

Прогностическая значимость экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели PD-L1 в хордомимах

О.В. Ковалева¹, И.В. Булычева¹, А.Н. Грачев¹, Н.С. Бабкин¹, Э.Р. Мусаев², Н.Е. Кушлинский¹

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы, Красногорск, Россия

Введение. Хордомы – редкие злокачественные новообразования, характеризующиеся высокой частотой рецидивов и ограниченными способами лечения. Инвазия в жизненно важные структуры нервной системы усложняет их терапию и повышает показатели смертности. Поиск новых методов лекарственной терапии данного типа опухолей является актуальной проблемой. Цель исследования – изучение экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах в ткани хордомы и ее ассоциация с клинико-морфологическими характеристиками опухолей.

Материалы и методы. Иммуногистохимическим методом проведен анализ экспрессии PD-L1 в 30 первичных хордомимах. Для определения статистически значимых различий в независимых группах использовали критерии χ^2 и Краскела–Уоллиса. Анализ выживаемости проводили путем построения кривых выживаемости по методу Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий выполняли при помощи логарифмического рангового критерия. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Экспрессия PD-L1 обнаружена в опухолевых клетках в 43% образцов, а также в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах в 80% образцов. Показано, что экспрессия PD-L1 практически не ассоциирована с клиническими характеристиками заболевания. Тем не менее экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках во всех образцах положительно коррелирует с содержанием данного маркера в лимфоцитах ($r=0,409$, $p=0,028$). Показано, что различные гистологические варианты хордомы отличаются по содержанию PD-L1 как в опухолевых клетках, так и в лимфоцитах. Экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках не является прогностическим фактором заболевания, в то время как экспрессия данного белка в лимфоцитах имеет тенденцию к благоприятному прогнозу ($HR=0,1429$; $p=0,0570$).

Заключение. На основании проведенного исследования в дедифференцированной хордоме обнаружен наименьший уровень экспрессии PD-L1 как в клетках опухоли, так и в лимфоцитах. Экспрессия PD-L1 в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах связана с благоприятным прогнозом хордомы и указывает на перспективы использования ингибиторов контрольных точек иммунитета в терапии.

Ключевые слова: хордома, PD-L1, лимфоциты, прогноз, выживаемость

Для корреспонденции: Ольга Владимировна Ковалева. E-mail: ovkovaleva@gmail.com

Для цитирования: Ковалева О.В., Булычева И.В., Грачев А.Н., Бабкин Н.С., Мусаев Э.Р., Кушлинский Н.Е. Прогностическая значимость экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели PD-L1 в хордомимах. Клини. эксп. морфология. 2021;10(S4):61–67. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.61-67.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.07.2021. Получена после рецензирования 23.08.2021. Принята в печать 22.09.2021.

Prognostic significance of programmed cell death receptor ligand PD-L1 expression in chordoma

O.V. Kovaleva¹, I.V. Boulytcheva¹, A.N. Gratchev¹, N.S. Babkin¹, E.R. Musaev², N.E. Kushlinskiy¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department, Krasnogorsk, Russia

Introduction. Chordomas are rare malignant neoplasms that are highly recurrent and with limited treatment options. Invasion of the vital structures of the nervous system complicates their treatment. The search for new methods of drug therapy for chordomas is an urgent problem. The aim of the research was to study PD-L1 expression in tumor cells and tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in chordoma samples and its interrelation with tumor characteristics and prognosis.

Materials and methods. We analyzed PD-L1 expression in 30 primary chordomas using immunohistochemistry and differences in independent groups using Chi-square and Kruskal–Wallis tests. Survival analysis was performed by constructing Kaplan–Meier survival curves. We compared the significance of differences with the logarithmic rank test. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. PD-L1 expression was detected in tumor cells in 43% of samples and in TILs in 80%. PD-L1 expression in tumor cells and TILs was not associated with the clinical features of the disease. However, PD-L1 expression in tumor cells in all samples correlates positively with the content of this marker in TILs ($r = 0.409$, $p = 0.028$). Different histological variants of chordomas were shown to differ in the content of PD-L1 in both tumor cells and TILs. PD-L1 expression in tumor cells is not a predictor of the disease, while its expression in TILs tends to be a marker of a favorable prognosis ($HR = 0.1429$; $p = 0.0570$).

