего начала химиотерапии или антиандрогенной терапии абиратероном до развития КРРПЖ. У всех пациентов подтверждено наличие отдаленных метастазов и оценена степень распространенности метастатического поражения: за незначительную степень распространенности принимали отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов в костях); за значительную распространенность – наличие висцеральных метастазов и/или множественных (более 4) метастазов в костях скелета, из которых как минимум один метастаз определялся вне костей таза или позвоночника.

Всем пациентам было проведено определение экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках с использованием метода иммуногистохимического (ИГХ) исследования срезов парафиновых блоков, полученных под контролем патоморфолога с использованием моноклонального антитела Anti-PD-L1 antibody (28-8) (ab 205921) на иммуноштейнере Ventana BenchMark GX. Опухолевый материал был получен до начала АДТ у пациентов. За положительный статус PD-L1(+) принимали уровень экспрессии PD-L1 ≥ 1 % в опухолевых клетках.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версии 22 (IBM Corp., США). Для нахождения различий между качественными показателями у пациентов различных групп применяли точный критерий Фишера. Медиану времени до КРРПЖ рассчитывали с использованием анализа выживаемости по методу Каплана–Майера, статистические различия между группами – с помощью *log-rank*-теста. Подтверждение КРРПЖ проводили в соответствии со стандартными критериями [13]. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость выполняли однофакторный (ОФА) и многофакторный (МФА) анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95 % уровень значимости).

Результаты

Статус PD-L1(+) опухоли подтвержден в 10 (28,6 %) случаях. В зависимости от результатов ИГХ-анализа пациенты были распределены на 2 группы: с положительным PD-L1(+) и отрицательным статусом PD-L1(–).

Возраст пациентов на момент выявления мРПЖ и начала гормональной терапии был ниже в группе PD-L1(+), чем PD-L1(–) (медиана 58,4 и 65,3 года соответственно; $p = 0,038$). По другим клиническим характеристикам больных обе группы оказались сбалансированы (табл. 1). Предшествующее радикальное лечение было проведено у 40 и 48 % пациентов соответственно, различие в медианах времени до прогрессирования и появления отдаленных метастазов было незначимым между группами: 42,7 мес при PD-L1(+) и 25,4 мес при PD-L1(–) ($p = 0,808$).

Срок наблюдения был одинаковым в обеих группах (медиана 32,8 мес, интерквартильный размах 20,95–71,49; в группе PD-L1(+) 30,3 мес, PD-L1(–) 31,8 мес; $p = 0,397$). За время наблюдения развитие КРРПЖ зарегистрировано у 8 (80 %) пациентов в группе с положительным статусом PD-L1(+) опухоли и у 15 (60 %) пациентов в группе PD-L1(–).

Медиана времени до развития КРРПЖ у всех пациентов составила 45,97 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 27,35–64,59): была достоверно ниже в группе с PD-L1(+) (21,44 мес, 95 % ДИ 0–56,39), чем в группе с PD-L1(–) (49,12 мес, 95 % ДИ 42,18–56,05; $p = 0,006$). График выживаемости больных до развития КРРПЖ представлен на рис. 1.

В подгрупповом анализе больных с незначительной распространенностью метастатического поражения медиана времени до развития КРРПЖ была также ниже при статусе PD-L1(+) (32,26 мес, 95 % ДИ 9,36–55,17 против 49,12 мес, 95 % ДИ 46,31–51,92; $p = 0,014$). График выживаемости до развития КРРПЖ в данной подгруппе пациентов представлен на рис. 2.

Раннее наступление КРРПЖ в течение первых 2 лет АДТ чаще отмечалось у пациентов со статусом PD-L1 (+) опухоли (50 %), чем PD-L1(–) (21,7 %), однако вследствие малой выборки различие не достигло статистической значимости ($p = 0,185$). Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении раннего наступления КРРПЖ в первые 12 мес АДТ (44,4 % против 20,8 % соответственно при PD-L1(+) и PD-L1(–); $p = 0,212$).

