

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-115-122

УДК: 616.34-006.6:576.3:577.21

Для цитирования: *Вторушин С.В., Наумов С.С., Степанов И.В., Синянский Л.Е., Афанасьев С.Г.* Роль оценки PD-L1 в аспекте молекулярно-генетической классификации колоректального рака. Современное состояние проблемы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 115–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-115-122

For citation: *Vtorushin S.V., Naumov S.S., Stepanov I.V., Sinyansky L.E., Afanasyev S.G.* Role of PD-L1 assessment in the aspect of molecular-genetic classification of colorectal cancer. Current state of the problem. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 115–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-115-122

### РОЛЬ ОЦЕНКИ PD-L1 В АСПЕКТЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**С.В. Вторушин<sup>1,2</sup>, С.С. Наумов<sup>1</sup>, И.В. Степанов<sup>1,2</sup>, Л.Е. Синянский<sup>2</sup>,  
С.Г. Афанасьев<sup>2</sup>**

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: wtorushin@rambler.ru<sup>1</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский

медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5<sup>2</sup>

#### Аннотация

**Цель исследования** – проанализировать и обобщить сведения о перспективах использования и значении экспрессии PD-L1 при различных молекулярных подтипах колоректального рака. **Материал и методы.** Выполнен анализ современных литературных данных, опубликованных в ведущих рецензируемых журналах в российских и международных базах научного цитирования Medline, Cochrane Library, Elibrary, PubMed. Из 201 проанализированного источника 47 были использованы для подготовки настоящего обзора. **Результаты.** Описываются особенности молекулярно-генетической классификации колоректального рака, даются ключевые характеристики каждого из молекулярных субтипов карцином этой локализации. Значительное внимание уделено молекулярным механизмам анти- PD-1/PD-L1-терапии, обозначены основные проблемы, связанные со стандартизацией методов патоморфологической оценки экспрессии этого маркера и с трудностями ее интерпретации и учета при колоректальных карциномах. **Заключение.** Анализ литературы выявил ряд проблем, связанных с оценкой PD-L1 экспрессии при колоректальном раке, в частности отсутствие общепризнанных методик интерпретации результатов исследования и стандартизации методов патоморфологической диагностики злокачественных опухолей этой локализации. Необходимость дальнейших научных исследований в этих направлениях является очевидной и перспективной, поскольку позволит внедрить в широкую клиническую практику молекулярно-генетическую классификацию колоректальных карцином и персонализировать подход к терапии пациентов с этой патологией.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, иммунотерапия, молекулярно-генетическая классификация, экспрессия PD-1/PD-L1.

## ROLE OF PD-L1 ASSESSMENT IN THE ASPECT OF MOLECULAR-GENETIC CLASSIFICATION OF COLORECTAL CANCER. CURRENT STATE OF THE PROBLEM

S.V. Vtorushin<sup>1,2</sup>, S.S. Naumov<sup>1</sup>, I.V. Stepanov<sup>1,2</sup>, L.E. Sinyansky<sup>2</sup>, S.G. Afanasyev<sup>2</sup>

Siberian State University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia<sup>1</sup>  
2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia. E-mail: vtorushin@rambler.ru<sup>1</sup>  
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>2</sup>  
5, Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia<sup>2</sup>

### Abstract

**The purpose of the study** was to analyze and summarize data regarding a significance of PD-L1 expression in various molecular subtypes of colorectal cancer. **Material and Methods.** A systemic literature search was conducted in the electronic databases Medline, Cochrane Library, Elibrary, PubMed. Of identified and reviewed 201 full-text articles, we included data from 47 studies. **Results.** The literature review described the features of the molecular genetic classification of colorectal cancer and revealed the key characteristics of each of the molecular subtypes of this disease. Much attention was paid to the molecular mechanisms of anti-PD-1/PD-L1 therapy. The main problems associated with the standardization of methods for pathomorphological assessment of the expression of this marker and the difficulties of its interpretation in colorectal carcinomas were outlined. **Conclusion.** Analysis of the literature revealed problems associated with the assessment of PD-L1 expression in colorectal cancer, in particular, with the lack of generally accepted methods for interpreting research results and standardizing methods for pathomorphological diagnosis of malignant tumors of this localization. Further studies are needed for introducing the molecular genetic classification of colorectal carcinomas into a wide clinical practice and personalizing the approach to therapy of this disease.