Conclusion. We found the lowest level of PD-L1 expression in both tumor cells and TILs in dedifferentiated chordoma. PD-L1 expression in TILs is associated with a favorable prognosis of chordomas and indicates the potential for the use of checkpoint inhibitors in therapy.

Keywords: chordoma, PD-L1, lymphocytes, prognosis, survival

Corresponding author: Olga V. Kovaleva. E-mail: ovkovaleva@gmail.com

For citation: Kovaleva O.V., Boulytcheva I.V., Gratchev A.N., Babkin N.S., Musaev E.R., Kushlinskii N.E. Prognostic significance of programmed cell death receptor ligand PD-L1 expression in chordoma. Clin. exp. morphology. 2021;10(S4):61–67. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.61-67 (In Russ.).

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

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

Received 20.07.2021. **Received in revised form** 23.08.2021. **Accepted** 22.09.2021.

Введение

За последние годы иммунотерапия совершила значительный прорыв в лечении онкологических заболеваний. Однако ввиду того, что некоторые типы опухолей встречаются эпизодически, данные о результатах иммунотерапии при редких опухолях костей, в том числе хордомы, крайне ограничены. Хордома представляет собой опухоль, иммунофенотипически связанную с нотохордом, что объясняет ее локализацию в любом отделе позвоночника, а также в области основания черепа. Нотохорд (от греч. *noton* – спина, *chorde* – струна) представляет собой клеточный тяж или временный скелет зародыша, который в норме устраняется к 8-й неделе внутриутробного развития [1, 2]. Наиболее частой локализацией хордомы является крестцово-копчиковая область (50–60%), затем следуют кости основания черепа (30%) [3–5].

Золотым стандартом лечения хордомы является радикальное хирургическое удаление опухоли. Тем не менее выполнение радикальной операции остается технически сложной задачей, поскольку опухоль часто прилегает к жизненно важным структурам, инвазирует окружающие мягкие ткани, обладает миксоидным матриксом [6]. Важно отметить, что после хирургического удаления опухоли остается высокий риск развития локального рецидива [7, 8] и у 5–40% пациентов после операции развиваются метастазы [9, 10]. У пациентов с метастатическим заболеванием медиана выживаемости составляет около 1 года [11]. Необходимо отметить, что хордомы нечувствительны к системной химиотерапии, а также для них не существует таргетных лекарственных препаратов. Таким образом, для этих пациентов крайне необходима разработка новых терапевтических стратегий, и, возможно, иммунотерапия ингибиторами

контрольных точек иммунитета могла бы улучшить успехи лечения хордомы.

Одним из иммуносупрессорных механизмов опухолей является взаимодействие PD-1/PD-L1 [12, 13]. Связывание PD-L1 с его рецептором, PD-1, генерирует ингибирующие сигналы, что приводит к уходу опухоли из-под иммунного надзора. PD-L1 – один из мембраносвязанных лигандов программируемой клеточной гибели, который экспрессируется на различных типах клеток. В опухолях PD-L1 экспрессируется как непосредственно в клетках опухоли, так и в стромальных клеточных элементах ее микроокружения. Для многих типов солидных злокачественных опухолей показана корреляционная связь экспрессии PD-L1 с неблагоприятным прогнозом заболевания [14–16].

Ввиду того что хордома встречается редко, исследований, посвященных изучению экспрессии PD-L1 в данном типе опухолей, мало, а попытки применения ингибиторов контрольных точек при терапии у таких пациентов представляют собой в основном единичные наблюдения [17–19]. При этом даже такое небольшое количество исследований показывает обнадеживающие результаты и позволяет предположить, что хордома является иммуногенной опухолью и имеет перспективы успешной терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета.

