Бөөрний эст өмөнгийн эдэд PD-1/PDL-1 уургийн нийлэгжлийг тодорхойлсон дүн

Ц.Анужин[1,2], Б.Еркебулан[4], Л.Саямаа[2,3], Э.Баярмаа[2,3]

[1]АШУҮИС, Био-Анагаахын хүрээлэн Эмгэг судлалын лаборатори
[2]АШУҮИС, Био-АС, Эмгэг судлал, Шүүх эмнэлгийн тэнхим
[3]АШУҮИС, МЯЭ-ийн Эмгэг судлалын тасаг
[4]АШУҮИС, НЭМС, Эпидимиологи, Биостатистикийн тэнхим
Цахим шуудан: Anujin.ts@mnums.edu.mn, Утас: 91668778

Түлхүүр үг:

Иммунохистохими
Фурманы ангилал
CD274
CD279

Товч утга:

Үндэслэл: Сүүлийн жилүүдэд хорт хавдрын эмчилгээнд дархлаа судлалын аргыг өргөнөөр хэрэглэх болжээ. Бөөрний хавдрын үүсэх механизм, ястан үндэстний онцлогоос хамаарч тухайн уургийн нийлэгжил харилцан адилгүй ялгаатай байгааг тэмдэглэсэн байна. Манай улсын эмгэг судлалын практикт оношлогдож буй бөөрний хорт хавдрын эдэд PD-1/PD-L1 нийлэгжлийг анх удаа тодорхойлоход бидний судалгааны үндэслэл оршино. **Зорилго:** Бөөрний эст өмөнгийн эдэд PD-1/PD-L1 уургийн нийлэгжлийг эмгэг судлалын онцлогтой харьцуулан судалж, тавиланг тодорхойлох. **Арга, аргачлал:** XCYT-ийн эмгэг судлалын тасгийн лабораторид 2017-2020 онд бөөрний хавдрын улмаас мэс заслаар авагдсан 217 биопсийн лааны тосон цутгамагийн архивын материалыг ретроспектив судалгааны загвараар гүйцэтгэв. **Үр дүн:** Бидний судалгаанд хамрагдсан 217 бөөрний хавдраар өвчлөгсдийн дундаж нас 55.6±13.1, PD-L1 уургийн илрэл нь бичил бүтцийн саркоматоид, рабдоид өөрчлөлт, хавдрын эдийн үхжилтэй статистик ач холбогдолтой ($p<0.05$) байв. **Дүгнэлт:** PD-L1/PD-1 уургийн нийлэгжил эерэг илрэх нь бөөрний эст өмөнтэй эмчлүүлэгчдийн амьдрах чадварт статистик ач холбогдолгүй байна.

Үндэслэл: Насанд хүрэгчдэд тохиолддог нийт хорт хавдрын 3%-ийг бөөрний эст өмөн (БЭӨ)(renal cell carcinoma (RCC)) эзэлдгийн 70-80 хувь нь цайвар эст БЭӨ (Clear Cell RCC) байдаг.[1,2] Байран буюу хэсэг газрыг хамарсан БЭӨ-ийн үед мэс заслаар хавдрыг тайрахад хангалттай байдаг бол үсэрхийлсэн БЭӨ-г эмчлэхэд хүндрэлтэй төдийгүй оношлогдсон эмчлүүлэгчдийн тавилан маш муу байдаг.[3] Vascular endothelial growth factor (VEGF) судасны ургалтын хүчин зүйл, mammalian target of rapamycin (mTOR)-ны дарангуйлагч зэрэг бай эмчилгээг хэрэглэж эхэлснээр үсэрхийлсэн БЭӨ-тэй эмчлүүлэгчдийн амьдрах боломж сайжирч байгаа боловч оношилгооны өвөрмөц маркер одоог хүртэл тодорхой болоогүй байна.