**Key words:** colorectal cancer, immunotherapy, molecular genetic classification, PD-1/PD-L1 expression.

### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место в структуре всех онкологических заболеваний в мире. Ежегодно КРР диагностируется более чем у 1,5 млн человек, что составляет 11 % от всех впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗНО). У мужчин колоректальный рак выявляется в 23,6 случаях на 100 тыс. взрослого населения. У женщин данный показатель ниже и составляет 16,3 на 100 тыс. В структуре онкологической смертности КРР устойчиво занимает 2-е место, вызывая более 800 тыс. летальных исходов каждый год [1, 2]. В Российской Федерации рак толстой кишки также встречается достаточно часто, в среднем занимая 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности [3]. В настоящее время существуют разные методы лечения КРР, такие как химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия, радикальные операции, а также различные варианты комбинированного лечения. Химиотерапия является ведущим методом в лечении КРР и может быть применена как у пациентов с локальными формами заболевания, так и у больных с диссеминированными формами опухоли [4].

Патоморфологическое исследование операционного материала играет ключевую роль для

определения стадии заболевания и назначения соответствующих схем адьювантной химиотерапии. При отсутствии лимфогенных метастазов и первичной опухоли стадии Т3–4, а также при Т1–4 с признаками лимфогенной диссеминации в адьювантном режиме наиболее часто применяется комбинация XELOX и FOLFOX [5, 6]. Также в клинической практике применяется ряд других схем химиотерапии, в частности режимы AIO, CFP, IROX, Douillard, модифицированный FOLFOX-6, FOLFIRI, IFL [7]. Основными целями химиотерапии являются замедление темпов или полная остановка роста опухоли, предотвращение или минимизация риска возникновения метастазов. Однако существенной проблемой является то, что многие злокачественные опухоли со временем приобретают фармакологическую резистентность, что может приводить к снижению эффекта от проводимой терапии [8]. Изучение молекулярно-генетического профиля КРР открывает перспективы для разработки новых подходов к лечению, в том числе может позволить преодолеть проблему нечувствительности клеток опухоли к проводимой терапии.

В настоящее время широкое применение в клинической практике получил метод иммунотерапии ЗНО с применением ингибиторов контрольных

точек иммунного ответа (check-point inhibitors) [9]. Особого внимания заслуживает анти-PD-1/PD-L1-терапия, которая применяется для лечения таких злокачественных новообразований, как меланома кожи, карциномы головы и шеи, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря и почки, а в перспективе и колоректального рака [10]. Однако литературные данные о результатах применения иммунотерапии при КРР остаются противоречивыми. Одной из наиболее вероятных причин этого является молекулярная и генетическая неоднородность данной опухоли. Молекулярно-генетические особенности опухоли положены в основу современных классификаций карцином различных локализаций, в том числе и колоректального рака, для которого предложено выделять несколько молекулярных подтипов [10, 11].

### Молекулярно-генетическая классификация колоректального рака

Морфологическая и генетическая гетерогенность КРР, а также различные представления о путях ее возникновения и механизмах опухолевой прогрессии долгое время не позволяли создать единую классификацию молекулярных подтипов данной злокачественной опухоли. Разработка общепринятой классификации КРР представлялась крайне необходимой, в том числе и с клинической точки зрения, для наиболее четкого прогнозирования течения заболевания и назначения адекватного лечения. J. Guinney et al. [11] на основании изучения экспрессии ряда генов, а также ключевых биологических особенностей опухолей выделили 4 основных молекулярных подтипа КРР.

Первый молекулярный подтип – CMS1 (микросателлитно нестабильный иммунный) – составляет 14 % от всех колоректальных карцином, его отличительным признаком является присутствие ряда эпигенетических мутаций, а именно микросателлитной нестабильности (MSI), фенотипа CpG-островков гиперметилирования (CIMP), а также BRAFV600E мутации. Данные опухоли характеризуются выраженной воспалительной инфильтрацией, состоящей из CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и NK-клеток, и способностью к активации механизмов уклонения от иммунного ответа. Опухоли этого молекулярного подтипа отличаются неблагоприятным клиническим прогнозом, низкой выживаемостью, высокой частотой рецидивов [12, 13].

Опухоли, которые включены во второй молекулярный подтип – CMS2 (канонический или классический), – являются микросателлитно стабильными, однако имеют большую долю молекул ДНК с измененной структурой генома в виде удвоенной последовательности нуклеотидов. У новообразований данной группы встречаются повреждения в гене – опухолевом супрессоре APC

(*Adenomatous polyposis coli*), инициирующие мутацию KRAS и потерю TP53, что впоследствии приводит к активации сигнального пути WNT/MYC, ассоциированного с клеточной миграцией и опухолевым ростом [14]. Классический молекулярный подтип характеризуется избыточной активацией эпителиального фактора роста, следствием чего является высокая EGFR-экспрессия в клетках этих опухолей и гиперэкспрессия его лигандов: амфи- и эпирегулина. Опухоли данного подтипа встречаются в 37 % случаев, клинический прогноз их течения более благоприятный [11–13].