В своем исследовании мы оценили экспрессию PD-L1 в образцах хордом и в инфильтрирующей опухоли лимфоцитах (TILs), а также их связь с клинико-морфологическими данными и прогнозом у 30 пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 30 пациентов с хордомой крестца в возрасте от 32 до 72 лет (средний возраст

56 лет). Все пациенты проходили обследование и лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина. Новообразование кости у всех выявлено впервые и подтверждено данными морфологического исследования согласно Международной классификации опухолей костей (ВОЗ, 2020). Важным в диагностике хордомы оказался иммуногистохимический метод, выявляющий экспрессию цитокератинов, эпителиального мембранного антигена (EMA), глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), S-100, брахиури. Для исключения из исследования метастазов опухолей различной локализации дополнительно проводили окрашивание с хромогранном А, подопланином (D2-40), а также с антителами к органоспецифическим белкам (ТТФ-1, маммаглобин, PSA, CDX-2).

В исследование включены два гистологических типа хордомы: классическая хордома (25 образцов), а также дедифференцированная хордома (пять образцов). Это выделенный отдельно вариант хордомы по классификации ВОЗ 2020 года, ICD-code 9372/3. Дедифференцированный вариант характеризуется сочетанием структуры классической хордомы и недифференцированной саркомы. Среди случаев классической хордомы в соответствии с классификацией ВОЗ 2020 года выделен подтип хондроидной хордомы (шесть образцов). Данные о пациентах с хордомами представлены в таблице 1.

Иммуногистохимический анализ

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ проводили в автоматизированном ИГХ стейнере Ventana Bench Mark ULTRA (Ventana Medical Systems, США) с использованием оптимизированного протокола и антител анти-PD-L1 (клон SP142, Abcam, Великобритания), 1:50. Для контроля протокола ИГХ исследования использовали внутрилабораторные тканевые позитивные контроли (ткани миндалин, плаценты, немелкоклеточного рака легкого). При оценке экспрессии PD-L1 в TILs образцы опухолей разделили на четыре группы с учетом количества PD-L1⁺ клеток: 0 – отсутствие PD-L1⁺ TILs, 1 – содержание PD-L1⁺ TILs менее 25%, 2 – содержание PD-L1⁺ TILs 25–50% и 3 – содержание PD-L1⁺ TILs более 50%. В зависимости от экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках образцы были разделены на две группы: с наличием и отсутствием экспрессии.

Статистический анализ данных

Полученные данные обрабатывали с использованием программы GraphPad Prism 9.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали критерии χ^2 и Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ проводили с помощью определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для анализа выживаемости группы были сформированы относительно содержания PD-L1 в опухолевых клетках (наличие или отсутствие экспрессии) и инфильтрирующих опухоль лимфоци-

Таблица 1 | Table 1

Характеристика пациентов с хордомой | Clinicopathological characteristics of patients with chordoma

Характеристика Characteristic	Значение (N)
Возраст, лет Age, years	56 (32–73)
Пол Sex	
мужской male	14
женский female	16
Размер опухоли Tumor size	
≤10 см ≤10 cm	19
>10 см >10 cm	11
Гистологический тип Histology type	
классическая (хондроидная) conventional (chondroid)	25 (6)
дедифференцированная dedifferentiated	5
Общая выживаемость, месяцев Overall survival, months	44,6 (2–161)
Безрецидивная выживаемость, месяцев Recurrence-free survival, months	25,9 (2–124)

тах (пороговое значение 50%). Способ количественной оценки PD-L1 варьирует в зависимости от типа опухоли и используемого клона антител. Для анализа экспрессии данного белка в хордомах на сегодняшний день стандарт не определен, что позволяет устанавливать любое пороговое значение. Анализ выживаемости проводили путем построения кривых выживаемости по методу Каплана–Майера. Сравнение статистической значимости различий выполняли при использовании логарифмического рангового критерия. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ экспрессии PD-L1 в зависимости от клиничко-морфологических характеристик заболевания

Проведен анализ экспрессии PD-L1 в хордомах. Анализ экспрессии PD-L1 проводили в опухолевых клетках и инфильтрирующих опухоль лимфоцитах. В дедифференцированных опухолях анализ экспрессии PD-L1 проводился в хордомном компоненте. Методом ИГХ показано, что PD-L1 экспрессируется в опухолевых клетках хордом в 43,3% образцов (13 из 30). Экспрессию PD-L1 в лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль, наблюдали в 80% образцов (24 из 30). Пример экспрессии PD-L1 в образцах хордом представлен на рисунке 1.

