

Анализ выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1

Кутукова С.И.^{1,2}, Беляк Н.П.^{1,3}, Раскин Г.А.⁴, Мухина М.С.⁴, Иваськова Ю.В.^{1,2}, Разумова А.Я.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. В настоящее время прогностическая ценность экспрессии PD-L1 в структурах плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ее влияние на показатели выживаемости все еще остается спорной. Необходимо определить уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках эпителиальных злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, а также оценить влияние экспрессии PD-L1 на показатели общей выживаемости больных и выживаемости без прогрессирования.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, куда включены 145 больных, которым впервые верифицирован плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Всем пациентам с помощью ИГХ-анализа была проведена оценка экспрессии PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль и ее микроокружение, а также произведен расчет комбинированного показателя (CPS). С помощью ROC-анализа определены пороговые значения показателей для последующего определения влияния уровней экспрессии PD-L1 на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Результаты. У большинства больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта выявляется положительная экспрессия PD-L1 на опухолевых (77,2%) и иммунных клетках (92,4%). Медиана экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках составила 13,5% (1,0-40,0), медиана уровня экспрессии PD-L1 на иммунных клетках составила 5,0% (1,0-11,0), а медиана CPS – 18,0 (3,0-7,8). Однофакторный анализ выявил значимое негативное влияние уровня экспрессии PD-L1 на иммунных клетках $\leq 7\%$ на ОВ (ОР 0,66; 95%ДИ 0,45-0,93; $p = 0,0498$); уровня экспрессии PD-L1 в опухоли $\leq 15\%$ (ОР 0,65; 95%ДИ 0,43-0,98; $p = 0,0416$) и уровня CPS ≤ 21 (ОР 0,62; 95%ДИ 0,44-0,92; $p = 0,0183$) на ВБП. Уровень экспрессии PD-L1 в опухоли $\leq 6\%$ (ОР 0,71; 95%ДИ 0,47-1,08; $p = 0,1096$) и CPS ≤ 7 (ОР 0,67; 95%ДИ 0,44-1,01; $p = 0,0575$) имели уверенную тенденцию к негативному воздействию на ОВ. Значимость выявленных факторов подтвердил и многофакторный анализ.

Заключение. Положительная экспрессия PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках, а также CPS – эффективные дополнительные факторы прогноза течения заболевания, влияющие на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных злокачественными эпителиальными опухолями слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, экспрессия PD-L1, CPS, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Кутукова С.И., Беляк Н.П., Раскин Г.А., Мухина М.С., Иваськова Ю.В., Разумова А.Я. Анализ выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1. Пародонтология.2020;25(4):287-294. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-287-294>.

PD-L1 and survival in oral cavity squamous cell carcinoma

S.I. Kutukova^{1,2}, N.P. Beliakov^{1,3}, G.A. Raskin⁴, M.S. Mukhina⁴, Yu.V. Ivaskova^{1,2}, A.Ya. Razumova¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

²City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg, Russian Federation

³Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Prognostic value of PD-L1 expression in oral cavity squamous cell carcinoma (OCSCC) and its effect on survival is still controversial. It should be to determine the prognostic role of PD-L1 expression on tumor and immune cells of OCSCC and assess their effect on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Materials and methods. A prospective study included 145 patients, first diagnosed with OCSCC. PD-L1 expression on tumor and immune cells, infiltrating tumor and its microenvironment, was assessed in all tumor samples by IHC, CPS was calculated. Cut-off values were determined by ROC analysis for identification of PD-L1 expression effect on OS and PFS.

Results. Most patients with oral mucosa squamous cell carcinoma showed positive expression of PD-L1 on tumor (77.2%) and immune cells (92.4%). The median PD-L1 expression on tumor cells was 13.5% [1.0-40.0], the median PD-L1 expression

on immune cells was 5.0% [1.0-11.0], and the median CPS – 18.0 [3.0-7.8]. Univariate and multivariate analyses revealed a significant negative effect of PD-L1 expression on immune cells $\leq 7\%$ on OS (HR 0.66; 95% CI 0.45-0.93; $p = 0.0498$); PD-L1 expression in tumor cells $\leq 15\%$ (HR 0.65; 95% CI 0.43-0.98; $p = 0.0416$) and CPS ≤ 21 (HR 0.62; 95% CI 0.44-0.92; $p = 0.0183$) for PFS. PD-L1 expression in tumor cells $\leq 6\%$ (HR 0.71; 95% CI 0.47-1.08; $p = 0.1096$) and CPS ≤ 7 (RR 0.67; 95% CI 0.44-1.01; $p = 0.0575$) had a confident tendency to negative impact on OS.

Conclusion. Positive PD-L1 expression in tumor and immune cells as well as CPS are effective additional factors in the prognosis of the disease course, OS and PFS in patients with OSCC.