Третий молекулярный подтип – CMS3 (метаболический), к нему относят опухоли с нарушением метаболической регуляции, в частности с ускоренным гликолизом и липогенезом. Эти процессы являются следствием генетических и эпигенетических мутаций, включающих микросателлитную нестабильность и фенотип CpG-островков гиперметилирования. В опухолях данного типа мутации, как правило, определяются в KRAS, PIK3CA, IGBP3 генах, что, в свою очередь, также приводит к нарушению регуляции WNT/MYC сигнального пути, но данный механизм не претерпевает столь значительных изменений по сравнению с таковыми в опухолях классического подтипа. Опухоли метаболического подтипа составляют 13 % от общего числа колоректальных карцином [12].

Четвертый подтип – CMS4 – характеризуется большим числом соматических мутаций и называется мезенхимальным. Такое название он получил в связи с гиперэкспрессией в клетках трансформирующего фактора роста опухоли-β (TGF-β), который способен воздействовать на внеклеточный матрикс и комплемент-опосредованные воспалительные реакции, способствуя активации механизмов эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), сопровождающихся инфильтрацией стромы и достаточно интенсивным неоангиогенезом [12, 15, 16]. Несмотря на некоторое сходство подтипов CMS2 и CMS4, последний имеет ряд клинических и генетических отличий и встречается в 23 % случаев. Карциномы мезенхимального подтипа являются более агрессивными, а также в большинстве случаев устойчивы к химиотерапии, что связано прежде всего со способностью клеток опухоли к эпителиально-мезенхимальной трансформации. В связи с этим КРР, относящиеся к CMS4 подтипу, характеризуются низкой общей выживаемостью [11, 12]. Также имеются данные, что около 13 % колоректальных карцином представляют собой так называемую смешанную группу, но при этом не являются независимым отдельным пятым подтипом. Предположительно эти опухоли имеют переходный и смешанный фенотип, а также обладают выраженной внутриопухолевой гетерогенностью [10].

### Молекулярные механизмы анти-PD-1/PD-L1-терапии колоректального рака

В последние годы активно изучаются процессы взаимодействия между иммунной системой организма и клетками злокачественных опухолей, а также опухолевым микроокружением. Полученные результаты привели к внедрению в клиническую практику иммунотерапии, которая основана на ингибировании контрольных точек иммунного ответа [9]. Особого внимания заслуживает анти-PD-1/PD-L1-терапия. Ключевыми супрессорами цитотоксического иммунного ответа являются рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и два его лиганда (PD-L1 и PD-L2). При этом PD-1 представляет собой иммуноингибирующий рецептор, который экспрессируется на иммунокомпетентных клетках, к которым относятся эффекторных В- и Т-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки), а также моноциты [17, 18]. PD-1-молекула в своей активной форме индуцирует сигналы, которые снижают активность Т-лимфоцитов [17]. Лиганд программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) продуцируется покоящимися интактными Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками, макрофагами и некоторыми другими клетками, включая клетки эндотелия сосудов, а также клетки островков Лангерганса поджелудочной железы. Данный белок является главной иммунорегуляторной молекулой, которая при взаимодействии с PD-1-рецептором приводит к его активации, вследствие чего происходит угнетение цитотоксического CD8<sup>+</sup> опосредованного иммунного ответа [19, 20]. Считается, что этот механизм в норме способствует защите организма от аутоиммунных реакций и направлен на ограничение активности Т-клеток во время воспаления [21].