В регрессионном анализе Кокса положительный статус PD-L1(+) опухоли был независимым фактором прогноза, ассоциированным со снижением выживаемости до развития мКРРПЖ (ОФА: отношение рисков (ОР) 3,52; 95 % ДИ 1,34–9,22; $p = 0,01$; МФА: ОР 5,95; 95 % ДИ 1,97–17,99; $p = 0,002$), в том числе в подгруппе пациентов с незначительной степенью метастатического поражения (ОФА: ОР 3,84; 95 % ДИ 1,22–12,11; $p = 0,021$; МФА: ОР 7,33; 95 % ДИ 1,81–29,60; $p = 0,005$) (табл. 2).

Обсуждение

Взаимодействие рецептора PD-1 с его лигандами PD-L1/PD-L2 является ключевым механизмом

Таблица 1. Сравнение основных клиничко-морфологических характеристик у больных метастатическим РПЖ в зависимости от статуса PD-L1 опухоли

Table 1. Comparison of the baseline clinicopathologic characteristics in patients with metastatic PCa by tumor PD-L1 status

Клиническая характеристика Characteristic	PD-L1(+) (n = 10)	PD-L1(-) (n = 25)	P
Медиана возраста на момент начала гормональной терапии (межквартильный размах), лет Median age at starting hormonal therapy (IQR), years	58,4 (57,0–63,2)	65,3 (61,6–69,2)	0,038
Семейная отягощенность онкологическими заболеваниями, в том числе РПЖ, n (%) Positive family history of oncological diseases, including PCa, n (%)	4 (40) 1 (10)	10 (40) 2 (8)	1,00 1,00
Предшествующее радикальное лечение, n (%) Previous radical treatment, n (%)	4 (40)	12 (48)	0,723
Медиана времени от радикального лечения до метастатического прогрессирования заболевания и начала гормональной терапии (межквартильный размах), мес Median time from radical treatment to progression of the disease with metastatic development and starting hormonal therapy (IQR), months	42,7 (11,9–60,1)	25,4 (4,8–73,0)	0,808
Степень распространенности метастатического поражения, n (%): Spread of metastatic disease, n (%):			
значительная high volume	2 (20)	4 (16)	1,00
незначительная low volume	8 (80)	21 (84)	
Низкодифференцированная градация РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≥8, n (%) Poorly differentiated (high grade) PCa with Gleason score ≥8, n (%)	4 (40)	13 (52)	0,711
Наличие криброзных структур в опухоли, n (%) Presence of cribriform morphology in tumor, n (%)	4 (40)	3 (12)	0,155

Примечание. Здесь, в табл. 2 и на рис. 1, 2: РПЖ – рак предстательной железы; PD-L1(+) – положительный статус PD-L1 опухоли; PD-L1(-) – отрицательный статус PD-L1 опухоли.

Note. Here and in the table 2 and fig. 1, 2: PCa – prostate cancer; PD-L1(+) – positive tumor PD-L1 status; PD-L1(-) – negative tumor PD-L1 status.

в «ускользании» опухоли от иммунологического противоопухолевого надзора за счет ингибирования активности эффекторных CD8+ Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении и усиления иммуносупрессивной функции регуляторных Т-клеток. Результаты исследований с ИГХ-анализом обнаружили экспрессию PD-L1 как на поверхности опухолевых клеток, так и в стромальных (иммунных) клетках опухолевого микроокружения. Блокирование PD-1/PD-L1-сигнального пути может привести к активации эффекторных Т-клеток (CD8+), пролиферации В-лимфоцитов и лизису опухолевых клеток [14, 15]. Как показали результаты исследований, экспрессия PD-L1 в опухоли может, во-первых (феномен «приобретенной иммунной резистентности»), активизироваться продукцией провоспалительных цитокинов (например, интерферон-гамма) иммунными клетками, в том числе опухолеинфильтрирующими лимфоцитами (TILs), во-вторых

(феномен «врожденной иммунной резистентности»), постоянно поддерживаться в ответ на aberrантную активность некоторых сигнальных путей (например, при делеции супрессорного онкогена *PTEN* и активации PI3K-пути) [16]. С учетом того, что результаты исследования генотипирования генома опухоли показали высокую распространенность молекулярных перестроек в гене *PTEN* при РПЖ: от 16 до 41 % в зависимости от стадии заболевания (более высокая частота наблюдается при КРРПЖ) [17], можно предположить роль PD-1/PD-L1-сигнального пути у больных мРПЖ. Тем не менее результаты первых исследований с ИГХ-анализом не подтверждали экспрессию PD-L1 в опухоли, и только после совершенствования молекулярной диагностики, с внедрением новых прошедших валидацию моноклональных антител ИГХ-анализ позволил обнаруживать положительный статус PD-L1 у более половины пациентов с РПЖ [18].

