

# Прогностическая значимость растворимых форм рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 при раке желудка

В.Л. Чанг, О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, Д.В. Рогожин, Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский, И.С. Стилиди

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23

**Контакты:** Виктор Луисович Чанг [ken\\_baxter@mail.ru](mailto:ken_baxter@mail.ru)

**Введение.** Несмотря на успехи в диагностике и лекарственной терапии некоторых видов рака, достигнутые в последнее десятилетие, солидные опухоли, в частности рак желудка (РЖ), по-прежнему имеют неблагоприятный прогноз и остаются одной из основных причин смерти во всем мире. Поэтому разработка методов своевременной диагностики, выявление новых мишеней терапии и биохимических факторов прогноза являются актуальной проблемой клинической онкологии. В последние годы пристальное внимание клиницистов связано с рецепторами и лигандами контрольных точек иммунитета, которые позволяют выделить пациентов для проведения иммунотерапии. Клиническая и прогностическая значимость уровней растворимых форм рецептора программируемой гибели клетки PD-1 и его лиганда PD-L1 в крови больных РЖ в настоящее время до конца не определена.

**Цель исследования** – изучение прогностической значимости sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови больных РЖ.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены данные 100 больных РЖ в возрасте от 25 лет до 81 года (57 мужчин, 43 женщины) в различных стадиях, проходивших обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Концентрацию sPD-L1 и sPD-1 определяли в плазме крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа “Human PD-L1 Platinum ELISA” и “Human PD-1 ELISA kit” (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Содержание маркеров выражали в пикограммах (pg) на 1 мл плазмы крови. Для сравнения показателей и анализа их взаимосвязей использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Анализ общей выживаемости проводили по методу Каплана–Майера. Для всех статистических тестов значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

**Результаты.** Проведенный анализ не выявил связи при пороговом уровне sPD-1 8,0 pg/мл в плазме крови больных РЖ с показателями общей выживаемости ( $p = 0,59$ ). Однако дополнительный анализ, проведенный в группе больных РЖ с I–II стадиями, продемонстрировал, что уровень маркера  $\geq 8,0$  pg/мл является благоприятным прогностическим фактором ( $p = 0,0039$ ), в то время как при распространенных III–IV стадиях заболевания он не имеет прогностической значимости. Не выявили достоверной связи концентраций sPD-L1 в плазме крови больных РЖ с показателями общей выживаемости ( $p = 0,35$ ), однако наилучшие отдаленные результаты обнаружены при пороговом уровне концентрации маркера в плазме крови  $< 35$  pg/мл.

**Заключение.** Уровень sPD-1  $\geq 8,0$  pg/мл может служить благоприятным прогностическим фактором при I–II стадиях РЖ, в то время как при распространенных III–IV стадиях заболевания он не имеет прогностической значимости. Прогностическая роль sPD-L1 у больных РЖ не выявлена. Исследование необходимо продолжить в сочетании с дополнительными предиктивными биомаркерами РЖ.

**Ключевые слова:** рак желудка, sPD-1, sPD-L1, плазма крови, прогноз

**Для цитирования:** Чанг В.Л., Ковалева О.В., Грачев А.Н. и др. Прогностическая значимость растворимых форм рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 при раке желудка. Хирургия и онкология 2024;14(4):86–92.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-86-92>

## Prognostic significance of soluble forms of the PD-1 receptor and its ligand PD-L1 in gastric cancer

V.L. Chang, O.V. Kovaleva, A.N. Grachev, D.V. Rogozhin, E.S. Gershtein, N.E. Kushlinskii, I.S. Stilidi

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Victor Luisovich Chang [ken\\_baxter@mail.ru](mailto:ken_baxter@mail.ru)

**Introduction.** Despite advances in the diagnosis and drug therapy of some cancers over the past decade, solid tumors, particularly gastric cancer, still have a poor prognosis and remain a leading cause of death worldwide. Therefore, the development of methods for timely diagnosis, identification of new targets for therapy and biochemical prognosis factors is an urgent problem in clinical oncology. In recent years, the focus of clinical attention has been on immune checkpoint receptors and ligands that can identify patients for immunotherapy. The clinical and prognostic significance of the levels of soluble forms of the programmed cell death receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in the blood of patients with gastric cancer is currently not fully determined.

