Бамбай булчирхайн хөхлөг өмөнгийн эдэд PD-L1 уургийг илрүүлсэн дүн

О.Сүрэн[1,3], Л.Саямаа[1,3], М.Мөнхзол[2], А.Ганчимэг[1], Б.Анархүү[1,4], Б.Нямжаргал[4], Б.Уранчимэг[3], Ш.Энхтуяа[4], Э.Баярмаа[1,2]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Эмгэг судлал, Шүүх эмнэлгийн тэнхим
[2]АШУҮИС, Био-АС, Эмгэг физиологийн тэнхим
[3]АШУҮИС, МЯЭ, Эмгэг судлалын тасаг
[4]ХСҮТ, Эмгэг судлалын тасаг
Цахим шуудан: suren@mnums.edu.mn, Утас: 99065165

Түлхүүр үг:

Бамбай булчирхайн өмөн
Эмгэг судлалын онцлог
Иммуногистохими
Дархлаа эмчилгээ

Товч утга:

Үндэслэл: Бамбай булчирхайн хавдрыг нарийн зүүний хатгалт болон эд судлалын аргаар оношлож, мэс засал эмчилгээ, хими эмчилгээ, бай эмчилгээ, дархлаа эмчилгээг хавдрын үе шатанд тохируулан хийдэг. PD-L1 уураг нь хавдрын эсийн гадаргууд илэрснээр Т лимфоцит эсийн идэвхийг дарангуйлж дархлааны хариу урвалаас зайлсхийдэг. Үүнд үндэслэн дархлаа эмчилгээнд PD-1, PD-L1 уургийн харилцан үйлчлэлийг ашиглаж хими эмчилгээтэй хавсарч хийх болсон. Бамбай булчирхайн хорт хавдрын эдэд PD-L1 уургийг илрүүлэх нь тохирсон үр дүнтэй эмчилгээг сонгоход чухал ач холбогдолтой юм. Иймээс манай оронд тохиолдож буй бамбай булчирхайн хавдрын эдэд PD-L1 уургийг илрүүлэх судалгааг хийх хэрэгцээ байна гэж үзсэн. **Зорилго:** Бамбай булчирхайн хөхлөгт өмөнгийн эдэд PD-L1 уургийг тодорхойлох. **Арга, аргачлал:** Бид энэхүү судалгааг ХСҮТ-д 2018-2019 оны хооронд бамбай булчирхайн мэс засал эмчилгээ хийлгэсэн үйлүүлэгчдийн 22 ширхэг лааны тосон цутгамаг ашиглан PD-L1 уургийг иммуногистохимийн аргаар хийж гүйцэтгэв. **Үр дүн:** Бидний судалгаанд 19-71 насны бамбай булчирхайн хөхлөгт өмөн оноштой нийт 22 үйлчлүүлэгч хамрагдсан. Дундаж нас 46.55±15 жил байсан бөгөөд хүйсийн хувьд 86.04% (n=19) нь эмэгтэй, 13.6% (n=3) нь эрэгтэй байв. Бамбай булчирхайн хөхлөгт өмөнг байршлаар ангилахад нийт 22 тохиолдлын 7 (31.8%) зүүн дэлбэнд, 6 (27.3%) баруун дэлбэнд, хоёр талыг хамарсан 5 (22.7%) тохиолдол байв. Хавдрын голчийг хэмжихэд хамгийн багадаа 0.5 см, хамгийн ихдээ 10 см хэмжээтэй, дундаж хэмжээ нь 1.6±0.5 см хэмжээтэй байсан ба ≤1 см хэмжээтэй 11 тохиолдлын 7 (63.6%) PD-L1 уураг эерэг, 4 (36.4%) сөрөг илэрсэн, 10 харин ≥1 см хэмжээтэй нийт 7 тохиолдол бүгд PD-L1 уураг эерэг будагдсан ч гэсэн статистик ялгаа ажиглагдсангүй. Бамбай булчирхайн хөхлөгт өмөнгийн дэд хэв шинжийг илрүүлэхэд сонгодог хэлбэр нь 12 (54.5%), фолликул хэлбэр нь 10 (45.5%) тус тус илэрсэн. Хөхлөгт өмөнгийн эмнэлзүйн эмгэг судлалын онцлогийг PD-L1 уургийн илрэлтэй уялдуулан судлахад хөхлөгт өмөнгийн сонгодог хэлбэрийн 12 тохиолдлын 9 (40.9%) тохиолдолд PD-L1 уураг эерэг, 3 (13.6%) тохиолдолд сөрөг байсан бол фолликул хэлбэрийн нийт 10 тохиолдлын 8 (80%) эерэг, 2 (20%) сөрөг будагдсан. **Дүгнэлт:** Бамбай булчирхайн хөхлөгт өмөнгийн эдэд PD-L1 уургийг иммуногистохимийн аргаар илрүүлэхэд 77.3% (n=17) нь эерэг үнэлэгдсэн. PD-L1 уургийн илрэл нь хөхлөгт өмөнгийн эмгэг судлалын зарим онцлогтой хамааралгүй байлаа.