Провели анализ ассоциации экспрессии PD-L1 в зависимости от клиничко-морфологических характеристик заболевания. Результаты представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, в целом экспрессия PD-L1 как в опухолевых клетках, так и в лимфоцитах практически не ассоциирована с клиническими характеристиками, за исключением пола пациентов (экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках чаще наблюдали у женщин).

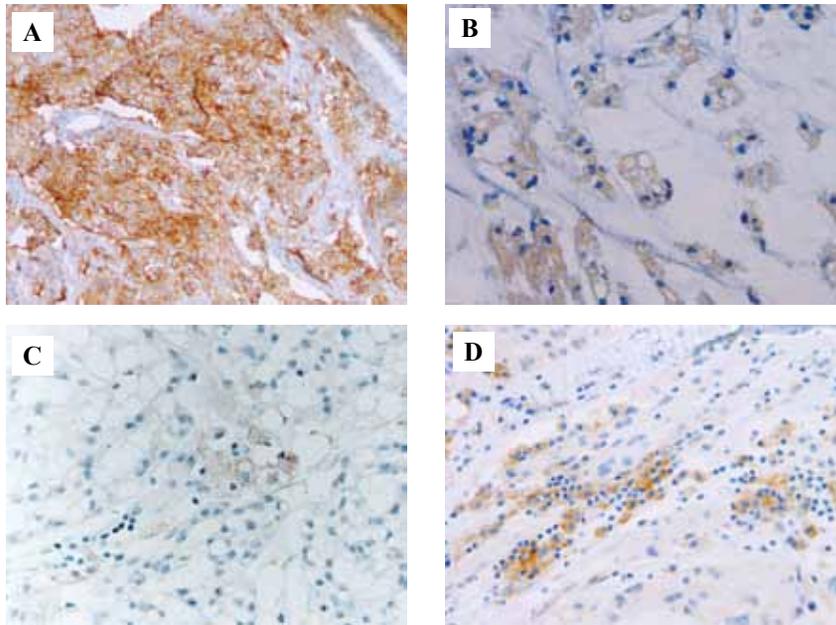


Рис. 1. Пример иммуногистохимического окрашивания с антителами к PD-L1.

А – контроль. PD-L1 положительный образец инфильтративного плоскоклеточного рака легкого, $\times 100$. В – классическая хордома крестца. Экспрессия PD-L1 в цитоплазме и мембранах опухолевых клеток, $\times 200$. С – классическая хордома крестца. Экспрессия PD-L1 в цитоплазме и мембранах опухолевых клеток, $\times 200$. D – классическая хордома крестца. Экспрессия PD-L1 в мембранах опухолевых клеток и в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах, $\times 200$

Fig. 1. Immunohistochemical staining with PD-L1 antibodies.

A – control. PD-L1-positive tissue of infiltrative squamous cell lung cancer, $\times 100$. B – conventional sacral chordoma. PD-L1 expression in the cytoplasm and membranes of tumor cells, $\times 200$. C – conventional sacral chordoma. PD-L1 expression in the cytoplasm and membranes of tumor cells, $\times 200$. D – conventional sacral chordoma. PD-L1 expression in the membranes of tumor cells and in tumor-infiltrating lymphocytes, $\times 200$

Экспрессия PD-L1 в зависимости от гистологического типа хордомы

Провели статистический анализ уровня экспрессии PD-L1 в образцах хордом в зависимости от гистологического типа и подтипа опухоли. Во всех исследованных гистологических типах опухолей наблюдали экспрессию PD-L1 как в опухолевых клетках, так и в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах. Тем не менее следует отметить, что экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках выявлена в 44% образцов классической хордомы в целом и в 67% образцов группы подтипа классической хондронидной хордомы, а также в 40% образцов дедифференцированного варианта в клетках опухоли хордомного компонента. Экспрессия PD-L1 обнаружена в лимфоцитах большинства образцов каждого гистологического типа опухолей, однако наибольшее их количество было характерно для подтипа классической хондронидной хордомы, а наименьшее для дедифференцированных хордом. Статистический анализ полученных результатов представлен на рисунке 2.