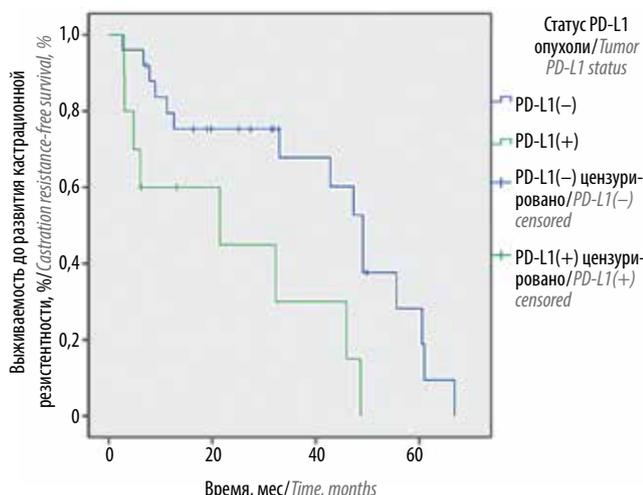


Рис. 1. Выживаемость до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим раком предстательной железы, получающих гормональную андрогендепривационную терапию в 1-й линии системного противоопухолевого лечения, в зависимости от статуса PD-L1 опухоли в общей популяции больных

Fig. 1. Castration resistance-free survival in patients with metastatic prostate cancer receiving hormonal androgen deprivation therapy in first-line systemic treatment by tumor PD-L1 status in general population of patients

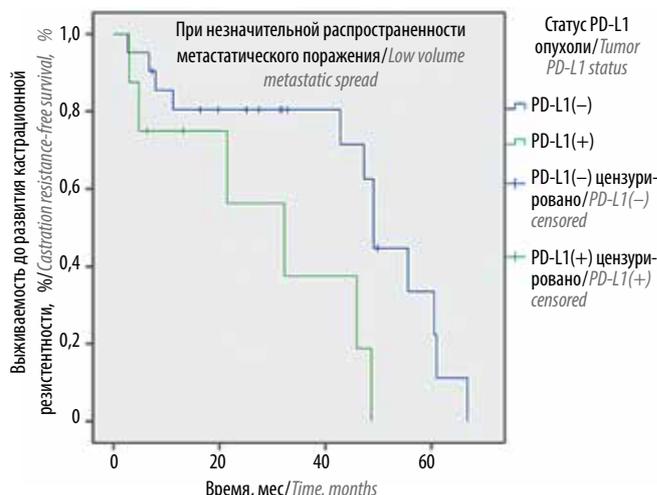


Рис. 2. Выживаемость до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим раком предстательной железы, получающих гормональную андрогендепривационную терапию в 1-й линии системного противоопухолевого лечения, в зависимости от статуса PD-L1 опухоли в подгруппе с незначительной распространенностью метастатического поражения

Fig. 2. Castration resistance-free survival in patients with metastatic prostate cancer receiving hormonal androgen deprivation therapy in first-line systemic treatment by tumor PD-L1 status in subgroup with low volume metastatic disease

Таблица 2. Прогностические факторы выживаемости до развития кастрационной резистентности по данным регрессионного анализа Кокса
Table 2. Prognostic factors for castration resistance-free survival by Cox regression analysis

Фактор Variable	Однофакторный анализ Monovariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Достоверность ассоциации (p) Significance of association (p)	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Достоверность ассоциации (p) Significance of association (p)
Значительная распространенность метастатического поражения High volume of metastatic spread	4,18 (1,34–13,04)	0,014	4,59 (1,31–16,12)	0,018
Низкодифференцированная градация РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≥8 Poorly differentiated (high grade) PCa with Gleason score ≥8	1,66 (0,715–3,86)	0,238	2,38 (0,88–6,43)	0,086
Положительный статус PD-L1 опухоли Positive tumor PD-L1 status	3,52 (1,34–9,22)	0,010	5,95 (1,97–17,99)	0,002