Сүүлийн жилүүдэд хорт хавдрын эмчилгээнд дархлаа эмчилгээний аргыг өргөнөөр хэрэглэх болжээ. PD-1 (programmed cell death – 1) рецептор (CD279) нь идэвхижсэн Т эсийн гадаргуу дээр илэрнэ. Түүний лиганд PD-L1 (B7-H1; CD274) ба PD-L2 (B7-DC; CD273) нь сэртэнт эс болон макрофагийн гадаргуу дээр голчлон экспресслэгддэг.[4] Хорт меланома болон уушгины хавтгай эст өмөнгийн үед PD-1/PD-L1 уураг нь дархлаа тэвчил болон хавдрын ургалтад чухал ач холбогдолтой болохыг баталсан судалгаанууд цөөнгүй хэвлэгджээ.[5] Бөөрний хавдрын эдэд PD-1/PD-L1 уургийг иммунохистохимийн аргаар илрүүлж, Nivolumab, Avelumab зэрэг дархлаа эмчилгээг хэрэглэх боломжийг тодорхойлсон судалгаанууд хийгдэж эмнэлзүйд нэвтэрч байна.[4,6] Гэхдээ бөөрний хавдрын үүсэх механизм, ястан үндэстний онцлогоос хамаарч тухайн уургийн нийлэгжил харилцан адилгүй ялгаатай байгааг тэмдэглэсэн байдаг. Манай улсын эмгэг судлалын практикт оношлогдож буй бөөрний хорт хавдрын эдэд PD-1/PD-L1 уургийн нийлэгжлийг тодорхойлох дорвитой ажил хийгдээгүй байгаа нь бидний судалгааны үндэслэл болсон юм.

Зорилго: Бөөрний эст өмөнгийн эдэд PD-1/PD-L1 уургийн нийлэгжлийг эмгэг судлалын онцлогтой харьцуулан судалж, амьдрах тавиланг тодорхойлох.

Арга, аргачлал: Энэхүү судалгааг АШУҮИС-ийн Био-АС-ийн Эмгэг судлал, Шүүх эмнэлгийн тэнхимийг түшиглэн АШУҮИС-ийн МЯЭ, ХСҮТ-ийн эмгэг судлалын тасгийн лабораторид 2017-2020 онуудад бөөрний хавдрын улмаас мэс заслаар авагдсан 217 архивын материалыг ашиглан ретроспектив судалгааны загвараар гүйцэтгэв. Бүх тохиолдлын эмгэг судлалын өөрчлөлтийг хоёр эмгэг судлаач эмч дахин үнэлж, эдийн микроаррай бэлтгэж, PD-L1 (CD274, AHP-1703, BIO-RAD) болон PD-1 поликлонт эсрэгбие (CD279, AHP-1706, BIO-RAD) ашиглан иммунохистохимийн аргаар будаж үр дүнг тооцов. Урвалын үр дүнг үнэлэхдээ хавдрын эдэд PD-L1/PD-1 уургийн илрэлийг сөрөг (0) болон эерэг (+1 сул, +2 дунд зэрэг, +3 хүчтэй) гэж хуваан будагдалтын зэргээр үнэлж, тоон үзүүлэлтийн үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS 25.0 программ ашиглан дундаж утга, стандарт хазайлт, Хи квадрат тест, Каплан Мейерийн аргаар амьдрах тавиланг тодорхойлсон.

Үр дүн: Бидний судалгаанд 27-оос 88 насны 217 БЭӨ-тэй үйлчлүүлэгч хамрагдсаны дундаж нас нь 55.6±13.1 жил байв. Бөөрний цайвар эст өмөн 187 (86.1%), бөөрний хөхлөгт эст өмөн 19 (8.8%), хромофоб өмөн 11 (5.1%), тус тус оношлогдсон бөгөөд эмнэлзүй-эмгэг судлалын зарим үзүүлэлтийг хүснэгт 1-т харуулав.