Как видно из представленных графиков, содержание PD-L1 в опухолевых клетках хордом значимо не отличается между группами опухолей различных гистологических типов. Для PD-L1⁺ лимфоцитов показано, что наименьшее их количество наблюдается в дедифференцированных опухолях. Таким образом, можно

Таблица 2 | Table 2

Ассоциация экспрессии PD-L1 с клинико-морфологическими характеристиками пациентов | Association between PD-L1 expression and clinical and morphological characteristics of chordoma patients

	PD-L1 опухоль PD-L1 tumor			PD-L1 TILs		
	+	-	P	<50%	>50%	p
Возраст Age						
≤56 лет ≤56 years old	6	8	>0,9999	11	3	>0,9999
>56 лет >56 years old	7	9		13	3	
Пол Sex						
мужской male	3	11	0,0329*	12	2	0,6567
женский female	10	6		1	4	
Размер опухоли Tumor size						
≤10 см ≤10 cm	8	11	>0,9999	16	3	0,6410
>10 см >10 cm	5	6		8	3	

* Различия в группах сравнения статистически значимы (p<0,05) | The differences in the comparison groups are significant (p<0,05)

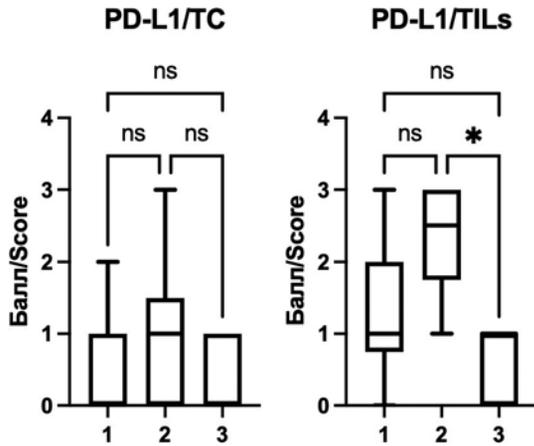


Рис. 2. Анализ экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и инфильтрирующих опухоль лимфоцитах в образцах различных гистологических типов хордом.

1 – классическая хордома, 2 – классическая хондроидная хордома, 3 – дедифференцированная хордома

Fig. 2. PD-L1 expression in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes in samples of various histological types of chordomas.

1 – classical chordoma, 2 – classical chondroid chordoma, 3 – dedifferentiated chordoma

утверждать, что наименьший уровень экспрессии PD-L1 выявляется в случаях дедифференцированных опухолей, в то время как наибольший в классических хондроидных хордоми. Наряду с этим необходимо отметить, что уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках во всех образцах положительно коррелирует с содержанием исследуемого маркера в лимфоцитах ($r=0,409$, $p=0,028$).

Анализ прогностической значимости экспрессии PD-L1 в хордоми

Проведен анализ прогностической значимости экспрессии PD-L1 как в опухолевых клетках хордомы, так и в инфильтрирующей опухоли лимфоцитах. Дедифференцированные варианты опухоли сами по себе имеют неблагоприятный прогноз заболевания, поэтому анализ выживаемости проведен для классических вариантов опухолей. Результаты представлены на рисунке 3.

Как видно из графиков, экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках хордомы не является прогностически значимой при оценке общей выживаемости пациентов, в то время как высокое содержание в опухоли PD-L1⁺ лимфоцитов имеет тенденцию к благоприятному прогнозу ($HR=0,1429$; $p=0,0570$). Анализ безрецидивной выживаемости показал отсутствие связи между уровнем экспрессии PD-L1 и временем возникновения рецидива.