**Aim.** Comparative study of the levels of sPD-1 and sPD-L1 in the blood plasma of healthy donors and patients with gastric cancer, taking into account the prevalence of the tumor process and the prognosis of overall survival.

**Materials and methods.** The study included 100 patients with stomach cancer aged from 25 to 81 years (57 men, 43 women), who underwent examination and treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology. The concentration of sPD-L1 and sPD-1 was determined in blood plasma obtained according to standard methods before the start of specific treatment, using reagent kits for enzyme-linked immunosorbent assay "Human PD-L1 Platinum ELISA" and "Human PD-1 ELISA kit" (Affimetrix, eBioscience, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. The content of markers was expressed in picograms (pg) per 1 ml of blood plasma. To compare indicators and analyze their relationships, the nonparametric Mann–Whitney test was used. Overall survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method. For all statistical tests,  $p$  values  $<0.05$  were considered statistically significant.

**Results.** The analysis did not reveal a connection at a threshold level of sPD-1 of 8.0 pg/ml in the blood plasma of patients with gastric cancer with overall survival rates ( $p = 0.59$ ). However, an additional analysis conducted in a group of patients with gastric cancer with stages I–II demonstrated that a marker level  $\geq 8.0$  pg/ml is a favorable prognostic factor ( $p = 0.0039$ ), while in advanced stages III–IV the disease it has no prognostic significance. There was no significant correlation between sPD-L1 concentrations in the blood plasma of patients with gastric cancer and overall survival rates ( $p = 0.35$ ), however, the best long-term results were found at a threshold level of marker concentrations in blood plasma  $<35$  pg/ml.

**Conclusion.** An sPD-1 level  $\geq 8.0$  pg/ml can serve as a favorable prognostic factor in stages I–II of gastric cancer, while in advanced stages III–IV of the disease it has no prognostic significance. The prognostic role of sPD-L1 in patients with gastric cancer has not been identified. The study needs to be continued in combination with additional predictive biomarkers for gastric cancer.

**Keywords:** stomach cancer, sPD-1, sPD-L1, blood plasma, prognosis

**For citation:** Chang V.L., Kovaleva O.V., Grachev A.N. et al. Prognostic significance of soluble forms of the PD-1 receptor and its ligand PD-L1 in gastric cancer. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(4):86–92. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-86-92>

## Введение

Рак желудка (РЖ) остается одной из главных проблем клинической онкологии. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака ежегодно от РЖ умирает около 700 тыс. человек [1, 2]. На сегодняшний день применение новых иммунотерапевтических методов лечения, направленных на контрольные точки иммунитета, не смогло значительно улучшить ситуацию в лечении данного заболевания. В последние десятилетия достижения терапии запущенных форм РЖ неутешительные. Неблагоприятный прогноз и низкие показатели общей выживаемости (ОВ) остаются серьезной проблемой в лечении этой категории больных. Дальнейшее развитие иммунотерапии способно изменить эту ситуацию к лучшему, однако необходимо точно понимать, для какой категории больных данные препараты могут оказать максимальный положительный эффект. Помимо описания предиктивных молекул, необходимо выявление новых прогностических маркеров, которые можно использовать для мониторинга течения заболевания.

Одними из таких маркеров могут являться растворимые формы белков контрольных точек иммунитета, в частности рецептора программируемой клеточной

гибели PD-1 (sPD-1) и его лиганда PD-L1 (sPD-L1), обнаруженные относительно недавно в периферической крови, в том числе и онкологических больных [3–5]. Повышенное содержание sPD-L1 обнаружено при раке яичников [6], почечно-клеточном раке [7], лимфоме Ходжкина [8], гепатоцеллюлярной карциноме [9], опухолях головы и шеи [5], при различных опухолях у детей [10]. К сожалению, результаты большинства исследований имеют противоречивый характер и различаются в зависимости от типа опухоли. Клиническая и прогностическая значимость уровней sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных РЖ на данный момент еще окончательно не определена.