Хүснэгт 1. Эмнэлзүй-эмгэг судлалын зарим үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Тоо	Хувь
Нас	55.6±13.1	
Хүйс		
Эмэгтэй	115	53.0
Эрэгтэй	102	47.0
Хавдрын хэмжээ см (медиан) 4 см (2.6-5)		
Хагалгааны төрөл		
Хэсэгчилсэн	7	3.2
Бүтэн	210	96.8
Бөөрний дээд булчирхай мэс заслаар тайрагдсан		
Үгүй	151	69.9
Тийм	65	30.1
Аль тал		
Зүүн	103	53.6
Баруун	88	45.8
Байршил		
Дээд туйл	56	34.8
Дунд хэсэг	43	26.7
Доод туйл	61	37.9
Хистологийн төрөл		
Цайвар эст	187	86.1
Хромофоб	11	5.1
Хөхлөгт	19	8.86
Амьд эсэх		
Амьд	209	96.3
Нас барсан	8	3.7

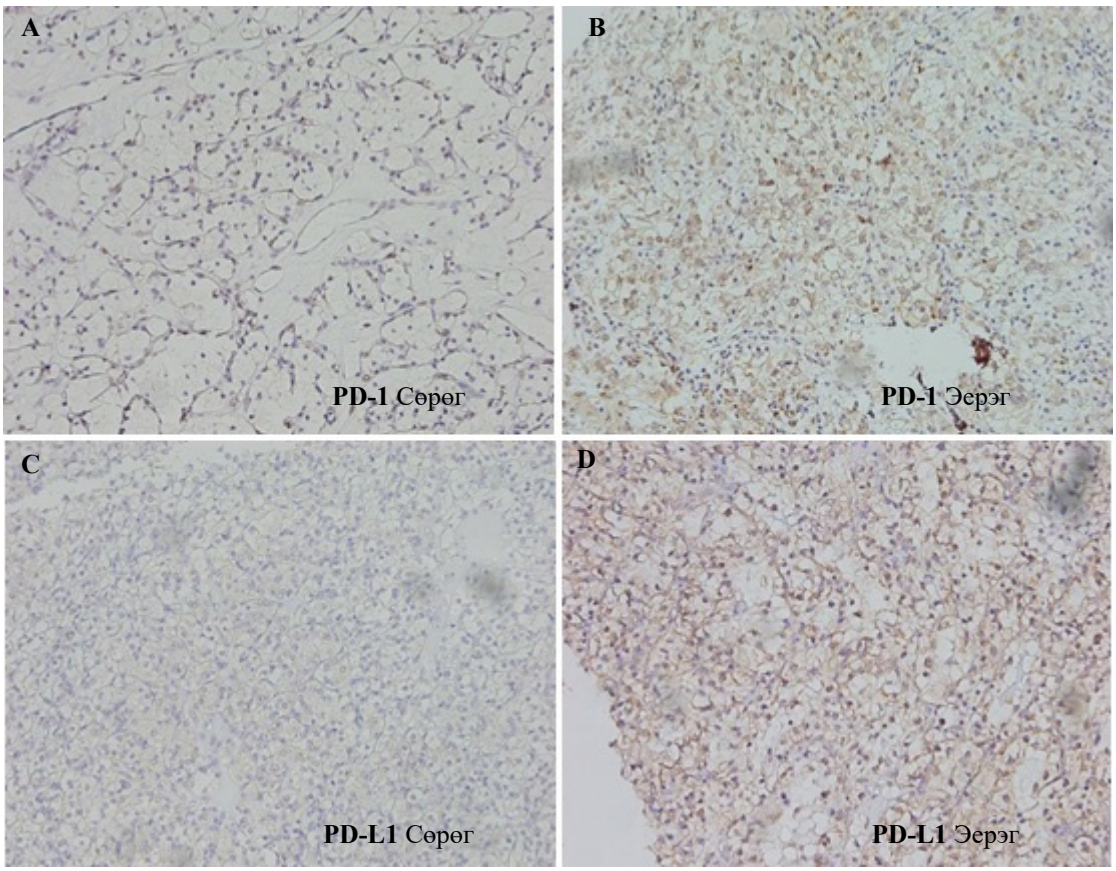
Бөөрний эст өмөнгийн эдэд PD-L1/PD-1 уургийн нийлэгжилтийг эмгэг бүтцийн өөрчлөлттэй харьцуулсан үр дүнг хүснэгт 2-т харуулав. БЭӨ-ийн эдэд саркоматоид өөрчлөлттэй 3 (25%), саркоматоид өөрчлөлтгүй 113 (57.4%) тохиолдолд PD-L1 тус тус эерэг будагдсан нь ач холбогдол бүхий ялгаатай нь тодорхойлогдов (p=0.029). БЭӨ-ийн эдэд үхжил илэрсэн 50 (79.4%), үхжил илрээгүй 94 (63.9%), рабдоид өөрчлөлттэй 1 (20.0%), рабдоид өөрчлөлтгүй 143 (69.8%) тохиолдолд PD-1 тус тус эерэг илэрсэн нь стастистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа (p<0.05). БЭӨ-ийн I үе шатанд 87 (54.4%) PD-L1/ 109 (67.7%) тохиолдолд PD-1 эерэг, II-IV үе шатанд 29 (59.2%) PD-L1/35(71.4%)PD-1 эерэг илэрсэн нь ач холбогдол бүхий ялгаагүй байна (p=0.553/p=0.623) байв. Фурманы ангиллаар хавдрын эсийн бөөмийн гажигшил багатай 64 (53.3%), бөөмийн гажигшил ихтэй 52 (58.4%) тохиолдолд PD-L1 эерэг (p=0.464), бөөмийн гажигшил багатай 81 (66.9%), бөөмийн гажигшил ихтэй 63 (70.8%) тохиолдолд PD-1 эерэг (p=0.553) илэрсэн байна Судалгаанд нийт хамрагдагсдын амьдрах тавиланг PD-L1/PD-1 уургийн нийлэгжилттэй харьцуулахад амьд байгаа эмчлүүлэгчид 112 (55.7%), нас барсан эмчлүүлэгчдийн 4 (50.0%) тохиолдолд PD-L1 эерэг (p=0.749), амьд байгаа 138 (68.3%), нас барсан эмчлүүлэгчдийн 6 (75.0%) тохиолдолд PD-1 тус тус эерэг (p=0.690) илэрсэн нь ач холбогдол бүхий ялгаагүй байна (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Бөөрний эст өмөнгийн эдэд PD-L1/PD-1 уургийн нийлэгжилтийг эмгэг бүтцийн өөрчлөлттэй харьцуулсан үр дүн