Key words: oral cavity squamous cell carcinoma, PD-L1 expression, CPS, overall survival, progression-free survival

For citation: Kutukova, S.I., Beliakov, N.P., Raskin, G.A., Mukhina, M.S., Ivaskova Yu.V., Razumova, A.Ya. PD-L1 and survival in oral cavity squamous cell carcinoma. *Parodontologiya*.2020;25(4):287-294. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-287-294>.

ВВЕДЕНИЕ

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта занимает значимое место в структуре общей заболеваемости в России. Результаты ежегодного анализа структуры заболеваемости в России, проводимого МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), однозначно свидетельствуют, что показатели смертности от данной патологии приближаются к 50% от всех впервые выявленных случаев заболевания [1].

Иммунная система играет одну из ключевых ролей в возникновении, а также рецидивировании плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, поскольку, как мы знаем, опухоль способна сформировать различные механизмы уклонения от иммунного ответа [2]. С целью реализации программы уклонения опухоли от иммунного ответа некоторые специфические рецепторы опухолевого микроокружения, являющиеся контрольными точками иммунного ответа, могут быть задействованы иммунной системой в процессе истощения эффекторных Т-клеток [3, 4]. Таких рецепторов несколько, включая и рецептор программируемой клеточной гибели 1 типа (PD-1), а также лиганд к этому рецептору (PD-L1). В настоящее время прогностическая ценность экспрессии PD-L1 в структурах плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта все еще остается спорной, и распределение PD-L1 на мембране опухолевых клеток или на лимфоцитах микроокружения не было всесторонне проанализировано в этой когорте пациентов. По немногочисленным данным литературы, высокая экспрессия PD-L1 может как коррелировать с улучшением показателей выживаемости пациентов, так и являться фактором неблагоприятного прогноза течения заболевания [5-8]. Таким образом, определение уровня экспрессии PD-L1 и оценка прогностической значимости этого лиганда у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта может сыграть существенную роль в первичной диагностике и выборе тактики лечения этой сложной когорты пациентов.

Основной целью нашего исследования было определение уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках эпителиальных злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, а также оценка влияния экспрессии PD-L1 на показатели общей выживаемости больных и выживаемости без прогрессирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели нами проведено проспективное исследование, объектом которого стали 145 больных с впервые верифицированным диагнозом «плоскоклеточный рак слизистой оболочки

полости рта». Все больные впервые обратились в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2010 по 2019 год для проведения диагностических и лечебных процедур. Общий период наблюдения составил 104 месяца, срез данных о выживаемости пациентов произведен 17.07.2019.

Критерии включения больных в исследование:

1. Возможность подписать форму добровольного информированного согласия для участия в исследовании.
2. Возраст, превышающий 18 лет.
3. Гистологическое подтверждение диагноза «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта».
4. Образец опухолевой ткани, доступный для анализа (срок забора – не более 36 месяцев)

Критерии невключения больных в исследование:

1. Наличие хронического воспалительного процесса любой этиологии.
2. Зарегистрированные отдаленные метастазы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта или наличие второй злокачественной опухоли.

Общая характеристика больных

Исследуемую группу пациентов составили 53 женщины (36,6%) и 92 мужчины (63,4%), медиана возраста пациентов составила 58,0 лет (52,3; 66,0).

У 66 (45,4%) больных локализацией первичного опухолевого очага была передняя и средняя треть языка, у 43 (29,7%) – слизистая оболочка дна полости рта. Слизистая оболочка альвеолярной части нижней челюсти первично была поражена у 12 (8,3%) больных, щеки – у 10 (6,9%), верхнечелюстной пазухи – у 6 (4,1%) больных. Реже поражались слизистая оболочка ретромолярной области – у 3 (2,1%) больных, альвеолярного отростка верхней челюсти и крылочелюстной складки – у 2 (1,4%) больных, твердого неба – у 1 (0,7%) больного.

Ранние стадии болезни (I и II) были зарегистрированы у 37 (25,5%) больных (7,6% и 17,9% соответственно). У 17 (11,7%) больных первично была диагностирована III стадия заболевания, а у более чем половины больных – 75 (51,7%) первично зарегистрирована уже IVA стадия. У 16 (11,0%) больных первичная опухоль была нерезектабельная (T4b) или поражение регионарных лимфатических узлов было более 6 см (N3) (IVB стадия).

Гистологическое исследование позволило выявить, что у 61 (42,1%) больного дифференцировка опухоли была высокой (G1), у 46 (31,7%) – умеренной (GII), а у 8 (5,5%) – низкой (GIII), у 30 (20,7%) больных степень дифференцировки не определялась.

В 66 (45,5%) случаях при гистологическом исследовании было выявлено плоскоклеточный рак с ороговением, в 30 (20,7%) случаях ороговение отсутствовало, в 9

(6,2%) случаях ороговение трактовалось как частичное, а в 40 (27,6%) образцах ороговение не оценивалось.