**Цель исследования** — изучение прогностической значимости sPD-1 и sPD-L1 у больных РЖ.

## Материалы и методы

Данная работа основана на ретроспективном исследовании растворимых форм рецептора программируемой гибели клеток sPD-1 и его лиганда sPD-L1 в плазме крови 100 больных РЖ в возрасте от 25 до 80 лет (57 мужчин, 43 женщины) в различных стадиях опухолевого процесса, проходивших обследование и лечение в Национальном медицинском исследовательском

центре онкологии им. Н.Н. Блохина и Тамбовском областном онкологическом клиническом диспансере в период с ноября 2016 г. по апрель 2019 г.

Критериями включения были гистологически верифицированный РЖ, выполнение хирургического или комбинированного лечения в период с 2016 г. по 2019 г. Критерии исключения: беременность и лактация, наличие тяжелых сопутствующих патологий.

Клинико-рентгенологический диагноз «рак желудка» у всех больных подтвержден данными морфологического исследования опухоли и регионарных лимфатических узлов согласно Международной гистологической классификации опухолей пищеварительной системы (ВОЗ, 2019).

Концентрацию sPD-L1 и sPD-1 определяли в плазме крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа “Human PD-L1 Platinum ELISA” и “Human PD-1 ELISA kit” (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) на 1 мл плазмы крови.

Статистический анализ проводили с помощью тематических пакетов STATISTICA и SPSS. Для сравнения показателей и анализа их взаимосвязей использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Анализ ОВ проводили по методу Каплана–Майера. Сравнение статистической значимости различий выполняли при использовании логарифмического рангового критерия. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость дополнительно выполняли многофакторный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Для всех статистических тестов значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

## Результаты

Отдаленные результаты лечения прослежены у 100 больных РЖ. Медиана наблюдения равнялась 49,9 мес, 41 пациент умер в сроки от 1,0 до 30,3 мес от начала лечения. При этом 3-летняя ОВ составила  $55,5 \pm 5,7$  %, 5-летняя —  $48,8 \pm 6,3$  %.

У всех больных выявлена аденокарцинома: у 9 — высокодифференцированная аденокарцинома, у 17 — умеренно-дифференцированная, у 50 — низкодифференцированная, у 21 — перстневидно-клеточная, в 2 наблюдениях выявлена недифференцированная аденокарцинома.

Опухоль поражала различные отделы желудка. Преобладали пациенты с локализацией опухоли в теле желудка — 47 (47 %), при этом данную локализацию опухоли чаще выявляли у пациентов мужского пола — 30 (63,8 %), чем женского — 17 (36,2 %). В прокси-

мальном отделе желудка опухоли выявлены с одинаковой частотой у мужчин — 11 (52,4 %) и женщин — 10 (47,6 %), как и в дистальном отделе: соответственно у 10 (55,6 %) и 8 (44,4 %). У 2 мужчин и 1 женщины опухоль локализовалась в кардиальном отделе желудка. У 11 больных (4 (36,4 %) мужчины и 7 (63,6 %) женщин) выявлено тотальное поражение органа опухолью.

Начальные Ia и Ib стадии опухоли обнаружены у 16 и 6 пациентов соответственно. С одинаковой частотой выявлены IIa и IIb стадии (по 8 наблюдений в каждой группе), IIIa, IIIb и IIIc стадии обнаружены соответственно у 10, 12 и 11 пациентов. У 29 % больных выявлена IV стадия заболевания. При этом следует отметить, что стадии IIIc и IV чаще обнаруживали у пациентов мужского пола (соответственно 8 (72,7 %) и 21 (72,4 %)), чем женского (соответственно 3 (27,3 %) и 8 (27,6 %)). Следует подчеркнуть, что у 62 обследованных больных опухоль желудка обнаружена в распространенных III и IV стадиях.

У 95 больных проведено хирургическое удаление опухоли. Комбинированное лечение применяли у пациентов с III и IV стадиями опухолевого процесса. Неoadъювантная полихимиотерапия проведена 5 больным РЖ по схеме DCF-1, FOLFOX-1, FLOT-3. Из них у 3 пациентов наблюдали частичный регресс опухоли, у 2 — стабилизацию опухолевого процесса. Адъювантную полихимиотерапию проводили 28 больным РЖ, из них у 24 по схеме XELOX, у 3 — FLOT FOLFOX, у 1 — DCF, капецитабин.