Үзүүлэлт	Нийт	PD-L1		P утга	PD-1		P утга
		Сөрөг	Эерэг		Сөрөг	Эерэг	
	n	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Саркоматоид өөрчлөлт				0.029*			0.431
Тийм	12	9 (75)	3 (25)		5 (41.7)	7 (58.7)	
Үгүй	198	84 (42.6)	113 (57.4)		61 (30.8)	137 (69.8)	
Цус харвалт				0.769			0.865
Тийм	100	43 (43.4)	56 (56.6)		32 (32.0)	68 (68.0)	
Үгүй	110	50 (45.5)	60 (54.5)		34 (30.9)	76 (69.1)	
Үхжил				0.9			0.027*
Тийм	63	28 (45.2)	34 (54.8)		13 (20.6)	50 (79.4)	
Үгүй	147	65 (44.2)	82 (55.8)		53 (36.1)	94 (63.9)	
Рабдоид өөрчлөлт				0.480			0.018*
Тийм	5	3 (60.0)	2 (40.0)		4 (80.0)	1 (20.0)	
Үгүй	205	90 (44.1)	114 (55.9)		62 (30.2)	143 (69.8)	
Бөөрний захын өөхний нэвчилт				0.324			0.153
Тийм	14	8 (57.1)	6 (42.9)		2 (14.3)	12 (85.7)	
Үгүй	196	85 (43.6)	110 (56.4)		64 (32.7)	132 (67.3)	
Тэвшинцрийн нэвчилт				0.810			0.152
Тийм	26	11 (42.3)	15 (57.7)		5 (19.2)	21 (80.8)	
Үгүй	184	82 (44.8)	101 (55.2)		61 (33.2)	123 (66.8)	
Судас тунгалгийн нэвчилт				0.516			0.261
Тийм	17	7 (41.2)	10 (58.8)		4 (23.5)	13 (76.5)	
Үгүй	193	85 (44.5)	106 (55.5)		61 (31.8)	131 (68.2)	
Уйланхайт өөрчлөлт				0.309			0.936
Тийм	74	29 (39.7)	44 (60.3)		23 (31.1)	51 (68.9)	
Үгүй	136	64 (47.1)	72 (52.9)		43 (31.6)	93 (68.4)	
Үе шат				0.553			0.623
I	161	73 (45.6)	87 (54.4)		52 (32.3)	109(67.7)	
II - IV	49	20 (40.8)	29 (59.2)		14 (28.6)	35(71.4)	
Фурманы зэрэг				0.464			0.553
Бага (1+2)	121	56(46.7)	64(53.3)		40(33.1)	81(66.9)	
Их(3+4)	89	37(41.6)	52(58.4)		26 (29.2)	63(70.8)	
Тавилан				0.749			0.690
Амьд буй	202	89 (44.3)	112 (55.7)		64 (31.7)	138 (68.3)	
Нас барсан	8	4 (50.0)	4 (50.0)		2 (25.0)	6 (75.0)	