Оценка уровня экспрессии PD-L1 в образце опухолевой ткани

На первом этапе исследования с помощью иммуногистохимического анализа произведена оценка уровня экспрессии PD-L1 в опухоли и ее микроокружении с расчетом комбинированного показателя CPS (combined positive score), рассчитываемого как отношение числа положительных по PD-L1 опухолевых и иммунных клеток к общему числу опухолевых клеток, умноженное на 100. На втором этапе исследования оценена роль изучаемых факторов на показатели выживаемости пациентов.

Методика иммуногистохимической оценки уровня экспрессии PD-L1

Исследование проведено в лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «РНЦПХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (руководитель лаборатории — д.м.н. Раскин Григорий Александрович).

Во всех случаях проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии PD-L1 клоном BCDdx1020 (Биокад), разведение 1:4000 на парафиновых срезах толщиной 2-4 мкм, экспозиция 30 минут, с системой визуализации REVEAL Spring, демаскировка в буфере pH8.

Перед этим клон BCDdx1020 был валидирован при помощи сравнительного анализа с антителами к PD-L1 клонов 22C3 (DAKO), SP263 (Вентана), SP142 (Вентана), SP142 (Spring). Был исследован контрольный материал (плацента, миндалина, клеточные культуры NCI-H226, MCF7, HCC70, ES-2), а также 15 случаев аденокарциномы легкого, 10 случаев плоскоклеточного рака легкого, 10 случаев рака мочевого пузыря. На контрольных тканях была достигнута полная конкордантность BCDdx1020 с 22C3, SP263, SP142 (Spring). SP142 (Вентана) показывал более интенсивную реакцию в иммунных клетках, но процент окрашенных клеток на контрольных тканях совпадал с другими клонами.

На клиническом материале отдельно оценивалась экспрессия в опухолевых и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, по системе TC/IC (TC: 1 — 1-4% позитивных опухолевых клеток, 2 — 5-49%, 3 — $\geq 50\%$, IC: 1 — 1-4% позитивных иммунных клеток, 2 — 5-9%, 3 — $\geq 10\%$). Случай считался совпадающий по экспрессии, если при окраске разными клонами попадал в одну и ту же группу TC и IC.

Методика статистического анализа

Переменные, отражающие признаки, проанализированы с использованием описательной статистики. Количественные переменные первоначально были оценены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения описание производилось с помощью среднего выборочного и ошибки среднего ($M \pm m$), в случае распределения, отличного от нормального, — с помощью медианы и межквартильного интервала ($Me [Q25-Q75]$). Пороговые значения оцениваемых показателей, а также чувствительность и специфичность прогностических тестов определяли с помощью ROC-анализа. Основными конечными точками исследования явились общая выживаемость пациентов (ОВ), рассчитанная как период времени в месяцах от момента верификации плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта до момента смерти пациента от любой причины; и выжи-

ваемость без прогрессирования (ВБП), рассчитанная как время от момента начала лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта до момента регистрации прогрессирования заболевания. Показатели выживаемости оценивались с помощью построения кривых по методу Каплана — Майера; сравнения кривых выживаемости проводили с использованием log-rank-теста. Оценка влияния рассматриваемых факторов на показатели выживаемости проводилась путем построения регрессионной модели Кокса. Все показатели рассчитывались с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ) и значением двустороннего «р». Статистическая обработка производилась с помощью пакета прикладных программы MedCalc® (ver. 19.4.1).

Результаты оценки уровня экспрессии PD-L1 у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта

Проведенная серия иммуногистохимических тестов позволила определить уровень экспрессии PD-L1 в структуре плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

На первом этапе анализа произведена оценка экспрессии PD-L1 непосредственно в самой опухоли, на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль и ее микроокружения, а также рассчитан относительный индекс CPS. Полученные результаты представлены в таблице 1.

В ходе анализа было выявлено, что медиана экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта составила 13,5% [1,0-40,0], медиана уровня экспрессии PD-L1 на лимфоцитах микроокружения опухоли составила 5,0% [1,0-11,0], а медиана относительного индекса CPS — 18,0 [3,0-7,8].

На следующем этапе иммуногистохимического анализа нами проведена оценка уровня экспрессии PD-L1 в структурах плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Полученные результаты представлены в таблице 2.

У большинства пациентов — 112 (77,2%) — была выявлена положительная экспрессия PD-L1 в опухоли, то есть было выявлено характерное мембранное окрашивание клеток плоскоклеточного рака, а у 33 (22,8%) больных тест показал негативный результат ($p < 0,0001$). У большинства «позитивных» пациентов — 65 (44,8%) — уровень экспрессии PD-L1 в опухоли варьировал от 5% до 49% (группа умеренной экспрессии). У 30 (20,7%) больных уровень экспрессии был значительный и превышал 50%. А у 17 (11,7%) пациентов уровень экспрессии был низким (1-4%) (рис. 1а-в).

Анализ уровня экспрессии PD-L1 в иммунных клетках позволил выявить положительную реакцию на лимфоцитах у большинства пациентов — 131 (92,4%) ($p < 0,0001$). В группе «позитивных» пациентов у 55 (37,9%) количество окрашенных лимфоцитов было незначительным (1-4%), у 34 (23,5%) количество окрашенных лимфоцитов было умеренным (5-9%), а у 45 (31,0%) — значительным ($\geq 10\%$) (рис. 2).