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.
Note. HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

Н. Gevensleben и соавт. обнаружили связь статуса PD-L1 с агрессивным фенотипом у больных метастатическим РПЖ [19]. Результаты их крупного двух-центрового ретроспективного исследования ($n = 820$) показали высокую распространенность PD-L1(+) в первичной опухоли РПЖ (52,2 и 61,7 % соответственно в 2 независимых когортах), ее корреляцию с индексом пролиферации Ki-67 ($p < 0,001$) и экспрессией

гена андрогенного рецептора AR ($p < 0,001$). Выживаемость без биохимического рецидива (БХР) после радикальной простатэктомии (РПЭ) была ниже в обеих когортах у пациентов со статусом PD-L1(+) опухоли ($p = 0,022$ и $0,009$). Мультивариантный анализ Кокса подтвердил экспрессию PD-L1 как независимый прогностический фактор риска БХР после РПЭ (ОР 1,46; 95 % ДИ 1,11–1,92; $p = 0,007$). В другом исследовании

этого же коллектива авторов показано, что еще одним независимым фактором неблагоприятного прогноза развития БХР является ДНК-метилирование промотора гена *PD-L1* (ОФА: ОР 2,60; 95 % ДИ 1,50–4,51; $p = 0,001$; МФА: ОР 1,22; 95 % ДИ 1,05–1,42; $p = 0,008$) [20].

Неблагоприятное прогностическое значение PD-1/PD-L1-сигнального пути при неметастатическом РПЖ было также продемонстрировано в крупном ретроспективном исследовании ($n = 535$) Арктического университета Норвегии (Тромсе) [21]. Положительный статус PD-L1(+) опухоли был ассоциирован со сниженной выживаемостью без БХР (ОФА: ОР 1,34; 95 % ДИ 0,97–1,85; $p = 0,078$), частота его выявления в первичной опухоли после РПЭ составила 92 %. В многофакторной модели независимым фактором неблагоприятного прогноза выживаемости без клинического рецидива оказалась экспрессия PD-1 на лимфоцитах опухолевого микроокружения (ОР 2,48; 95 % ДИ 1,12–5,48; $p = 0,025$).

F. Petitprez и соавт. изучили влияние PD-L1 на отдаленные результаты после РПЭ у больных РПЖ с опухолевым поражением регионарных лимфатических узлов (pN1) [22]. У всех пациентов, включенных в исследование ($n = 51$), было подтверждено отсутствие отдаленных метастазов на момент операции, а также отсутствие адъювантной/неоадъювантной гормональной терапии. При медиане наблюдения 51 мес (интерквартильный размах 30–77) было обнаружено снижение безметастатической выживаемости в группе больных с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % в опухолевых клетках ($p = 0,008$) по сравнению с группой без экспрессии. Как показал ОФА, статус PD-L1(+) опухоли является прогностически значимым фактором риска развития отдаленных метастазов после РПЭ (ОР 3,90; 95 % ДИ 1,32–11,47; $p = 0,014$). Положительный статус PD-L1 также ассоциирован с большим числом пораженных лимфатических узлов ($p = 0,004$).

Анализ данных молекулярного профилирования опухолевого материала, полученного после РПЭ у 9393 больных РПЖ, показал ухудшение отдаленных результатов радикального лечения в подгруппе больных с повышенной экспрессией иммуноспецифических генов, в частности экспрессия PD-L2 была ассоциирована со снижением выживаемости без БХР (ОР 1,17; 95 % ДИ 1,03–1,33; $p = 0,01$), безметастатической (ОР 1,25; 95 % ДИ 1,05–1,49; $p = 0,01$) и опухолевоспецифической (ОР 1,45; 95 % ДИ 1,13–1,86; $p = 0,003$) выживаемости больных [23]. Вследствие предполагаемой низкой экспрессии гена *PD-L1* авторы не провели оценку прогностического значения данного биомаркера. Кроме этого, экспрессия PD-L2 коррелирует с радиочувствительностью опухоли и является фактором прогноза эффективности адъювантной лучевой терапии после РПЭ ($p = 0,03$).