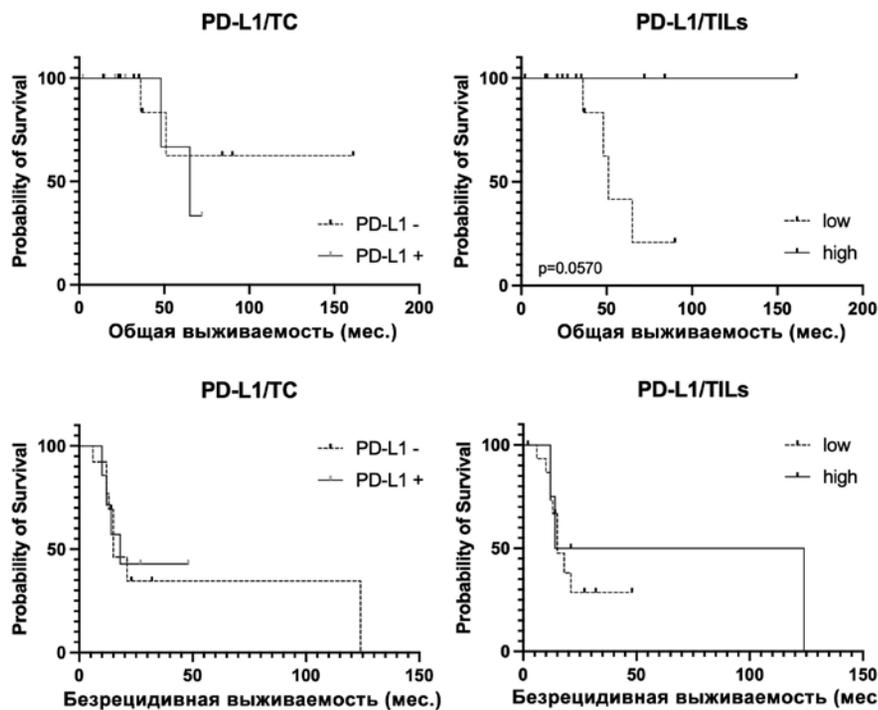


Рис. 3. Анализ общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках (TC) и инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TILs) при классической хордоме

Fig. 3. Analysis of overall and recurrence-free survival depending on PD-L1 expression in tumor cells (TC) and tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in conventional chordoma

Обсуждение

В исследовании проведен анализ экспрессии PD-L1 в образцах первично диагностированных различных гистологических вариантов хордомы. Проведена оценка прогностической значимости экспрессии PD-L1 в клетках опухоли и в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах. Хордома представляет собой специфическую мезенхимальную опухоль, гистогенетическую связанную с нотохордом, развивающуюся в аксиальном скелете. В настоящее время для терапии хордом рекомендовано только несколько таргетных препаратов, например иматиниб и дазатиниб [20, 21], поэтому проводятся дополнительные исследования, посвященные изучению эффективности иммунотерапии при данном типе новообразований.

Известно, что PD-L1 гиперэкспрессирован в опухолевых клетках многих солидных опухолей и уровень его содержания является показанием для назначения иммунотерапии. Для хордом в литературе описаны единичные наблюдения применения иммунопрепаратов, направленных на PD-1/PD-L1 взаи-

модействие, результаты которых позволяют надеяться на дальнейший успех их клинического использования [22]. Мы показали, что PD-L1 экспрессируется как непосредственно в опухолевых клетках хордом, так и в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах, причем его экспрессия в опухоли коррелирует с количеством PD-L1⁺ лимфоцитов. Нами проведен анализ содержания PD-L1 и непосредственно в опухолевых клетках, и в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах. Показано, что экспрессия PD-L1 не была ассоциирована с основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания, за исключением пола. Полученные нами результаты об отсутствии ассоциаций в целом согласуются с немногочисленными данными медицинской литературы, посвященными анализу PD-1/PD-L1 в хордомах [23].

При оценке прогностической значимости Y. Feng et al. показали, что экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками хордомы является неблагоприятным прогностическим признаком, однако эти данные не достигли статистической значимости [24]. Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали отсутствие связи экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках с прогнозом хордом. При этом анализ экспрессии PD-L1 в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах показал, что их повышенное количество в опухоли является фактором благоприятного прогноза. Это согласуется с данными литературы, демонстрирующими неблагоприятную роль большого содержания PD-1⁺ лимфоцитов в опухоли и хорошую прогностическую значимость для PD-L1⁺ лимфоцитов первичной опухоли [25]. Опубликовано и еще одно исследование, показывающее, что экспрессия PD-L1 в TILs является независимым фактором благоприятного прогноза безрецидивной и общей выживаемости пациентов с хордовой [23].