Провели анализ связи отдаленных результатов лечения больных РЖ в зависимости от концентрации исходных до лечения искусственно выбранных уровней sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови. Характеристика обследованных групп представлена в табл. 1.

Для изучения связи уровня рецептора sPD-1 в плазме крови с отдаленными результатами лечения больных РЖ разделили на 2 группы, ориентируясь на выбранные нами пороговые уровни маркера: в 1-й группе уровень sPD-1 составил  $< 8$  пг/мл, во 2-й группе —  $\geq 8,0$  пг/мл, в которых рассчитали показатели ОВ (рис. 1). Медиана выживаемости в 1-й группе пациентов составила 42 мес, а у пациентов 2-й группы не была достигнута. При этом не отметили достоверных различий в показателях ОВ между вышеуказанными группами больных с учетом концентрации sPD-1 ( $p = 0,59$ ).

Однако дополнительный анализ, проведенный в группе из 38 больных РЖ с I–II стадиями, показал, что уровень sPD-1  $\geq 8,0$  пг/мл в плазме крови был благоприятным прогностическим фактором ( $p = 0,0039$ ) (рис. 2), в то время как при более распространенных III–IV стадиях заболевания он не имел прогностической значимости (рис. 3).

Таким образом, уровень sPD-1 в плазме крови больных РЖ, обладает статистически значимой прогностической ценностью только при I–II стадиях заболевания.

Таблица 1. Характеристика групп больных раком желудка с учетом уровня медиан sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови

Table 1. Characteristics of groups of patients with gastric cancer, taking into account the level of medians sPD-1 and sPD-L1 in blood plasma

Показатель Indicator	sPD-1 <8,0 пг/мл sPD-1 <8.0 pg/ml	sPD-1 ≥8,0 пг/мл sPD-1 ≥8.0 pg/ml	sPD-L1 <35,0 пг/мл sPD-L1 <35.0 pg/ml	sPD-L1 ≥35,0 пг/мл sPD-L1 ≥35.0 pg/ml
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	17 (17)	40 (40)	32 (32)	25 (25)
женский female	11 (11)	32 (32)	29 (29)	14 (14)
Средний возраст, лет Average age, years	60,7	59,6	61,0	58,2
Стадия, n (%): Stage, n (%):				
I–II	9 (9)	29 (29)	31 (31)	7 (7)
III–IV	19 (19)	43 (43)	30 (30)	32 (32)
T:				
T1–T2	3 (3)	18 (18)	19 (19)	2 (2)
T3–T4	25 (25)	54 (54)	42 (42)	37 (37)
N:				
N0	13 (13)	35 (35)	35 (35)	13 (13)
N+	15 (15)	37 (37)	26 (26)	26 (26)
M:				
M0	23 (23)	53 (53)	48 (48)	28 (28)
M1	5 (5)	19 (19)	13 (13)	11 (11)
Локализация опухоли в желудке, n (%): Localization of the tumor in the stomach, n (%):				
тело body	14 (14)	33 (33)	25 (25)	22 (22)
дистальный отдел distal section	6 (6)	12 (12)	13 (13)	5 (5)
проксимальный отдел proximal section	4 (4)	17 (17)	14 (14)	7 (7)
кардиоэзофагеальный рак cardioesophageal cancer	1 (1)	2 (2)	2 (2)	1 (1)
тотальное поражение total defeat	3 (3)	8 (8)	7 (7)	4 (4)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Degree of tumor differentiation, n (%):				
G1	2 (2)	7 (7)	8 (8)	1 (1)
G2	4 (4)	13 (13)	11 (11)	6 (6)
G3	14 (14)	37 (37)	34 (34)	17 (17)
Перстневидно-клеточный рак желудка Signet ring cell cancer of the stomach	8 (8)	13 (13)	6 (6)	15 (15)
Недифференцированный Undifferentiated	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)

Для изучения связи концентраций sPD-L1 в плазме крови больных РЖ с отдаленными результатами лечения нами были созданы 2 группы на основании выбранных нами пороговых уровней маркера: группа с концентрацией маркера <35 пг/мл и группа с концентрацией ≥35 пг/мл (рис. 4).