Как показал опубликованный в 2019 г. метаанализ данных 5 исследований (2272 больных РПЖ), экспрессия PD-L1 (ОР 1,78; 95 % ДИ 1,39–2,27; $p < 0,00001$) и ДНК-метилирование гена *PD-L1* (ОР 2,23; 95 % ДИ 1,51–3,29; $p < 0,0001$) ассоциированы со снижением выживаемости больных без БХР [24]. Распространенность положительного статуса PD-L1 при РПЖ составила 35 % (95 % ДИ 32–37), была достоверно выше при умеренно и низкодифференцированных опухолях с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≥ 7 (ОР 1,54; 95 % ДИ 1,17–2,03; $p = 0,002$) и выявленной экспрессией AR (ОР 2,42; 95 % ДИ 1,31–4,50; $p = 0,005$). Метаанализ обнаружил отсутствие значимой корреляции статуса PD-L1 с возрастом ($p = 0,14$), предоперационным уровнем простатического специфического антигена ($p = 0,46$), стадией pT ($p = 0,08$), метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов ($p = 0,17$).

Менее изученной на сегодняшний день является оценка влияния статуса PD-L1 на прогноз РПЖ поздних стадий. В небольшом ретроспективном исследовании ($n = 16$) F. Massari и соавт. обнаружили экспрессию PD-L1 в опухоли у 50 % больных мКРРПЖ, причем выраженную экспрессию (степени 2+) – в 19 % случаев [25]. Опухолевый материал у всех пациентов был получен в ходе предшествующей РПЭ. Опухолевоспецифическая летальность к моменту завершения наблюдения (более 5 лет) составила 88 %, однако исследование не позволяет оценить прогностическую значимость статуса PD-L1, так как отсутствуют данные о времени до появления отдаленных метастазов, длительности АДТ и времени до развития КРРПЖ.

Ограниченные данные представлены в проспективных клинических исследованиях, направленных на изучение иммунотерапии в лечении больных мКРРПЖ. Так, наличие экспрессии PD-L1 ≥ 1 % в опухолевых или стромальных клетках предстательной железы было обязательным условием для включения пациентов в клиническое исследование 1b фазы KEYNOTE-028 [26]. Положительный статус PD-L1 был выявлен у 35 (14,3 %) из 245 кандидатов на включение в протокол данного исследования. Медиана возраста у этих больных составила 65 лет (46–83 года). Всем пациентам проводили АДТ (96 % – медикаментозную, 4 % – хирургическую кастрацию), однако не представлены данные о продолжительности ответа и времени до развития КРРПЖ. Главная цель KEYNOTE была достигнута – несмотря на прогрессирование заболевания на предшествующей стандартной терапии (91 % пациентов проводили химиотерапию, 73,9 % – ≥ 2 линий противоопухолевого лечения), иммунотерапия ингибитором PD-1, препаратом пембролизумаб, у больных с положительным статусом PD-L1 показала

эффективность и удовлетворительную безопасность: частота объективного противоопухолевого ответа достигла 17,4 % (95 % ДИ 5,0–38,8), контроль над заболеванием (частота объективного противоопухолевого ответа + стабилизация в течение более 6 мес) – 30,4 % (95 % ДИ 13,2–52,9), медиана длительности ответа – 13,5 мес. Случаев отмены лечения или летальных исходов, связанных с лечением пембролизумабом, не отмечено.