***Тайлбар*: *$p<0.05$**

Бөөрний эст өмөнгийн эд дэх PD-L1/PD-1 уургийн илрэлийн будагдалтын байдлыг зураг 1-т харуулав.



Зураг 1. Бөөрний цайвар эст өмөнгийн эд дэх PD-L1/PD-1 уургийн илрэл

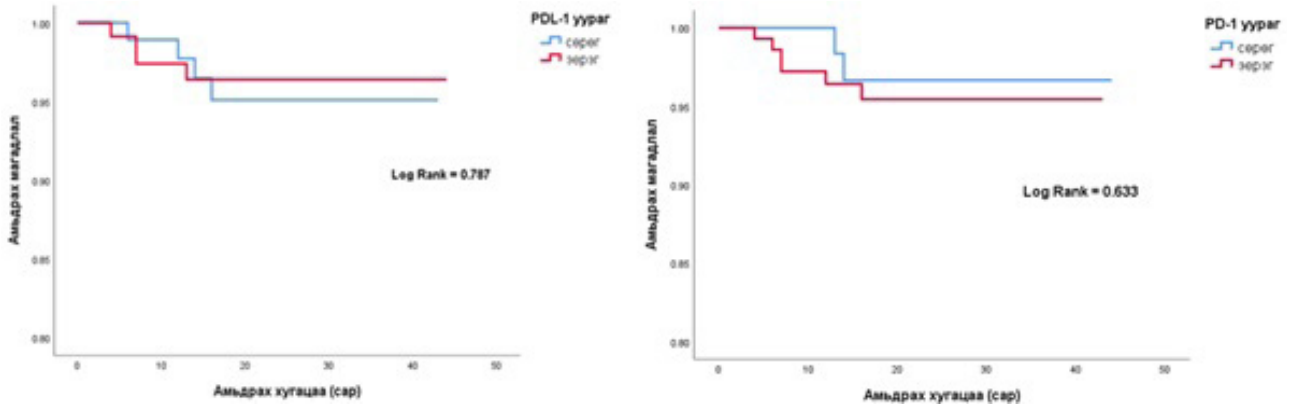
Тайлбар: A. Хавдрын эсэд PD-1 сөрөг будагдсан. B. Хавдрын эсэд PD-1 эерэг будагдсан. C. Хавдрын эсэд PD-L1 сөрөг будагдсан. D. Хавдрын эсэд PD-L1 эерэг будагдсан. Будалт: PD-1/ PD-L1 уураг, өсгөлт x 200.