Однако было установлено, что PD-L1 может продуцироваться в том числе и опухолевыми клетками, что в дальнейшем приводит к активации механизма связи с PD-1-рецептором, супрессии Т-лимфоцитов и в результате к угнетению противоопухолевого иммунного ответа. В литературе описаны 2 механизма экспрессии PD-L1 на мембранах опухолевых клеток: конститутивный и индуцированный [22]. При конститутивном механизме PD-L1-экспрессия реализуется вследствие активации ряда онкогенных транскрипционных факторов. В частности, установлено, что протоонкоген *MYC*, связываясь с промоторной областью PD-L1, регулирует его экспрессию [23]. Мутация *KRAS* в ряде случаев также приводит к гиперэкспрессии PD-L1, осуществляя контроль по р-ERK сигнальному пути [24]. При инактивации протоонкогенов наблюдается значительное снижение PD-L1-экспрессии. Индуцированный механизм экспрессии PD-L1 возникает в период развития воспалительных реакций и ассоциирован с миграцией в очаг воспаления Т-лимфоцитов с последующим образованием ци-

токинов, в частности ряда интерлейкинов (IL-2, IL-27, IL-4, IL-10), фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , которые и активируют экспрессию PD-L1 [25, 26]. При взаимодействии с PD-L1 либо с PD-L2 происходит угнетение активности киназ, участвующих в активации Т-лимфоцитов через SHP250-фосфатазу, что влечет включение апоптоза Т-клеток [27]. Ряд исследователей предполагают наличие дополнительных сигнальных путей, используемых опухолевыми клетками для угнетения Т-лимфоцитов, однако в современной литературе нет достоверного подтверждения этого [21, 28, 29]. Описанные механизмы являются ключевыми в реализации этапов канцерогенеза опухолей с положительной PD-L1-экспрессией, которая возникает в том числе вследствие активации мутантного гена *MYC* [22, 30, 31].

Повышенная экспрессия PD-L1 была обнаружена при меланоме, раке пищевода и желудка, гепатоцеллюлярном раке, уротелиальной карциноме, а также при лимфомах. При этом PD-L1 позитивные опухоли часто характеризовались неблагоприятным течением и низкой медианой выживаемости [32–34]. В настоящее время для некоторых из них доказана клиническая эффективность анти-PD-1/PD-L1-терапии. Несмотря на отсутствие точной интерпретации механизма блокирования PD-1/PD-L1, считается, что эффективность данного метода лечения обусловлена непосредственной активацией цитотоксических Т-клеточных иммунных механизмов, направленных на прямое уничтожение опухолевых клеток. Существуют версии, что ингибирование PD-1/PD-L1 может приводить к восстановлению противоопухолевой функции Т-клеток, что в дальнейшем будет способствовать регрессии опухоли под непосредственным воздействием противоопухолевого иммунного ответа организма [29, 34].

### Проблемы оценки и стандартизации PD-1/PD-L1 исследований при колоректальном раке

Иммуногистохимическая (ИГХ) оценка экспрессии PD-1/PD-L1 применяется при меланоме, уротелиальной карциноме, раке почки, немелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы, лимфоме Ходжкина и других злокачественных новообразованиях [35]. Золотым стандартом диагностики является оценка PD-L1-экспрессии при немелкоклеточном раке легкого, а PD/PD-L1-блокаторы применяются в качестве терапии первой и второй линий у больных с данной патологией [36].

Даже учитывая тот факт, что экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками при КРР является доказанной, на данный момент ее иммуногистохимическая оценка в рутинной диагностике не применяется. Причиной этому является отсутствие стандартизированной методики патоморфологической оценки



PD-L1-экспрессии у больных КРР. Стандартная методика подразумевает применение определенного клона антител для проведения ИГХ-исследования и дальнейшую оценку процентного показателя позитивного мембранного окрашивания в опухолевых клетках. В большинстве случаев при колоректальном раке для оценки экспрессии PD-L1 применяются антитела VENTANA PD-L1 (клон SP263), а также DAKO (клон 28-8). Указанные антитела, а также используемая методика оценки PD-L1 рекомендованы для немелкоклеточного рака легких [37]. В ряде исследований для оценки экспрессии PD-L1 при колоректальном раке применяют антитело Cell Signaling Technology's PD-L1 (клон E1L3N). Однако применение данного антитела не регламентировано четким количеством иммунопозитивных клеток, при котором экспрессия может быть оценена как положительная, в связи с этим ряд исследователей предлагают регистрировать положительную экспрессию при мембранном окрашивании не менее 1 %, а другие авторы – не менее 5 % опухолевых клеток [38].

Разработка единой унифицированной методики подсчета процента иммуноположительных клеток крайне важна для стандартизации оценки PD-L1-экспрессии. Примером такой методики может служить схема оценки PD-L1-экспрессии при плоскоклеточном раке легкого [39]. Следует отметить, что применение различных клонов антител даже в пределах одной выборки исследуемых образцов может приводить к регистрации различного количества клеток с позитивной или негативной PD-L1-экспрессией, несмотря на использование общепринятых методик оценки [40].