В результате анализа полученных данных не было выявлено статистически значимой связи концентраций sPD-L1 в плазме крови больных РЖ с показателя-

ми ОВ ( $p = 0,35$ ). Однако следует отметить, что лучшие показатели ОВ пациентов отмечены при концентрациях маркера в плазме крови ≥35 пг/мл.

Возвращаясь к группам больных РЖ, включенных в анализ отдаленных результатов с учетом выбранных нами пороговых уровней sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови, следует отметить, что группы были неоднородны по ключевым клинико-морфологическим факторам и только средний возраст пациентов между

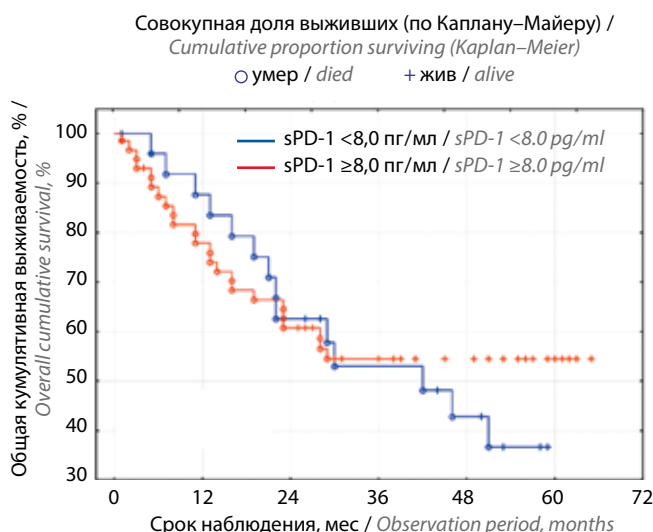


Рис. 1. Показатели выживаемости в общей группе больных раком желудка с учетом исходных уровней sPD-1 в плазме крови

Fig. 1. Survival rates in the overall group of gastric cancer patients based on baseline plasma sPD-1 levels

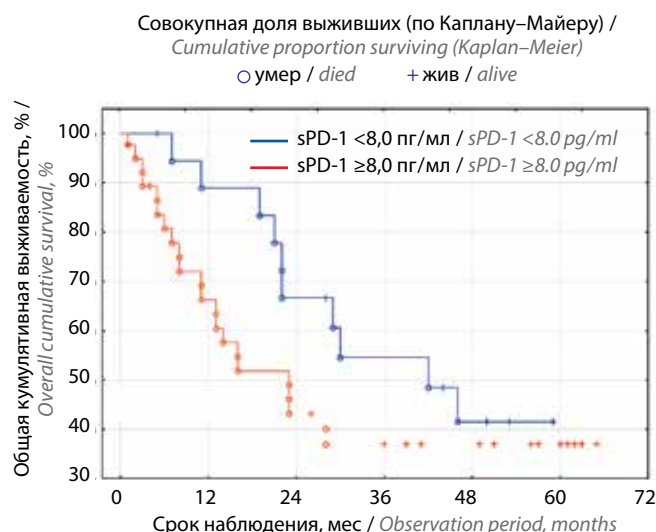


Рис. 3. Показатели общей выживаемости больных раком желудка III–IV стадий с учетом исходных уровней sPD-1 в плазме крови <8,0 и ≥8,0 нг/мл ( $p = 0,2$ )

Fig. 3. Overall survival rates of stage III–IV gastric cancer patients with regard to baseline plasma sPD-1 levels <8.0 and ≥8.0 pg/mL ( $p = 0.2$ )