Положительный статус PD-L1 обнаружен также при редких неблагоприятных формах мКРППЖ. В вышеупомянутом исследовании F. Massari и соавт. в единственном случае РПЖ с нейроэндокринным компонентом была выявлена выраженная экспрессия PD-L1 (степени 2+) [25]. В другом небольшом исследовании J. von Hardenberg и соавт. подтвердили PD-L1(+) в 69,2 % биопсий первичной опухоли при мКРППЖ с нейроэндокринной дифференцировкой и в 40 % биопсий метастатического поражения аденокарциномы в печени, а также выраженную инфильтрацию опухоли лимфоцитами (TIL ≥ 10 %) в 37,5 % случаев [27]. Медиана общей продолжительности жизни пациентов с момента проведения биопсии составила 4 мес, однако отсутствуют данные о времени до развития КРППЖ и общей выживаемости с момента установления мРПЖ. Результаты крупного исследования M. C. Haffner и соавт. показали более высокую частоту статуса PD-L1(+) у больных мКРППЖ (31 %), мелкоклеточным РПЖ (42,9 %) и протоковой аденокарциномой (16,7 %), чем в первичных опухолях ацинарной аденокарциномы (7,7 %) [28]. Как и в других исследованиях, в данной работе не проводилась оценка прогностического значения статуса PD-L1, но выявлена тенденция его связи с высоким индексом Глисона ($p = 0,08$). Более того, гиперэкспрессия PD-L1 (≥ 5 % в опухолевых клетках) была ассоциирована с индексами Глисона 4 и 5.

При интерпретации результатов исследований следует учитывать потенциальное влияние проводимой лекарственной терапии на статус PD-L1 опухоли. Как мы отметили выше, экспрессия PD-L1 может стимулироваться за счет гуморальной активности иммунных клеток. Проведение АДТ ассоциировано с усилением иммунной инфильтрации в опухолевом микроокружении [29, 30], что может индуцировать экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках [30, 31]. Почти во всех вышеуказанных исследованиях опухолевый материал был получен до начала АДТ (как правило, после РПЭ), за исключением работы M. C. Haffner и соавт., которые проводили биопсию метастатических очагов после предшествующей антиандрогенной терапии энзалутамидом или абиратероном. Отдельное внимание следует уделить работе S. Calagua и соавт., обнаруживших, что неoadъювантная терапия

абиратероном в комбинации с АДТ перед РПЭ снижает частоту положительного статуса PD-L1 опухоли (7 % против 21 %; $p = 0,062$) и CD8+ TIL ($p = 0,029$) по сравнению с пациентами контрольной группы, не получавшими неoadъювантную терапию [32]. Также обнаружено, что у пациентов контрольной группы со статусом PD-L1(+) опухоли чаще выявляли экспрессию AR ($p = 0,078$) и реже экспрессию ERG ($p = 0,08$). Гиперэкспрессия PD-L1 (≥ 25 % в опухолевых клетках) была обнаружена только при отрицательной экспрессии ERG.

Таким образом, результаты нашего исследования существенно дополняют вышеизложенные данные. Впервые получено подтверждение неблагоприятного прогностического значения статуса PD-L1(+) опухоли у больных мГЧРПЖ: обнаружение экспрессии PD-L1 ≥ 1 % в опухолевых клетках ассоциировано со снижением выживаемости до развития КРППЖ у пациентов, получающих АДТ в 1-й линии противоопухолевого лечения. При интерпретации наших результатов важно учитывать, что большинство пациентов в исследовании составили подгруппы с незначительной распространенностью метастатического заболевания (80 %) и прогрессированием после предшествующего радикального лечения (40 %), для которых характерен относительно благоприятный прогноз и получены менее выраженные преимущества при проведении комбинированной химиогормональной терапии, по сравнению с подгруппами пациентов с первично выявленным мРПЖ и/или обширным метастатическим поражением. Дальнейшие исследования должны показать, получают ли пациенты с мГЧРПЖ и положительным статусом PD-L1 опухоли преимущества от комбинированной лекарственной терапии, независимо от распространенности опухолевого процесса. Кроме этого, должны быть изучены эффективность и безопасность новых иммунонаправленных стратегий лечения не только у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых и иммунных (TIL) клетках, но также с другими факторами: микросателлитной нестабильностью, высокой мутационной нагрузкой в опухоли, наличием герминальных и/или соматических мутаций в генах репарации ДНК, протоковой аденокарциномой, гистологической градацией опухоли V по классификации ISUP, положительным статусом AR-V7 (+) [33, 34].