Объединенный показатель, характеризующий совокупную экспрессию PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках, — относительный индекс CPS — у абсолютного большинства пациентов рассматриваемой группы был положительным — ≥ 1 (131 больной; 90,3%), а у 71 (49,0%) пациента составил более 20.

Проведенный нами анализ экспрессии PD-L1 в структуре плоскоклеточного рака слизистой оболочки поло-

Таблица 1. Частота регистрации экспрессии PD-L1 в структуре плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

Table 1. Prevalence of PD-L1 expression in oral cavity squamous cell carcinoma

	Медиана / Median (Me)	Q25-Q75
PD-L1 в опухолях / PD-L1 in tumor cells	13,50	1,00-40,00
PD-L1 на иммунных клетках / PD-L1 in immune cells	5,00	1,00-11,00
Относительный индекс (CPS) / Combined positive score (CPS)	18,00	3,00-7,75

сти рта позволил определить, что у преобладающего количества больных опухолевые и иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль и ее микроокружение, имеют в своей структуре лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1-го типа (PD-L1). Учитывая этот факт, целесообразно оценить прогностическую ценность уровня экспрессии PD-L1 на показатели выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Анализ показателей выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1

Результаты построения и сравнения кривых выживаемости по методу Каплана — Майера позволили определить, что при рассчитанных с помощью ROC-анализа пороговых значениях, значимое влияние на показатели общей выживаемости оказал уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках. Влияние экспрессии PD-L1 на мембрану опухоли, а также комбинированный индекс CPS были статистически незначимы, но имели уверенную тенденцию к снижению ОВ у пациентов с низким уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли и низким значением CPS. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Проведенный однофакторный анализ позволил определить, что значимое негативное влияние на ОВ оказывает уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках $\leq 7\%$ (ОР 0,66; 95%ДИ 0,45-0,93; $p = 0,0498$). Уровень экспрессии PD-L1 в опухоли $\leq 6\%$ (ОР 0,71; 95%ДИ 0,47-1,08; $p = 0,1096$) и особенно значение индекса CPS ≤ 7 (ОР 0,67; 95%ДИ 0,44-1,01; $p = 0,0575$) имели уверенную тенденцию к негативному воздействию на показатель общей выживаемости.

На выживаемость без прогрессирования значимое влияние оказали уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и индекс CPS. Результаты анализа выживаемости без прогрессирования на основании оценки значимых показателей представлен в таблице 4.

На показатель ВБП при проведенном однофакторном анализе значимое негативное влияние оказывали: уровень экспрессии PD-L1 в опухоли $\leq 15\%$ (ОР 0,65; 95%ДИ 0,43-0,98; $p = 0,0416$) и уровень CPS ≤ 21 (ОР 0,62; 95% ДИ 0,44-0,92; $p = 0,0183$). Уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках значимого влияния на ВБП не оказал, однако пациенты, уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках которых был равен или меньше 4%, прогрессировали значительно раньше по сравнению с теми больными, у которых уровень экспрессии превышал пороговое значение (ОР 0,77; 95% ДИ 0,45-0,93).

На следующем этапе нашего исследования все факторы, оказавшие влияние на показатели выживаемости в ходе однофакторного анализа, были проанализированы при построении многофакторной модели Кокса.

При анализе зависимости общей выживаемости от факторов, показавших достоверное влияние при однофакторном анализе, построенная модель Кокса в целом

была недостоверна ($p = 0,0618$). В построенной модели только уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках обладает достаточной прогностической мощностью: возможно говорить о негативном влиянии на ОВ уровня экспрессии PD-L1 на иммунных клетках, равного или меньшего 7% (рис. 3).

При анализе выживаемости без прогрессирования общая прогностическая модель была достоверна ($p = 0,0480$). Значимое негативное влияние в данной модели оказывали уровень экспрессии PD-L1 в опухоли равный или меньший 15% и показатель CPS, меньший или равный 21 (рис. 4, 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении прогностической значимости экспрессии лиганда программируемой клеточной гибели 1-го типа (PD-L1) на течение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта была выявлена значимая ценность наличия PD-L1 на мембране опухолевых клеток, на лимфоцитах, а также комбинированного индекса CPS, анализ которых может дать нам информацию о возможном течении опухолевого процесса. В настоящее время существует немного исследований, изучающих эти прогностические показатели в когорте больных плоскоклеточным раком полости рта. И ни в одном исследовании не определялось пороговое значение показателей, отклонение от которого свидетельствовало бы о негативном прогнозе течения заболевания. В на-

Таблица 2. Уровень экспрессии PD-L1 в структурах плоскоклеточного рака слизистой оболочки и полости рта