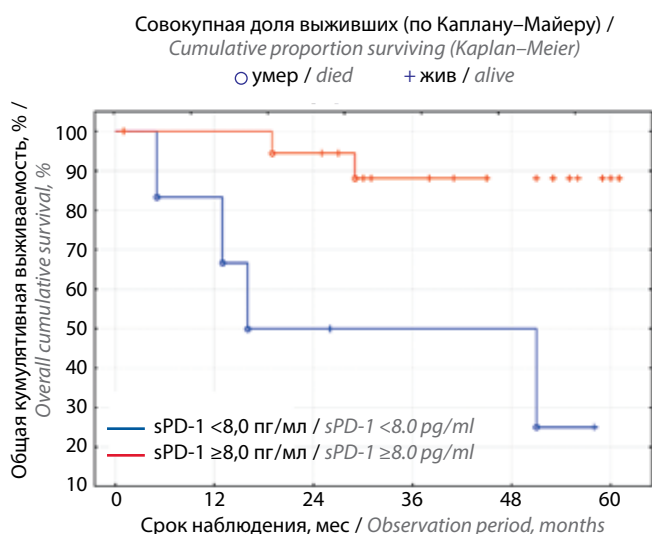


Рис. 2. Показатели общей выживаемости больных раком желудка I–II стадий с учетом исходных уровней sPD-1 в плазме крови <8,0 и ≥8,0 нг/мл ( $p = 0,0039$ )

Fig. 2. Overall survival rates of stage I–II gastric cancer patients according to baseline plasma sPD-1 levels <8.0 and ≥8.0 pg/mL ( $p = 0.0039$ )

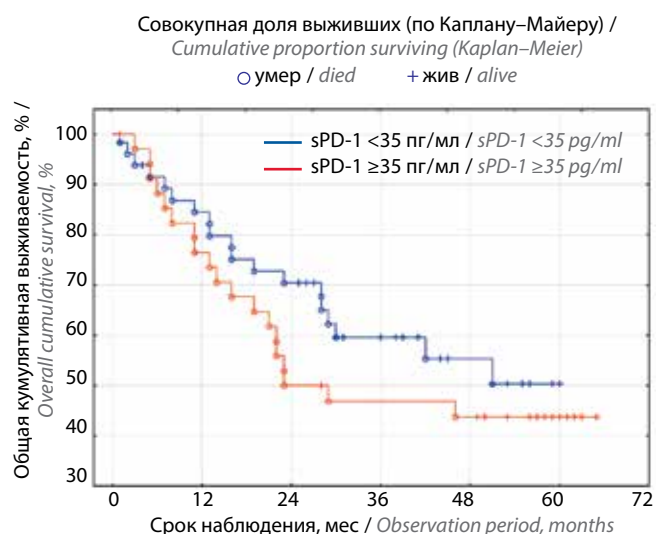


Рис. 4. Показатели общей выживаемости больных раком желудка с учетом исходных уровней лиганда sPD-L1 в плазме крови <35,0 и ≥35,0 нг/мл ( $p = 0,35$ )

Fig. 4. Overall survival rates of gastric cancer patients according to baseline plasma sPD-L1 ligand levels <35.0 and ≥35.0 pg/mL ( $p = 0.35$ )

группами не различался (см. табл. 1). Следует отметить, что окончательный анализ полученных нами данных необходимо сделать на большей выборке пациентов.

## Обсуждение

Одним из актуальных исследований, направленных на повышение эффективности терапии РЖ, считается возможность использования иммунотерапевтических препаратов, которые подавляют активность одного из сигнальных путей так называемой контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L, контролирующего

функциональную активность Т-клеток [10, 11]. Основными компонентами этого сигнального пути являются белок программируемой клеточной гибели PD-1 и два его лиганда PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются как в мембрансвязанной, так и в растворимой формах [12]. В последнее время растворимая форма данных белков привлекает большое внимание исследователей, поскольку их концентрации в плазме коррелируют с прогнозом развития опухоли и, в частности, с метастазированием опухолей различных типов [12]. Проводятся исследования возможности использования этих показателей в качестве маркеров



мониторинга заболевания и предикторов эффективности иммунотерапии [13].

В более ранней работе нами выявлены значимо низкие показатели концентрации sPD-1 в плазме крови больных РЖ по сравнению с контрольной группой здоровых доноров, для sPD-L1 такой закономерности не отметили. Кроме того, обнаружена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь уровня sPD-L1 в крови с индексами T и N системы TNM. Также было отмечено, что уровень sPD-L1 достоверно увеличен при низкодифференцированной аденокарциноме и перстневидно-клеточном раке по сравнению с высокодифференцированной аденокарциномой; при перстневидно-клеточном раке содержание этого маркера было выше, чем при умеренно-дифференцированной и недифференцированной аденокарциноме [3].