БЭӨ-тэй эмчлүүлэгчдийн амьдрах тавилан тодорхойлсон дүнг тоон үзүүлэлтээр хүснэгт 3-т харуулав. Түүврийн хүрээнд судалгаанд хамрагсдын хувьд PD-1 уураг эерэг илэрсэн тохиолдлын амьдрах дундаж хугацаа 41.4 сар, PD-L1 уураг эерэг илэрсэн тохиолдлын амьдрах дундаж хугацаа 42.7 сар байв (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. БЭӨ-тэй эмчлүүлэгчдийн амьдрах тавилан тодорхойлсон дүн

Үзүүлэлт	Амьдрах дундаж хугацаа	Стандарт алдаа	95%-ийн и.и.		P утга
			Доод утга	Дээд утга	
PD-L1 уураг					0.787
Сөрөг	41.4	0.7	40.0	42.9	
Эерэг	42.7	0.6	41.4	43.9	
PD-1 уураг					0.633
Сөрөг	42.9	0.7	41.5	44.3	
Эерэг	41.4	0.6	40.2	42.6	
Нийт	**42.6**	**0.5**	**41.6**	**43.5**	

БЭӨ-тэй эмчлүүлэгчийн амьдрах тавиланг тодорхойлсон хугацааг график хэлбэрээр зураг 2-т харуулав. PD-1 уураг эерэг илэрсэн (p=0.787) тохиолдлын амьдрах дундаж хугацаа PD-L1 уураг эерэг илэрсэн (p=0.633) тохиолдлоос 1.5 сараар бага амьдрах чадвартай байгаа боловч статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илэрсэнгүй (Зураг 2).



Зураг 2. БЭӨ-тэй эмчлүүлэгчийн амьдрах тавиланг тодорхойлсон нь

Тайлбар: Босоо тэнхлэгт- амьдрах магадлал, хэвтээ тэнхлэгт -амьдрах хугацаа

Хэлцэмж: ДЭМБ-ын 2020 оны статистик үзүүлэлтээр бөөрний хавдрын 431288 (2.2%) шинэ тохиолдол бүртгэгдэж 15 байранд эрэмбэлэгдэж байгаа бөгөөд Монгол улсад 2020 оны эрүүл мэндийн үзүүлэлтээр зонхилон тохиолдох 10 хавдрын 9-р байранд бөөрний хавдар эрэмбэлэгдэж, шинэ тохиолдол 190 (2.8%) бүртгэгдсэн байна.[7,8] БЭӨ-ийн хистологийн зураглалд хорт хавдрын эс фибросаркома төстэй, хуйларсан чиглэлтэй, ээрүүл хэлбэрийн эс давамгайлсан бүтцийн өөрчлөлтийг саркоматоид гэж нэрлэнэ. Рабдоид өөрчлөлт нь нягт хүчиллэг оршихууныг эсийн сийвэндээ агуулсан, бөөм нь захдаа байрласан том эпителиод эсүүд бүхий зураглалыг хэлнэ.[9,10]

Ихэнх судалгаанд PD-L1 эерэг илрэх нь амьдрах чадвар болон тавилан муутай байгааг илэрхийлсэн бол зарим судалгаанд тавилантай чухал холбоотой эсэхийг тогтоож чадаагүй байна.[11] Бидний судалгаанд хамрагдагсдын 55.5% ба 68.6% нь PD-L1 ба PD-1 тус тус эерэг илэрсэн нь эмгэг судлалын онцлог, саркоматоид болон рабдоид өөрчлөлттэй статистик ач холбогдол бүхий хамааралтай байгаа нь Ueda.K (2018) нарын судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.[12] Түүнчлэн Монгол улсад бөөрний эст өмөнгийн үед хийгдэж буй химийн эмчилгээтэй хавсран дархлаа эмчилгээг хийх хэрэгцээг судлах, хавдар судлалын практикт нэвтрүүлэх боломжтой байгааг харуулж байна. Манай оронд PD-1/PD-L1 уургийн нийлэгжлийг иммунохистохимийн аргаар үнэлэх оношилгооны өртөг өндөр, биомаркеруудыг нэвтрүүлээгүй байгаа нь бидний судалгааны хязгаарлагдмал тал болсон юм.