Table 2. PD-L1 expression level in oral squamous cell carcinoma

Уровень экспрессии PD-L1 PD-L1 expression level	Количество пациентов (%) No. of patients (%) n = 145
PD-L1 в опухолях / PD-L1 in tumor cells	
отсутствует / negative	33 (22,8)
1-4%	17 (11,7)
5-49%	65 (44,8)
$\geq 50\%$	30 (20,7)
PD-L1 на иммунных клетках / PD-L1 in immune cells	
отсутствует / negative	11 (7,6)
1-4%	55 (37,9)
5-9%	34 (23,5)
$\geq 10\%$	45 (31,0)
Относительный индекс (CPS) / Combined positive score (CPS)	
отсутствует / negative	14 (9,7)
$\geq 1\%$	131 (90,3)
$\geq 20\%$	71 (49,0)

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа значимого влияния экспрессии PD-L1 на общую выживаемость

Table 3. Univariate analyses of PD-L1 expression associated with OS

Показатель: порог отсеечения Characteristics: cut-off value	Медиана (мес.) (95% ДИ) Me (month) (95% CI)	Отношение риска (HR) (95% ДИ) Hazard ratio (95% CI)	p-value (лог-ранк-тест) p-value (log-rank test)
PD-L1 в опухолях / PD-L1 in tumor cells			
> 6%	19,0 (14,5-38,0)	0,71 (0,47-1,08)	0,1096
≤ 6%	14,5 (12,0-104,0)		
PD-L1 на иммунных клетках / PD-L1 in immune cells			
> 7%	29,5 (13,5-71,5)	0,66 (0,45-0,93)	0,0498
≤ 7%	15,0 (12,5-104,0)		
Относительный индекс (CPS) / Combined positive score (CPS)			
> 7	19,0 (15,0-32,0)	0,67 (0,44-1,01)	0,0575
≤ 7	14,0 (12,0-104,0)		

Таблица 4. Результаты однофакторного анализа влияния экспрессии PD-L1 на выживаемость без прогрессирования

Table 4. Univariate analyses of PD-L1 expression associated with PFS

Показатель: порог отсечения Characteristics: cut-off value	Медиана (мес.) (95% ДИ) Me (month) (95% CI)	Отношение риска (HR) (95% ДИ) Hazard ratio (95% CI)	p-value (лог-ранк-тест) p-value (log-rank test)
PD-L1 в опухолях / PD-L1 in tumor cells			
> 15%	13,5 (11,0-38,5)	0,65 (0,43-0,98)	0,0416
≤ 15%	9,0 (7,0-12,0)		
PD-L1 на иммунных клетках / PD-L1 in immune cells			
> 4%	13,0 (11,0-20,5)	0,77 (0,51-1,17)	0,2180
≤ 4%	10,0 (7,0-12,0)		
Относительный индекс (CPS) / Combined positive score (CPS)			
> 21	13,5(11,0-30,5)	0,62 (0,44-0,92)	0,0183
≤ 21	9,0 (7,0-11,0)		

шем исследовании мы определили пороговые значения для всех изучаемых факторов и комбинированного индекса (CPS) с помощью ROC-анализа. И несмотря на то что ни одна из построенных моделей не обладала достаточным показателем AUC, чтобы быть признанной хорошей и очень хорошей, возможными значимыми прогностическими факторами можно рассматривать экспрессию PD-L1 на иммунных клетках при оценке ее влияния на ОВ пациентов, а также экспрессию PD-L1 на мембране опухолевых клеток и комбинированного индекса CPS при анализе ВБП. Кроме того, оценка ценности относительного индекса CPS на показатель ОВ больных показала наличие уверенной прогностической тенденции. Столь детальное изучение прогностической ценности экспрессии PD-L1 на мембране опухолевых клеток и на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль и ее микроокружение в литературе представлено в единичных источниках. G. J. Nappa с соавторами [9] провели ретроспективный анализ данных 81 пациента моложе 45 лет с верифицированным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и выявили, что значимо чаще высокий уровень экспрессии был зарегистрирован у женщин ($p = 0,001$), причем в данной работе оценивалось наличие лиганда как на мембране опухолевых клеток, так и на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах. Оценка прогностической ценности рассматриваемых показателей выявила, что у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 как на опухолевых, так и на иммунных клетках, значимо снижался риск развития рецидива заболевания ($p = 0,04$) и значимо больше были показатели выживаемости ($p = 0,01$).

В подавляющем большинстве работ оценивался уровень экспрессии только на опухолевых клетках, а выявление порогового значения показателей не представлено ни одним автором. В исследовании J. C. de Vicente с соавторами [10] проведен анализ образцов опухолевой ткани 125 больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, в ходе которого определялась экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках. Положительная экспрессия PD-L1 ($> 10\%$) выявлена только в 3,2% случаев и являлась независимым негативным фактором прогноза, ухудшающим показатель ОВ (ОР 2,571; $p = 0,01$). В исследовании S. Yoshida [11] с соавторами также была оценена только экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках, причем положительной считался образец даже с минимальным мембранным окрашиванием. При оценке возможного влияния уровня экспрессии PD-L1 на показатель общей выживаемости, значимых воздействий авторы не выявили ($p = 0,726$).