Анализ публикаций по данной теме показал, что при проведении исследований экспрессии PD-L1 при КРР не все авторы формировали группы опухолей в зависимости от их молекулярных субтипов, а также проводили оценку экспрессии белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, которые вызывают микросателлитную нестабильность и, наиболее вероятно, могут являться причиной гиперэкспрессии PD-L1 в опухоли. Такая разнородность методик оценки привела к тому, что опубликованные результаты в отношении показателей PD-L1-экспрессии при КРР оказались достаточно противоречивыми, что затрудняет проведение достоверного сравнительного анализа.

Считается, что для объективизации прогноза течения заболевания и определения показаний для назначения иммунотерапии, помимо оценки PD-L1-экспрессии опухолевыми клетками, необходимо также проводить исследование мутационной нагрузки, микросателлитной нестабильности и микроокружения опухоли [41]. Под оценкой опухолевого микроокружения подразумевается определение наличия и количества CD8<sup>+</sup> опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ). Было установлено, что высокая PD-L1-экспрессия в соче-

тании с наличием CD8<sup>+</sup> опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов является благоприятным прогностическим фактором [42]. Предпринимаются попытки создать классификацию КРР, основанную на показателях PD-L1-экспрессии, мутационной нагрузки, микросателлитной нестабильности и характеристиках опухолевого микроокружения. Разработка подобной классификации является крайне сложным процессом, поскольку колоректальная карцинома представляет собой достаточно гетерогенную опухоль, в которой реализуются сложные механизмы иммунорегуляции, кроме того, определенные сложности возникают из-за отсутствия единого метода оценки PD-L1-экспрессии. Учитывая тот факт, что пока нет четкого диагностического стандарта для оценки PD-1/PD-L1-экспрессии при колоректальной карциноме, иммунотерапия КРР назначается на основе иммуногистохимического исследования белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS в случаях определения высокого уровня микросателлитной нестабильности при диссеминированных опухолях [43].

### Заключение

Несмотря на успешное применение анти-PD-1/PD-L1-терапии в лечении ряда злокачественных новообразований, данный метод пока не получил широкого применения при колоректальной карциноме. Ряд исследований показали неэффективность анти-PD-1/PD-L1-терапии для лечения КРР [44]. Однако D. T. Le et al., разделив опухоли на две группы: с дефицитом в системе MMR (репарации неспаренных оснований ДНК) и с отсутствием дефицита MMR, получили положительный результат при иммунотерапии пембролизумабом у 40 % пациентов из первой группы, во второй группе эффект от терапии не был получен [45]. В настоящее время иммунотерапия пембролизумабом рекомендована для лечения местнораспространенного и метастатического колоректального рака с MSI/dMMR [46]. Ограниченность использования анти-PD-1/PD-L1-терапии у больных КРР, вероятно, связана с внутриопухолевой гетерогенностью и с отсутствием общепринятой стандартизированной методики оценки PD-L1-экспрессии, кроме того, определенные сложности возникают в связи с тем, что механизм регуляции PD-1/PD-L1-экспрессии до конца не изучен [47].