Настоящее исследование посвящено изучению прогностической значимости sPD-1 и sPD-L1 у больных РЖ с учетом их пороговых уровней. Проведенный анализ полученных данных показал, что содержание sPD-1 при пороговом уровне  $>8,0$  пг/мл может служить маркером благоприятного прогноза при I–II стадиях РЖ в отличие от III–IV стадий. Лиганд sPD-L1 не является значимым прогностическим фактором, однако при его пороговом уровне  $\geq 35$  пг/мл наблюдалась тенденция к ухудшению прогноза ОБ. Полученные данные согласуются с полученными ранее результатами [14]. Недавно опубликованные результаты исследований выявили неблагоприятную роль растворимой формы PD-L1, циркулирующей в сыворотке крови как свободно, так и в составе экзосом, у больных РЖ [15].

Данные литературы показывают статистически значимую ассоциацию между высоким уровнем sPD-L1

и низкой ОБ ( $p < 0,001$ ), а также меньшим временем до прогрессирования ( $p = 0,008$ ) у больных РЖ [16]. В работе Т. Kurosaki и соавт. проведено исследование растворимых форм PD-1 и PD-L1 у пациентов с метастатическим и местно-распространенным раком разных локализаций, в том числе и РЖ [17]. Авторы показали, что уровни растворимых форм sPD-L1 и sPD-1 до начала иммунотерапии не стоит использовать как прогностические маркеры ОБ и выживаемости до прогрессирования в качестве мономаркеров, в то время как комбинация низких значений sPD-1 и высоких уровней sPD-L1 связана с меньшим временем до прогрессирования и меньшей ОБ [18]. Таким образом, полученные нами данные согласуются с большинством исследований, свидетельствующих о том, что низкое содержание sPD-1 и высокий уровень sPD-L1 являются неблагоприятными прогностическими факторами при РЖ.

### Закключение

Проведенное исследование показало, что уровни sPD-1 и sPD-L1 изменяются при развитии РЖ и могут быть связаны с общим прогнозом заболевания у некоторых групп пациентов. Полученные результаты свидетельствуют том, что растворимая форма рецептора sPD-1, в отличие от его лиганда sPD-L1, может служить благоприятным фактором в оценке прогноза ОБ при пороговом уровне маркера  $\geq 8$  пг/мл в плазме крови больных РЖ. Дальнейшие исследования с включением большего числа наблюдений помогут выявить группы тех пациентов, для которых использование данного анализа будет иметь клиническую значимость.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. *Вопросы онкологии* 2018;64(5):578–90. Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2018;64(5):578–90. (In Russ.).
3. Герштейн Е.С., Огнерубов Н.А., Чанг В.Л. и др. Растворимые формы PD-1 и PD-L1 в плазме крови больных раком желудка и их связь с клиническими и морфологическими характеристиками заболевания. *Клиническая лабораторная диагностика* 2020;65(6):347–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/m69-2084-2020-65-6-347-352> Gerstein E.S., Ognerubov N.A., Chang V.L. et al. Soluble forms of PD-1 and PD-L1 in the blood plasma of patients with gastric cancer and their relationship to the clinical and morphological characteristics of the disease. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2020;65(6):347–52. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/m69-2084-2020-65-6-347-352>
4. Guo Y., Walsh A.M., Canavan M. et al. Immune checkpoint inhibitor PD-1 pathway is down-regulated in synovium at various stages of rheumatoid arthritis disease progression. *PLoS ONE* 2018;13(2):e0192704. DOI: 10.1371/journal.pone.0192704
5. Theodoraki M.N., Yerneni S.S., Hoffmann T.K. et al. Clinical significance of PD-L1+ exosomes in plasma of head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2018;24(4):896–905. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664
6. Герштейн Е.С., Уткин Д.О., Горячева И.О. и др. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в плазме крови больных новообразованиями яичников. *Альманах клинической медицины* 2018;46(7):690–8. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-690-698 Gerstein E.S., Utkin D.O., Goryacheva I.O. et al. Soluble forms of the PD-1 immune checkpoint receptor and its PD-L1 ligand in the blood plasma of patients with ovarian neoplasms. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2018;46(7):690–8. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-690-698
7. Ковалева О.В., Грачев А.Н., Макарова Э.И. и др. Прогностическая значимость sPD-1/sPD-L1 при раке почки в зависимости от фенотипа опухолевых и стромальных клеток. *Онкоурология* 2022;18(2):17–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-17-28