Наше исследование выявило значимое негативное влияние уровня экспрессии PD-L1 на иммунных клетках $\leq 7\%$ на показатель ОВ больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. А экспрессия PD-L1 в опухолях $\leq 6\%$ и показатель CPS ≤ 7 имели уверенную тенденцию и также снижали показатели ОВ у пациентов с подобными показателями иммуногенности опухоли. На показатель ВБП значимое негативное влияние оказали два показателя: уровень экспрессии PD-L1 в опухолях $\leq 15\%$ и уровень CPS ≤ 21 . Причем все значимые показатели подтвердили свое негативное влияние на ОВ и ВБП и в многофакторном анализе.

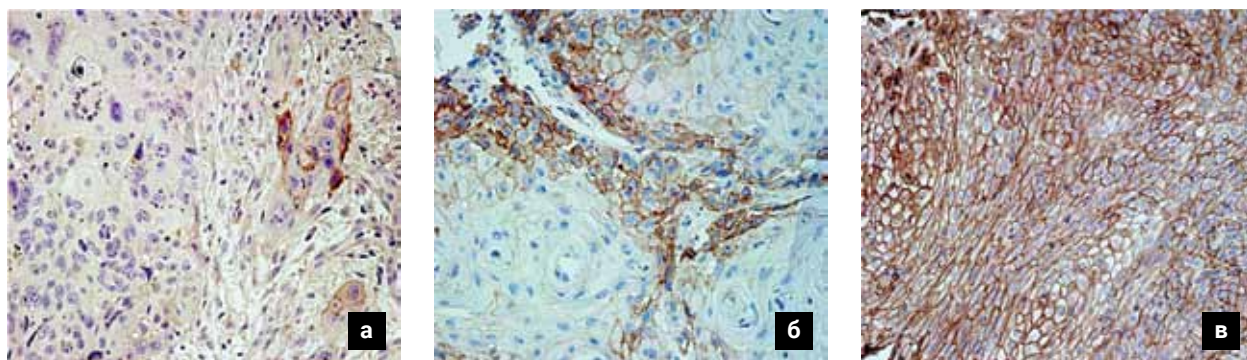


Рис. 1. Уровень экспрессии PD-L1 в опухоли у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта: а – низкий уровень экспрессии (1-4%), б – умеренная экспрессия (5-49%), в – гиперэкспрессия (≥ 50%) (x400)

Fig. 1. PD-L1 expression level in tumor cells of oral cavity squamous cell carcinoma: а – low (1-4%), б – moderate (5-49%), в – high (≥ 50%) (x400)

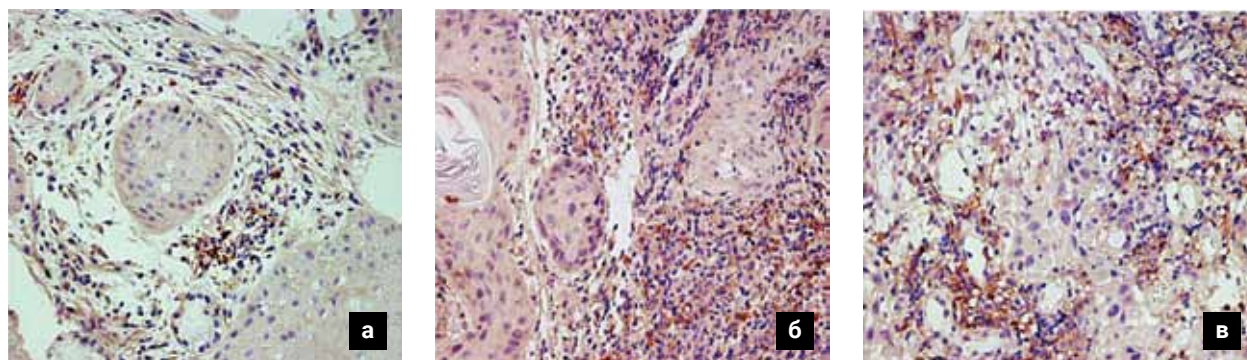


Рис. 2. Уровень экспрессии PD-L1 в иммунных клетках у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта: а – низкий уровень экспрессии (1-4%), б – умеренная экспрессия (5-9%), в – гиперэкспрессия (≥ 10%) (увеличение x400)

Fig. 2. PD-L1 expression level in immune cells of oral cavity squamous cell carcinoma: а – low (1-4%), б – moderate (5-9%), в – high (≥ 10%) (x400)

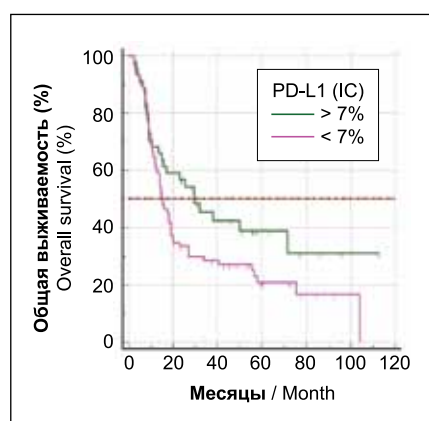


Рис. 3. Общая выживаемость больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1 на иммунных клетках (IC)