Тем не менее положительные результаты применения анти-PD-1/PD-L1-терапии свидетельствуют о значительных достижениях в изучении морфологической и генетической природы колоректального рака. Дальнейшее исследование молекулярно-генетических особенностей КРР и механизмов регуляции внутриопухолевого иммунного ответа позволят создать унифицированную методику оценки PD-1/PD-L1-экспрессии и расширить показания для применения анти-PD-1/PD-L1-терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [cited 05 October 2018]. URL: <https://gco.iarc.fr/today/>.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
4. Meyerhardt J., Saunders M., Skarin A.T. Colorectal Cancer. Dana-Farber Cancer Institute Handbook Series; 2007. 160 p.
5. Bartoş A., Bartoş D., Szabo B., Breazu C., Opincariu I., Mironiuc A., Iancu C. Recent achievements in colorectal cancer diagnostic and therapy by the use of nanoparticles. *Drug Metab Rev*. 2016; 48(1): 27–46. doi: 10.3109/03602532.2015.1130052.
6. Федянин М.Ю., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Мамедли З.З., Подлужный Д.В., Проценко С.А., Рыбаков Е.Г., Рыков И.В., Самсонов Д.В., Сидоров Д.В., Трякин А.А., Цуканов А.С., Черных М.В., Шельгин Ю.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2019; 3s2(9): 365–410. [Fedyanin M.Yu., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., Gordeev S.S., Karachun A.M., Kozlov N.A., Mamedli Z.Z., Podluzhnyi D.V., Protsenko S.A., Rybakov E.G., Rykov I.V., Samsonov D.V., Sidorov D.V., Tryakin A.A., Tsukanov A.S., Chernykh M.V., Shelygin Yu.A. Practical recommendations for the drug treatment of rectal cancer. Malignant Tumors: Practical Recommendations of RUSSCO. 2019; 3s2(9): 365–410. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-365-410.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer V.4.2020. National Comprehensive Cancer Network; 2020. 188 p.
8. Dossset M., Vargas T.R., Lagrange A., Boidot R., Végran F., Roussey A., Chalmin F., Dondaine L., Paul C., Lauret Marie-Joseph E., Martin F., Ryffel B., Borg C., Adotévi O., Ghiringhelli F., Apetoh L. PD-1/PD-L1 pathway: an adaptive immune resistance mechanism to immunogenic chemotherapy in colorectal cancer. *Oncoimmunology*. 2018 Mar 15; 7(6): e1433981. doi: 10.1080/2162402X.2018.1433981.
9. Kim J.H., Park H.E., Cho N.Y., Lee H.S., Kang G.H. Characterisation of PD-L1-positive subsets of microsatellite-unstable colorectal cancers. *Br J Cancer*. 2016 Aug 9; 115(4): 490–6. doi: 10.1038/bjc.2016.211.
10. Kalyan A., Kircher S., Shah H., Mulcahy M., Benson A. Updates on immunotherapy for colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2018 Feb; 9(1): 160–169. doi: 10.21037/jgo.2018.01.17.
11. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., de Reyniès A., Schlicker A., Soneson C., Marisa L., Roepman P., Nyamundanda G., Angelino P., Bot B.M., Morris J.S., Simon I.M., Gerster S., Fessler E., De Sousa E., Melo F., Missiaglia E., Ramay H., Barras D., Homicsko K., Maru D., Manyam G. C., Broom B., Boige V., Perez-Villamil B., Laderas T., Salazar R., Gray J.W., Hanahan D., Tabernero J., Bernards R., Friend S.H., Laurent-Puig P., Medema J.P., Sadanandam A., Wessels L., Delorenzi M., Kopetz S., Vermeulen L., Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov; 21(11): 1350–6. doi: 10.1038/nm.3967.
12. Singh M.P., Rai S., Pandey A., Singh N.K., Srivastava S. Molecular subtypes of colorectal cancer: an emerging therapeutic opportunity for personalized medicine. *Genes Diseases*. 2019; 1–14. doi: 10.1016/j.gendis.2019.10.013.
13. Dienstmann R., Vermeulen L., Guinney J., Kopetz S., Tejpar S., Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(4): 268. doi: 10.1038/nrc.2017.24.
14. Hao Y.H., Lafita-Navarro M.C., Zacharias L., Borenstein-Auerbach N., Kim M., Barnes S., Kim J., Shay J., DeBerardinis R.J., Conacci-Sorrell M. Induction of LEF1 by MYC activates the WNT pathway and maintains cell proliferation. *Cell Commun Signal*. 2019 Oct; 17(1): 129. doi: 10.1186/s12964-019-0444-1.
15. Isella C., Terrasi A., Bellomo S.E., Petti C., Galatola G., Muratore A., Mellano A., Senetta R., Cassenti A., Sonetto C., Inghirami G., Trusolino L., Fekete Z., De Ridder M., Cassoni P., Storme G., Bertotti A., Medico E. Stromal contribution to the colorectal cancer transcriptome. *Nat Genet*. 2015 Apr; 47(4): 312–9. doi: 10.1038/ng.3224.