Заключение

В настоящее время продолжается ряд клинических исследований с использованием анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратов при лечении пациентов с хордовой. Так, одно исследование посвящено монотерапии хордом ниволумабом (NCT03173950), а другое терапии ниволумабом в сочетании со стереотаксической радиохирургией (NCT02989636). Критерии назначения иммунотерапии хордом еще предстоит установить, но накапливающиеся данные позволяют надеяться на успех применения иммунотерапии в их комплексном лечении.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Н.Е. Кушлинский.
Сбор и обработка материала – И.В. Булычева, А.Н. Грачев, Н.С. Бабкин, Э.Р. Мусаев.
Написание текста, анализ данных – О.В. Ковалева.
Редактирование – О.В. Ковалева, И.В. Булычева

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – N.E. Kushlinskii.

Collected the data and performed the analysis – I.V. Boulytcheva, A.N. Gratchev, N.S. Babkin, E.R. Musaev.
Wrote the paper, data analysis – O.V. Kovaleva.
Edited the manuscript – O.V. Kovaleva, I.V. Boulytcheva.

Литература/References

1. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):188–93. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.1743.
2. Травкина Ю.В., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Хордома: этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(4):266–71. DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1917.
Travkina YuV, Zhevak TN, Litvitsky PF. Chordoma: Etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. Current Pediatrics. 2018;17(4):266–271 (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1917.
3. Soft tissues and bone tumours. WHO classification of tumours. 5th ed. V. 3. Lyon: IARC Press, 2020. 617 p.
4. Lauer SR, Edgar MA, Gardner JM, Sebastian A, Weiss SW. Soft tissue chordomas: A clinicopathologic analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(5):719–26. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31827813e7.
5. Heffelfinger MJ, Dahlin DC, MacCarty CS, Beabout JW. Chordomas and cartilaginous tumors at the skull base. *Cancer*. 1973;32(2):410–20. DOI: 10.1002/1097-0142(197308)32:2<410::aid-cncr2820320219>3.0.co;2-s.
6. Kayani B, Sewell MD, Tan KA, Hanna SA, Williams R, Pollock R et al. Prognostic factors in the operative management of sacral chordomas. *World Neurosurg*. 2015;84(5):1354–61. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.06.030.
7. Ariel IM, Verdu C. Chordoma: An analysis of twenty cases treated over a twenty-year span. *J Surg Oncol*. 1975;7(1):27–44. DOI: 10.1002/jso.2930070106.
8. Rich TA, Schiller A, Suit HD, Mankin HJ. Clinical and pathologic review of 48 cases of chordoma. *Cancer*. 1985;56(1):182–7. DOI: 10.1002/1097-0142(19850701)56:1<182::aid-cncr2820560131>3.0.co;2-j.
9. Yonemoto T, Tatezaki S, Takenouchi T, Ishii T, Satoh T, Moriya H. The surgical management of sacrococcygeal chordoma. *Cancer*. 1999;85(4):878–83. PMID: 10091765.
10. Bergh P, Kindblom LG, Gunterberg B, Remotti F, Ryd W, Meis-Kindblom JM. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine: A study of 39 patients. *Cancer*. 2000;88(9):2122–34. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(20000501)88:9<2122::aid-cncr19>3.0.co;2-1.
11. Baratti D, Gronchi A, Pennacchioli E, Lozza L, Colecchia M, Fiore M et al. Chordoma: Natural history and results in 28 patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(3):291–6. DOI: 10.1245/aso.2003.06.002.
12. Qin W, Hu L, Zhang X, Jiang S, Li J, Zhang Z et al. The Diverse function of PD-1/PD-L pathway beyond cancer. *Front Immunol*. 2019;10:2298. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02298.
13. Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Ge J, Xiang B et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer*. 2019;18(1):10. DOI: 10.1186/s12943-018-0928-4.