Fig. 3. OS associated with PD-L1 expression in immune cells (IC) in patients with OCSCC

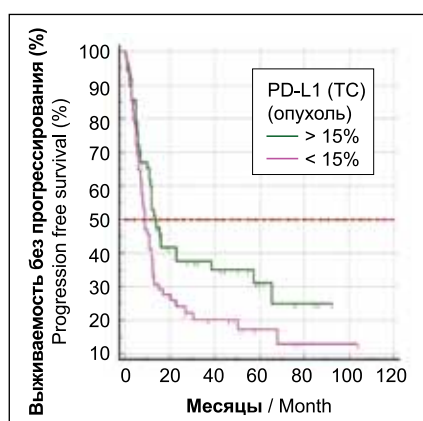


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли

Fig. 4. PFS associated with PD-L1 expression in tumor cells in patients with OCSCC

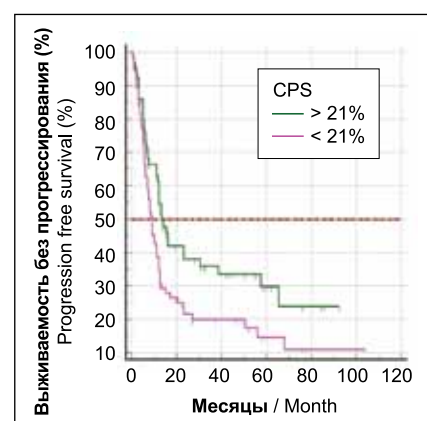


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от уровня CPS

Fig. 5. PFS associated with CPS in patients with OCSCC

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование на значительном клиническом материале достоверно показало, что у большинства пациентов в образцах опухолевой ткани плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта выявляется положительная экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1-го типа — PD-L1, причем экспрессия определяется как на мембране самих опухолевых клеток, так и на лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль

и ее микроокружение. Кроме того, изучаемые показатели иммуногенности плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта — PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках, а также комбинированный индекс CPS — могут быть использованы как эффективные дополнительные факторы прогноза течения заболевания, влияющие на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных злокачественными эпителиальными опухолями слизистой оболочки полости рта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019. 236 с. Режим доступа: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskij-ezhgodnik-Gercena-2018.pdf>.

Kaprin, A.D., Starinskyj, V.V., Petrova, G.V. (eds) Status of cancer care for the population of Russia in 2018 of the Russian Federation. Moscow: MNI OI n. P.A. Gercen; 2019. 236 p. (In Russ.). Available at: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskij-ezhgodnik-Gercena-2018.pdf>.

2. Ferris R.L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3293-304. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.1509>.

3. Ock C.Y., Keam B., Kim S., Lee J.S., Kim M., Kim T.M., Jeon Y.K., Kim D.W., Chung D.H., Heo D.S. Pan-cancer immunogenomic perspective on the tumor microenvironment based on PD-L1 and CD8 T cell. *Clin Cancer Res.* 2016;22(9):2261-2270. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2834>.

4. Taube J.M., Robert A.A., Young G.D., Xu H., Sharma R., McMiller T.L., Chen S., Klein A.P., Pardoll D.M., Topalian S.L., Chen L. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med.* 2012;127(4):127ra37. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003689>.

5. Partlova S., Bouček J., Kloudová K., Lukešová E., Záborský M., Grega M., Fučíková J., Truxová I., Tachezy R., Špišák R., Fialová A. Distinct patterns of intratumoral immune cell infiltrates in patients with HPV-associated compared to non-virally induced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology.* 2015;4(1):e965570. <https://doi.org/10.4161/21624011.2014.965570>.

6. D'Incecco A., Andreozzi M., Ludovini V., Rossi E., Capodanno A., Landi L., Tibaldi C., Minuti G., Salvini J., Coppi E., Chella A., Fontanini G., Filice M.E., Tornillo L., Incensati R.M., Sani S., Crinò L., Terracciano L., Cappuzzo F. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer.* 2015;112(1):95-102. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.555>.

7. Vassilakopoulou M., Avgeris M., Velcheti V., Kotoula V., Rampias T., Chatzopoulos K., Perisanidis C., Kontos C.K.,

Giotakis A.I., Scorilas A., Rimm D., Sasaki C., Fountzilaz G., Psyrri A. Evaluation of PD-L1 expression and associated tumor-infiltrating lymphocytes in laryngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(3):704-713. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-1543>.

8. Кутукова С.И., Беляк Н.П., Раскин Г.А., Мухина М.С., Кузьмина М.В., Пестова Н.Е., Манихас Г.М., Яременко А.И., Ивасюкова Ю.В. Прогностическое значение экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта. *Вопросы онкологии.* 2017;63(5):759-765. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30779777>.