16. Dunne P.D., McArt D.G., Bradley C.A., O'Reilly P.G., Barrett H.L., Cummins R., O'Grady T., Arthur K., Loughrey M.B., Allen W.L., McDade S.S., Waugh D.J., Hamilton P.W., Longley D.B., Kay E.W., Johnston P.G., Lawler M., Salto-Tellez M., Van Schaeybroeck S. Challenging the Cancer Molecular Stratification Dogma: Intratumoral Heterogeneity Undermines Consensus Molecular Subtypes and Potential Diagnostic Value in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(16): 4095–104. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0032.
17. Francisco L.M., Sage P.T., Sharpe A.H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010; 236: 219–42. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
18. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008; 26: 677–704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
19. Greenwald R.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*. 2005; 23: 515–48. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611.
20. Okazaki T., Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol*. 2006 Apr; 27(4): 195–201. doi: 10.1016/j.it.2006.02.001.
21. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22; 12(4): 252–64. doi: 10.1038/nrc3239.
22. Ju X., Zhang H., Zhou Z., Wang Q. Regulation of PD-L1 expression in cancer and clinical implications in immunotherapy. *Am J Cancer Res*. 2020; 10(1): 1–11.
23. Casey S.C., Tong L., Li Y., Do R., Walz S., Fitzgerald K.N., Gow A.M., Baylot V., Gütgemann I., Eilers M., Felscher D.W. MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1. *Science*. 2016 Apr 8; 352(6282): 227–31. doi: 10.1126/science.aac9935.
24. Chen N., Fang W., Lin Z., Peng P., Wang J., Zhan J., Hong S., Huang J., Liu L., Sheng J., Zhou T., Chen Y., Zhang H., Zhang L. KRAS mutation-induced upregulation of PD-L1 mediates immune escape in human lung adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 Sep; 66(9): 1175–87. doi: 10.1007/s00262-017-2005-z.
25. Sun C., Mezzadra R., Schumacher T.N. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*. 2018 Mar 20; 48(3): 434–452. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.
26. Shi Y. Regulatory mechanisms of PD-L1 expression in cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2018; 67(10): 1481–89. doi: 10.1007/s00262-018-2226-9.
27. Mino-Kenudson M. Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression by immunohistochemistry: could it be predictive and/or prognostic in non-small cell lung cancer? *Cancer Biol Med*. 2016 Jun; 13(2): 157–70. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0009.
28. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000 Oct 2; 192(7): 1027–34. doi: 10.1084/jem.192.7.1027.
29. Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R., Xu H., Pan X., Kim J.H., Chen L., Pardoll D.M., Topalian S.L., Anders R.A. Association of PD-1, PD-L1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res*. 2014 Oct 1; 20(19): 5064–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3271.
30. Rooney M.S., Shukla S.A., Wu C.J., Getz G., Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell*. 2015 Jan 15; 160(1–2): 48–61. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.033.
31. Droezer R.A., Hirt C., Viehl C.T., Frey D.M., Nebiker C., Huber X., Zlobec I., Eppenberger-Castori S., Tzankov A., Rosso R., Zuber M., Muraro M.G., Amicarella F., Cremonesi E., Heberer M., Iezzi G., Lugli A., Terracciano L., Sconocchia G., Oertli D., Spagnoli G.C., Tornillo L. Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Jun; 49(9): 2233–42. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.015.
32. Hino R., Kabashima K., Kato Y., Yagi H., Nakamura M., Honjo T., Okazaki T., Tokura Y. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer*. 2010; 116(7): 1757–66. doi: 10.1002/encr.24899.
33. Wu P., Wu D., Li L., Chai Y., Huang J. PD-L1 and Survival in Solid Tumors: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 26; 10(6): e0131403. doi: 10.1371/journal.pone.0131403.
34. Chen B.J., Chapuy B., Ouyang J., Sun H.H., Roemer M.G., Xu M.L., Yu H., Fletcher C.D., Freeman G.J., Shipp M.A., Rodig S.J. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 1; 19(13): 3462–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0855.
35. Wu Y., Chen W., Xu Z.P., Gu W. PD-L1 Distribution and Perspective for Cancer Immunotherapy-Blockade, Knockdown, or Inhibition. *Front Immunol*. 2019 Aug 27; 10: 2022. doi: 10.3389/fimmu.2019.02022.
36. Savic S., Berezowska S., Eppenberger-Castori S., Cathomas G., Diebold J., Fleischmann A., Jochum W., Komminoth P., McKee T., Letovanec I., Jasarevic Z., Rössle M., Singer G., von Gunten M., Zetl A., Zweifel R., Soltermann A., Bubendorf L. PD-L1 testing of non-small