- Kovaleva O.V., Grachev A.N., Makarova E.I. et al. The prognostic significance of sPD-1/spd 1 in kidney cancer, depending on the phenotype of tumor and stromal cells. *Onkourologiya* = *Oncourology* 2022;18(2):17–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-17-28
8. Guo X., Wang J., Jin J. et al. High serum level of soluble programmed death ligand 1 is associated with a poor prognosis in Hodgkin lymphoma. *Transl Oncol* 2018;11(3):779–85. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.03.012
9. Kim H.J., Park S., Kim K.J., Seong J. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018;129(1):130–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.11.027
10. Kabir T.F., Chauhan A., Anthony L., Hildebrandt G.C. Immune checkpoint inhibitors in pediatric solid tumors: Status in 2018. *Ochsner J* 2018;18(4):370–6. DOI: 10.31486/toj.18.0055
11. Shigemori T., Toiyama Y., Okugawa Y. et al. Soluble PD-L1 expression in circulation as a predictive marker for recurrence and prognosis in gastric cancer: direct comparison of the clinical burden between tissue and serum PD-L1 expression. *Ann Surg Oncol* 2019;26(3):876–83. DOI: 10.1245/s10434-018-07112-x
12. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J. et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg* 2019;270(2):309–16. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002803
13. Niu M., Liu Y., Yi M. et al. Biological characteristics and clinical significance of soluble PD-1/PD-L1 and exosomal PD-L1 in cancer. *Front Immunol* 2022;13:827921. DOI: 10.3389/fimmu.2022.827921
14. Chmielewska I., Grenda A., Krawczyk P. et al. The influence of plasma sPD-L1 concentration on the effectiveness of immunotherapy in advanced NSCLC patients. *Cancer Immunol Immunother* 2023;72(12):4169–77. DOI: 10.1007/s00262-023-03552-x
15. Kovaleva O.V., Podlesnaya P.A., Chang V.L. et al. Comprehensive analysis of stromal and serum markers in gastric cancer. *Acta Naturae* 2022;14(4):75–83. DOI: 10.32607/actanaturae.11753.
16. Shin K., Kim J., Park S.J. et al. Prognostic value of soluble PD-L1 and exosomal PD-L1 in advanced gastric cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Sci Rep* 2023;13:6952. DOI: 10.1038/s41598-023-33128-9
17. Kurosaki T., Chamoto K., Suzuki S. et al. The combination of soluble forms of PD-1 and PD-L1 as a predictive marker of PD-1 blockade in patients with advanced cancers: a multicenter retrospective study. *Front Immunol* 2023;14:1325462. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1325462
18. Kawakami H., Sunakawa Y., Inoue E. et al. Soluble programmed cell death ligand 1 predicts prognosis for gastric cancer patients treated with nivolumab: blood-based biomarker analysis for the DELIVER trial. *Eur J Cancer* 2023;184:10–20. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.02.003.

**Вклад авторов**

В.Л. Чанг, О.В. Ковалева, А.Н. Грачев: написание статьи;  
Д.В. Рогожин: морфологическое исследование опухолей;  
Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский: научное редактирование статьи;  
И.С. Стилиди: редактирование и утверждение окончательного варианта статьи к печати.

**Authors' contributions**

V.L. Chang, O.V. Kovaleva, A.N. Grachev: writing an article;  
D.V. Rogozhin: morphological study of tumors;  
E.S. Gershtein, N.E. Kushlinskii: scientific editorial of the article;  
I.S. Stilidi: editing and approval of the final version of the article for publication.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.Л. Чанг / V.L. Chang: <https://orcid.org/0000-0003-4799-2687>  
О.В. Ковалева / O.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>  
А.Н. Грачев / A.N. Grachev: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>  
Д.В. Рогожин / D.V. Rogozhin: <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>  
Е.С. Герштейн / E.S. Gershtein: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>  
Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>  
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Compliance with patients' rights and bioethics rules.** The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

**Статья поступила:** 22.08.2024. **Принята к публикации:** 28.10.2024. **Опубликована онлайн:** 28.11.2024.  
**Article submitted:** 22.08.2024. **Accepted for publication:** 28.10.2024. **Published online:** 28.11.2024.