Дүгнэлт: Бидний судалгаанд хамрагдсан БЭӨ-ийн эдэд PD-L1/PD-1 уургийн нийлэгжил эерэг илэрч байгаа нь хавдрын эсийн үхжил, саркоматоид болон рабдоид өөрчлөлттэй холбоотой байна. PD-L1/PD-1 уургийн илрэл эерэг илэрч буй нь БЭӨ-тэй эмчлүүлэгчийн амьдрах тавиланд статистик ач холбогдолгүй байгаа нь БЭӨ эрт үе шатанд оношлогдож байгаатай холбоотой гэж үзэж байна.

Ном зүй:

1. *Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA: a cancer journal for clinicians. Sep-Oct 2010;60(5):277-300.*
2. *Gnarra JR, Tory K, Weng Y, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. Nature genetics. May 1994;7(1):85-90.*
3. *Cho IC, Chung J. Current status of targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Korean journal of urology. Apr 2012;53(4):217-228.*
4. *Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. OncoTargets and therapy. 2016;9:5023-5039.*
5. *Zhang T, Xie J, Arai S, et al. The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies for treatment of advanced or refractory cancers: a meta-analysis. Oncotarget. Nov 8 2016;7(45):73068-73079.*
6. *Weinstock M, McDermott D. Targeting PD-1/PD-L1 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Therapeutic advances in urology. Dec 2015;7(6):365-377.*
7. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians. May 2021;71(3):209-249.*
8. *төв ЭМХ. Эрүүл Мэндийн үзүүлэлт 2020. 2020.*
9. *de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. The American journal of surgical pathology. Mar 2001;25(3):275-284.*
10. *Przybycin CG, McKenney JK, Reynolds JP, et al. Rhabdoid differentiation is associated with aggressive behavior in renal cell carcinoma: a clinicopathologic analysis of 76 cases with clinical follow-up. The American journal of surgical pathology. Sep 2014;38(9):1260-1265.*
11. *Sayed Elkhodary H, E Nasr K, H Ahmed S, M Shakweer M, Ezz-Eldin MM. Clinicopathological correlation and prognostic value of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. Immunopathol Persa 2022;10(10).*
12. *Ueda K, Suekane S, Kurose H, et al. Prognostic value of PD-1 and PD-L1 expression in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. Urologic oncology. Nov 2018;36(11):499 e499-499 e416.*

Results of PD-1/PD-L1 protein expression in renal cell carcinoma

Anujin Ts[1,2], Yerkyebulan B[4], Sayamaa L[2,3], Bayarmaa E[2,3]

[1]Pathology laboratory, Institute of Biomedical Science, MNUMS
[2]Department of Pathology and Forensic medicine School of Biomedicine, MNUMS
[3]Department of Pathology, Mongolian-Japan Hospital, MNUMS
[4]Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, MNUMS
E-mail: Anujin.ts@mnums.edu.mn, Tel: 91668778

Introduction: In recent years, immunotherapy has become more widely used in the treatment of cancer. It has been noted that protein synthesis varies depending on the mechanism of renal cell carcinoma and ethnicity. Therefore, our research is based on the first determination of PD-1 / PD-L1 synthesis in kidney cancer tissue diagnosed in pathological practice in our country.
Aim: To study the synthesis of PD-1 / PD-L1 protein in renal cell carcinoma in comparison with the pathological features and to determine the prognosis.
Materials and Methods: Immunohistochemical staining was performed using PD-L1 (CD274, AHP-1703, BIO-RAD) and PD-1 polyclonal antibodies (CD279, AHP-1706, BIO-RAD) by preparing microarrays of 217 renal cell carcinomas.
Results: Evaluation of sarcomatoid, rabdoid and tumor necrosis in renal cell carcinoma revealed significant differences in the presence of PD-L1 antibody positivity ($p < 0.05$).
Conclusions: Positive expression of PD-L1 / PD-1 protein is not related to the survival of renal cell carcinoma.

Keywords: Immunohistochemistry, Fuhrman grade, CD274, CD279.