Заключение

Результаты исследования показали, что положительный статус PD-L1 опухоли является независимым фактором неблагоприятного прогноза для больных мГЧРПЖ, ассоциированным со снижением времени до развития КРППЖ, в том числе при минимальной распространенности метастатического поражения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии 2018;64(5):578–91. [Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia. Problemy onkologii = Problems in Oncology 2018;64(5):578–91. (In Russ.)].
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492. PMID: 30207593.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-гормона в терапии больных раком предстательной железы. Медицинский совет 2018;19:96–100. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-19-96-100. [Alexeev B.Ya., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Luteinizing hormone releasing hormone analogues in the treatment of patients with prostate cancer. Meditsinskiy Sovet = Medical Council 2018;19:96–100. (In Russ.)].
- Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H. et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localized or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016;17(2):243–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1. PMID: 26868352.
- Rydzewska L.H.M., Burdett S., Vale C.L. et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2017;84:88–101. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.003. PMID: 29573942.
- Киричек А.А., Камолов Б.Ш., Матвеев В.Б. Обзор материалов конгресса Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2017 г. Онкоурология 2017;13(4):133–40. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-133-140. [Kirichek A.A., Kamolov B.S., Matveev V.B. Review of the Proceedings of the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Congress. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(4):133–40. (In Russ.)].
- Feyerabend S., Saad F., Li T. et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. Eur J Cancer 2018;103:78–87. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.08.010. PMID: 30218976.
- Zhuan-Sun Y., Huang F., Feng M. et al. Prognostic value of PD-L1 overexpression for pancreatic cancer: evidence from a meta-analysis. Onco Targets Ther 2017;10:5005–12. DOI: 10.2147/OTT.S146383. PMID: 29081663.
- Zhang M., Wang D., Sun Q. et al. Prognostic significance of PD-L1 expression and 18F-FDG PET/CT in surgical pulmonary squamous cell carcinoma. Oncotarget 2017;8(31):51630–40. DOI: 10.18632/oncotarget.18257. PMID: 28881674.
- Li J., Wang P., Xu Y. Prognostic value of programmed cell death ligand 1 expression in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017;12(6):e0179536. DOI: 10.1371/journal.pone.0179536. PMID: 28604812.
- Zhang M., Dong Y., Liu H. et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: a meta-analysis of 10 studies with 1,901 patients. Sci Rep 2016;6:37933. DOI: 10.1038/srep37933. PMID: 27892511.
- Suer E., Hamidi N., Akpinar C. et al. The effect of time to castration resistance on overall survival and success of docetaxel treatment in castration resistant prostate cancer patients. Urol J 2019. DOI: 10.22037/uj.y0i0.4497. PMID: 30636274.
- Cornford P., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2017;71(4):630–42. DOI: 10.1016/j.euro.2016.08.002. PMID: 27591931.
- Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. Curr Opin Immunol 2012;24(2):207–12. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009. PMID: 22236695.
- Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870.
- Martin A.M., Nirschl T.R., Nirschl C.J. et al. Paucity of PD-L1 expression in prostate cancer: innate and adaptive immune resistance. Prostate Cancer Prostatic Dis 2015;18(4):325–32. DOI: 10.1038/pcan.2015.39. PMID: 26260996.
- Wise H.M., Hermida M.A., Leslie N.R. Prostate cancer, PI3K, PTEN and prognosis. Clin Sci (Lond) 2017;131(3):197–210. DOI: 10.1042/CS20160026. PMID: 28057891.
- Thoma C. Prostate cancer: PD-L1 expression is common and indicates poor prognosis. Nat Rev Urol 2016;13(1):5. DOI: 10.1038/nrurol.2015.287. PMID: 26620611.
- Gevensleben H., Dietrich D., Golletz C. et al. The immune checkpoint regulator PD-L1 is highly expressed in aggressive primary prostate cancer. Clin Cancer Res 2016;22(8):1969–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2042. PMID: 26573597.
- Gevensleben H., Holmes E.E., Goltz D. et al. PD-L1 promoter methylation is a prognostic biomarker for biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients following radical prostatectomy. Oncotarget 2016;7(48):79943–55. DOI: 10.18632/oncotarget.13161. PMID: 27835597.
- Ness N., Andersen S., Khanekhenari M.R. et al. The prognostic role of immune checkpoint markers programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PD-L1) in a large, multicenter prostate cancer cohort. Oncotarget 2017;8(16):26789–801. DOI: 10.18632/oncotarget.15817. PMID: 28460462.
- Petitprez F., Fossati N., Vano Y. et al. PD-L1 expression and CD8+ T-cell infiltrate are associated with clinical progression in patients with node-positive prostate cancer. Eur Urol Focus 2017. DOI: 10.1016/j.euf.2017.05.013. PMID: 28753812.
- Zhao S.G., Lehrer J., Chang S.L. et al. The immune landscape of prostate cancer and nomination of PD-L2 as a potential therapeutic target. J Natl Cancer Inst 2018;111(3):djj141. DOI: 10.1093/jnci/djj141. PMID: 30321406.
- Li Y.M., Huang Q., Zhou Y. et al. The clinicopathologic and prognostic significance of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2019;9:1494. DOI: 10.3389/fphar.2018.01494. PMID: 30733677.
- Massari F., Ciccarese C., Calio A. et al. Magnitude of PD-1, PD-L1 and T lymphocyte expression on tissue from castration-resistant prostate adenocarcinoma: an exploratory analysis. Target Oncol 2016;11(3):345–51. DOI: 10.1007/s11523-015-0396-3. PMID: 26566945.
- Hansen A.R., Massard C., Ott P.A. et al. Pembrolizumab for advanced adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. Ann Oncol 2018;29(8):1807–13. DOI: 10.1093/annonc/mdy232. PMID: 29992241.
- von Hardenberg J., Hartmann S., Nitschke K. et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) status and tumor-infiltrating lymphocytes in hot spots of primary and liver metastases in prostate cancer with neuroendocrine differentiation. Clin Genitourin Cancer 2018. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.12.007. PMID: 30709785.