Kutukova, S.I., Belyak, N.P., Raskin, G.A., Mukhina, M.S., Kuzminova, M.V., Pestova, N.E., Manikhas, G.M., Yaremenko, A.I., Ivaskova, Yu.V. The prognostic value of PD-L1 expression in tumor and immune cells in squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *Problems in Oncology.* 2017;63(5):759-765. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30779777>.

9. Hanna G.J., Woo S.-B., Li Y.Y., Barletta J.A., Hammerman P.S., Lorch J.H. Tumor PD-L1 expression is associated with improved survival and lower recurrence risk in young women with oral cavity squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(5):568-577. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.09.006>.

10. Vicente J.C., Rodríguez-Santamarta T., Rodrigo J. P., Blanco-Lorenzo V., Allonca E., García-Pedrero J.M. PD-L1 Expression in Tumor Cells Is an Independent Unfavorable Prognostic Factor in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;Mar;28(3):546-554. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0779>.

11. Yoshida S., Nagatsuka H., Nakano K., Kogashiwa Y., Ebihara Y., Yano M., Yasuda M. Significance of PDL1 Expression in Tongue Cancer Development. *Int J Med Sci.* 2018;15(14):1723-1730. <https://doi.org/10.7150/ijms.27860>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 15.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2020

Принята к публикации / Accepted 29.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-онколог отделения №11 (противоопухолевой лекарственной терапии) Санкт-Петербургского

государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

dr.s.kutukova@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

Kutukova, Svetlana I., MD, PhD, Associate Professor of Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "First Pavlov State Medical University", Medical oncology

gist, Chemotherapy Department №11, SP SBIH "City clinical oncology dispensary", Saint Petersburg, Russian Federation

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, врач-онколог отделения №11 (противоопухолевой лекарственной терапии) Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

drnpb@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0402-6067>

Beliak, Natalia P., Assistant Professor of the Department of Oncology of Saint Petersburg University, oncologist of Department №11 (antitumor drug therapy) "City clinical oncological dispensary", Saint Petersburg, Russian Federation

Раскин Григорий Александрович, д.м.н., руководитель отдела патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

rasking@list.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7522-6552>

Raskin, Grigoriy A., PhD, MD, DSc, Head of the Department of A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technology, Saint Petersburg, Russian Federation

Мухина Марина Семеновна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

mukhina.mar@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3735-6145>

Mukhina, Marina S., PhD, Senior Researcher of the Department of the Federal State Budgetary Institution A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technology, Saint Petersburg, Russian Federation

Иваськова Юлия Владимировна, ассистент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-онколог отделения №7 (опухолей головы и шеи) Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

lvaskovajuli@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0814-7640>

Ivaskova, Yuliya V., Assistant Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Разумова Александра Ярославовна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

alserova@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0415-3413>

Razumova, Aleksandra Y., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

DENTALEXPO®

Календарь выставок 2021

<p>● КРАСНОЯРСК</p> <p>17-19 ФЕВРАЛЯ Дентал-Экспо Красноярск</p>	<p>● АЛМАТЫ</p> <p>26-28 МАЯ Kazdentexpo</p>	<p>● ВОЛГОГРАД</p> <p>12-14 ОКТЯБРЯ Волга Дентал Саммит</p>
<p>● ВОЛГОГРАД</p> <p>23-25 МАРТА Дентал-Экспо Волгоград</p>	<p>● САМАРА</p> <p>26-28 МАЯ Дентал-Экспо Самара</p>	<p>● АЛМАТЫ</p> <p>14-16 ОКТЯБРЯ Cadex</p>
<p>● БИШКЕК</p> <p>30 МАРТА-1 АПРЕЛЯ Стоматология СПб Дентал-Экспо СПб</p>	<p>● ВОРОНЕЖ</p> <p>7-8 ИЮНЯ Стоматологический форум Черноземья</p>	<p>● САНКТ-ПЕТЕРБУРГ</p> <p>26-28 ОКТЯБРЯ Дентал-Экспо СПб</p>
<p>● МОСКВА</p> <p>26-28 АПРЕЛЯ Дентал Салон</p>	<p>● МОСКВА</p> <p>20-23 СЕНТЯБРЯ Дентал-Экспо</p>	<p>● РОСТОВ-НА-ДОНУ</p> <p>НОЯБРЬ Дентал-Экспо Ростов</p>
<p>● САНКТ-ПЕТЕРБУРГ</p> <p>12-14 МАЯ Стоматология Санкт-Петербург</p>	<p>● УФА</p> <p>6-8 ОКТЯБРЯ Дентал-Экспо Уфа</p>	<p>● ЕКАТЕРИНБУРГ</p> <p>ДЕКАБРЬ Дентал-Экспо Екатеринбург</p>

Московские выставки: Анна Исаева, mos@dental-expo.com, +7 499 707 23 07

Региональные выставки: Татьяна Фролова, region@dental-expo.com, +7 499 707 23 07