cell lung cancer using different antibodies and platforms: a Swiss cross-validation study. *Virchows Arch.* 2019 Jul; 475(1): 67–76. doi: 10.1007/s00428-019-02582-0.

37. Büttner R., Gosney J.R., Skov B.G., Adam J., Motoi N., Bloom K.J., Diel M., Longshore J.W., López-Ríos F., Penault-Llorca F., Viale G., Wotherspoon A.C., Kerr K.M., Tsao M.S. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 1; 35(34): 3867–3876. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7642.

38. Valentini A.M., Di Pinto F., Cariola F., Guerra V., Giannelli G., Caruso M.L., Pirrelli M. PD-L1 expression in colorectal cancer defines three subsets of tumor immune microenvironments. *Oncotarget.* 2018 Jan 12; 9(9): 8584–8596. doi: 10.18632/oncotarget.24196.

39. Scheel A.H., Diel M., Heukamp L.C., Jöhrens K., Kirchner T., Reu S., Rüschoff J., Schildhaus H.U., Schirmacher P., Tiemann M., Warth A., Weichert W., Fischer R.N., Wolf J., Buettner R. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2016 Oct; 29(10): 1165–72. doi: 10.1038/modpathol.2016.117.

40. Shiraliyeva N., Friedrichs J., Buettner R., Friedrichs N. PD-L1 expression in HNPCC-associated colorectal cancer. *Pathol Res Pract.* 2017 Dec; 213(12): 1552–1555. doi: 10.1016/j.prp.2017.09.012.

41. Noh B.J., Kwak J.Y., Eom D.W. Immune classification for the PD-L1 expression and tumour-infiltrating lymphocytes in colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2020 Jan 28; 20(1): 58. doi: 10.1186/s12885-020-6553-9.

42. Huang C.Y., Chiang S.F., Ke T.W., Chen T.W., You Y.S., Chen W.T., Chao K.S.C. Clinical significance of programmed death 1 ligand-1 (CD274/PD-L1) and intra-tumoral CD8+ T-cell infiltration in stage II-III colorectal cancer. *Sci Rep.* 2018 Oct 23; 8(1): 15658. doi: 10.1038/s41598-018-33927-5.

42. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., Miller R., Riaz N., Douillard J.Y., Andre F., Scarpa A. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1; 30(8): 1232–1243. doi: 10.1093/annonc/mdz116.

43. Bupathi M., Wu C. Biomarkers for immune therapy in colorectal cancer: mismatch-repair deficiency and others. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Oct; 7(5): 713–720. doi: 10.21037/jgo.2016.07.03.

44. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25; 372(26): 2509–20. doi: 10.1056/NEJMoal500596.

45. Lau D.K., Burge M., Roy A., Chau I., Haller D.G., Shapiro J.D., Peeters M., Pavlakis N., Karapetis C.S., Tebbutt N.C., Segelov E., Price T.J. Update on optimal treatment for metastatic colorectal cancer from the AG-ITG expert meeting: ESMO congress 2019. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Apr; 20(4): 251–270. doi: 10.1080/14737140.2020.1744439.

46. Yaghoubi N., Soltani A., Ghazvini K., Hassanian S.M., Hashemy S.I. PD-1/ PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2019 Feb; 110: 312–318. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.105.

Поступила/Received 28.08.2020  
Принята в печать/Accepted 06.11.2020

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Вторушин Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия); руководитель отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

**Наумов Сергей Сергеевич**, учебный ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5305-3001. Author ID (Scopus): 57200553050. ORCID: 0000-0003-3868-2310.

**Степанов Иван Вадимович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5930-3160. Researcher ID (WOS): C-8572-2012. Author ID (Scopus): 55933290800. ORCID: 0000-0002-8543-6027.

**Синянский Лев Евгеньевич**, аспирант, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8190-9178. Researcher ID (WOS): AAY-9513-2020 (WOS). ORCID: 0000-0003-0370-5201.

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Author ID (Scopus): 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Вторушин Сергей Владимирович**: разработка концепции, дизайна и структуры, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Наумов Сергей Сергеевич**: сбор и обработка материала, работа с базами данных, оформление рукописи.

**Степанов Иван Вадимович**: участие в разработке концепции и дизайна, оформление рукописи.

**Синянский Лев Евгеньевич**: сбор и обработка материала, работа с базами данных.

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**: разработка концепции и дизайна, редактирование окончательного варианта статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

#### Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## ABOUT THE AUTHORS

**Sergey V. Vtorushin**, MD, DSc, Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia); Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

**Sergey S. Naumov**, Education Assistant, Resident at the Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus) 57200553050. ORCID: 0000-0003-3868-2310.

**Ivan V. Stepanov**, MD, PhD, Associate Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-8572-2012. Author ID (Scopus): 55933290800. ORCID: 0000-0002-8543-6027.

**Lev. E. Sinyanskii**, MD, Postgraduate, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAY-9513-2020. ORCID: 0000-0003-0370-5201.

**Sergey G. Afanasyev**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus) 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Sergey V. Vtorushin**: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript.

**Sergey S. Naumov**: data collection and analysis, literature search, writing of the manuscript.

**Ivan V. Stepanov**: study conception and design, writing of the manuscript.

**Lev. E. Sinyanskii**: data collection and analysis, literature search.

**Sergey G. Afanasyev**: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*