28. Haffner M.C., Guner G., Taheri D. et al. Comprehensive evaluation of programmed death-ligand 1 expression in primary and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol* 2018;188(6):1478–85. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.02.014. PMID: 29577933.
29. Gannon P.O., Poisson A.O., Delvoe N. et al. Characterization of the intra-prostatic immune cell infiltration in androgen-deprived prostate cancer patients. *J Immunol Methods* 2009;348(1–2):9–17. DOI: 10.1016/j.jim.2009.06.004. PMID: 19552894.
30. Mercader M., Bodner B.K., Moser M.T. et al. T cell infiltration of the prostate induced by androgen withdrawal in patients with prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(25):14565–70. DOI: 10.1073/pnas.251140998. PMID: 11734652.
31. Drake C.G. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010;10(8):580–93. DOI: 10.1038/nri2817. PMID: 20651745.
32. Calagua C., Russo J., Sun Y. et al. Expression of PD-L1 in hormone-naive and treated prostate cancer patients receiving neoadjuvant abiraterone acetate plus prednisone and leuprolide. *Clin Cancer Res* 2017;23(22):6812–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0807. PMID: 28893901.
33. Montironi R., Santoni M., Sotte V. et al. Emerging immunotargets and immunotherapies in prostate cancer. *Curr Drug Targets* 2016;17(7):777–82. PMID: 26898309.
34. Isaacsson Velho P., Antonarakis E.S. PD/PD-L1 pathway inhibitors in advanced prostate cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(5):475–86. DOI: 10.1080/17512433.2018.1464388. PMID: 29641940.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев, Л.Н. Любченко: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи, руководство исследованием;

А.А. Киричек: разработка дизайна исследования, обзор и перевод публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистический анализ, оформление иллюстративного материала, написание текста рукописи;

В.М. Сафронова, Н.В. Кокосадзе: лабораторные исследования;

О.А. Халмурзаев, Б.Ш. Камолов: получение данных для анализа.

Authors' contributions

V.B. Matveev, L.N. Liubchenko: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, scientific editing of the article, research management;

A.A. Kirichek: developing the research design, reviewing and translated relevant publications, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical analysis, design of illustrative material, article writing;

V.M. Safronova, N.V. Kokosadze: laboratory research;

O.A. Khalmurzaev, B.Sh. Kamolov: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

А.А. Киричек/A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

О.А. Халмурзаев/O.A. Khalmurzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7500-1815>

Б.Ш. Камолов/B.Sh. Kamolov: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>

Л.Н. Любченко/L.N. Liubchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 11.01.2019. Принята к публикации: 26.02.2019.

Article received: 11.01.2019. Accepted for publication: 26.02.2019.