14. Vrankar M, Zwitter M, Kern I, Stanic K. PD-L1 expression can be regarded as prognostic factor for survival of non-small cell lung cancer patients after chemoradiotherapy. *Neoplasma*. 2018;65(1):140–6. DOI: 10.4149/neo_2018_170206N77.
15. Lin YM, Sung WW, Hsieh MJ, Tsai SC, Lai HW, Yang SM et al. High PD-L1 expression correlates with metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142656. DOI: 10.1371/journal.pone.0142656.
16. Wu P, Wu D, Li L, Chai Y, Huang J. PD-L1 and survival in solid tumors: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131403. DOI: 10.1371/journal.pone.0131403.
17. Migliorini D, Mach N, Aguiar D, Vernet R, Landis BN, Becker M et al. First report of clinical responses to immunotherapy in 3 relapsing cases of chordoma after failure of standard therapies. *Oncimmunology*. 2017;6(8):e1338235. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1338235.
18. Traylor JI, Pernik MN, Plitt AR, Lim M, Garzon-Muvdi T. Immunotherapy for chordoma and chondrosarcoma: Current evidence. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2408. DOI: 10.3390/cancers13102408.
19. Fujii R, Friedman ER, Richards J, Tsang KY, Heery CR, Schlom J et al. Enhanced killing of chordoma cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity employing the novel anti-PD-L1 antibody avelumab. *Oncotarget*. 2016;7(23):33498–511. DOI: 10.18632/oncotarget.9256.
20. Stacchiotti S, Morosi C, Lo Vullo S, Casale A, Palassini E, Frezza AM et al. Imatinib and everolimus in patients with progressing advanced chordoma: A phase 2 clinical study. *Cancer*. 2018;124(20):4056–63. DOI: 10.1002/cncr.31685.
21. Schuetze SM, Bolejack V, Choy E, Ganjoo KN, Staddon AP, Chow WA et al. Phase 2 study of dasatinib in patients with alveolar soft part sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, epithelioid sarcoma, or solitary fibrous tumor. *Cancer*. 2017;123(1):90–7. DOI: 10.1002/cncr.30379.
22. Wu X, Lin X, Chen Y, Kong W, Xu J, Yu Z. Response of metastatic chordoma to the immune checkpoint inhibitor pembrolizumab: A case report. *Front Oncol*. 2020;10:565945. DOI: 10.3389/fonc.2020.565945.
23. Zou MX, Peng AB, Lv GH, Wang XB, Li J, She XL et al. Expression of programmed death-1 ligand (PD-L1) in tumor-infiltrating lymphocytes is associated with favorable spinal chordoma prognosis. *Am J Transl Res*. 2016;8(7):3274–87. PMID: 27508049.
24. Feng Y, Shen J, Gao Y, Liao Y, Cote G, Choy E et al. Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in chordoma. *Oncotarget*. 2015;6(13):11139–49. DOI: 10.18632/oncotarget.3576.
25. Zou MX, Guo KM, Lv GH, Huang W, Li J, Wang XB et al. Clinicopathologic implications of CD8+/Foxp3+ ratio and miR-574-3p/PD-L1 axis in spinal chordoma patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2018;67(2):209–24. DOI: 10.1007/s00262-017-2080-1.

Информация об авторах

Ольга Владимировна Ковалева – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Ирина Владиславовна Булычева – доктор медицинских наук, врач-патологоанатом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Алексей Николаевич Грачев – доктор биологических наук, заведующий лабораторией биологии стромальных клеток опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Никита Сергеевич Бабкин – врач-онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Эльмар Расимович Мусаев – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель Московского городского научно-практического центра опухолей костей, мягких тканей и кожи МГОБ № 62.

Николай Евгеньевич Кушлинский – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Author information

Olga V. Kovaleva – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Regulation of Cellular and Viral Oncogenes, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
<https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>

Irena V. Boulytcheva – Dr. Sci. (Med.), Pathologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
<https://orcid.org/0000-0001-7592-4249>

Alexei N. Gratchev – Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Tumor Stromal Cell Biology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
<https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>

Nikita S. Babkin – Oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
<https://orcid.org/0000-0003-1395-5132>

Elmar R. Musaev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Moscow City Scientific and Practical Center for Bone, Soft Tissue and Skin Tumors, Moscow City Oncology Hospital No. 62.
<https://orcid.org/0000-0002-1241-3019>

Nikolay E. Kushlinskii – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
<https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>