Үндэслэл: Бамбай булчирхайн хавдрыг нарийн зүүний хатгалт болон эд судлалын аргаар оношлож, мэс засал, шаардлагатай тохиолдолд хими эмчилгээ, бай эмчилгээ, дархлаа эмчилгээ хийдэг. Immunechekpoint уураг болох PD-L1 уураг нь хавдрын эсийн гадаргууд илэрснээр Т лимфоцит эсийн PD-L молекултай харилцан үйлчилж дархлааны эсийг дарангуйлж хариу урвалаас зайлсхийдэг. Дээрхи эмгэг жамд үндэслэн дархлаа эмчилгээг хими эмчилгээтэй хавсарч хийснээр синергетик үйлчилгээ үзүүлж эмчилгээний үр дүн

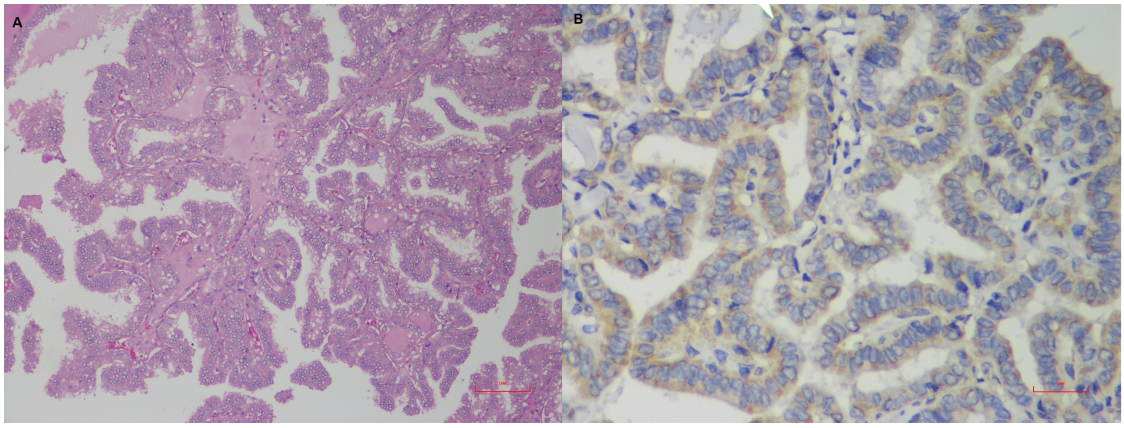
сайжирч байн[1-5]. Бамбай булчирхайн хорт хавдрын эдэд PD-L1 уургийг илрүүлэх нь тохирсон үр дүнтэй эмчилгээг сонгоход чухал ач холбогдолтой юм. Иймээс манай оронд тохиолдож буй бамбай булчирхайн хавдрын эдэд PD-L1 уургийг илрүүлэх судалгааг хийх хэрэгцээ байна гэж үзсэн.

Зорилго: Бамбай булчирхайн хөхлөг өмөнгийн эдэд PD-L1 уургийг тодорхойлох.

Арга, аргачлал: Бид эмнэлзүйн туршилт судалгааны загварыг ашиглан Хавдар Судлалын Үндэсний Төвд 2018-2019 оны хооронд бамбай булчирхайн мэс засал эмчилгээ хийлгэсэн эмчлүүлэгчдийн блок лааны тосон цутгамал ашиглан PD-L1 уургий иммунохистохимийн аргаар илрүүлэх судалгаа хийж гүйцэтгэсэн (No2021/Д). Урвалын үр дүнг үнэлэхдээ Хувиргагдсан Аленредийн (Modified Allred) үнэлгээний системээр үнэлсэн дүгнэсэн. Уг үнэлгээ нь хавдрын эсийн мембраны будагдалтын хүч болон тархалтанд үндэслэн үнэлгээг гаргадаг. Будагдалтын хүчийг 0 оноо (сөрөг), 1 оноо(сул), 2 оноо (дунд зэрэг), 3 оноо(хүчтэй), эерэг будагдсан эсийн тархалт 0 оноо (сөрөг), 1 оноо (6-25%), 2 оноо (26-50%), 3 оноо (51-75%), 4 оноо (76-100%). Нийт оноог хоёр параметрийн нийлбэрээр тооцдог. Нийт оноо нь 0-3 оноо бол сөрөг, 3-7 оноог нь эерэг гэж үнэлэв[6].

Үр дүн: Бидний судалгаанд 19-71 насны бамбай булчирхайн хавдар оноштой нийт 22 үйлчлүүлэгч хамрагдсан бөгөөд судалгаанд хамрагдагсдын дундаж нас 46.55±15 жил байсан бөгөөд 86.04% (n=19) нь эмэгтэй, 13.6% (n=3) нь эрэгтэй байв. Бамбай булчирхайн хавдрын байршлаар ангилахад нийт 22 тохиолдлын 7 (31.8%) зүүн дэлбэнд, 6 (27.3%) баруун дэлбэнд, хоёр талыг хамарсан 5 (22.7%) тохиолдол байв. Хавдрын голчийг хэмжихэд хамгийн багадаа 0.5 см, хамгийн ихдээ 10 см хэмжээтэй дундаж хэмжээ нь 1.6±0.5 см хэмжээтэй байсан. Лааны тосонд цутгасан бамбай булчирхайн хөхлөг өмөнгийн нийт 22 эдэд иммуногистохимийн аргаар PD-L1 уургийг илрүүлэхэд 77.3% (n=17) нь эерэг, 22.7% (n=5) нь үнэлэгдсэн боловч хэвшинжүүдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй (*p=0.31*).

Хөхлөгийн өмөнгийн эдэд PD-L1 эмгэг судлалын өвөрмөц онцлогуудтай харьцуулан судлахад хавдрын хэмжээтэй ач холбогдол бүхий хамаарал илэрсэнгүй (*p=0.11*). Мэс заслын ирмэг сөрөг тохиолдлын 3 (13.6%) нь PD-L1 сөрөг, 12 (54.5%) нь PD-L1 эерэг тус тус үнэлэгдсэн (*p=1.00*). Цус-тунгалгийн судасны нэвчилттэй тохиолдлын 3 (13.6%) нь PD-L1 сөрөг, 7 (31.8%) нь PD-L1 эерэг тодорхойлогдсон нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байна (Хүснэгт 1). Хавдрын I-II үе шатны хавдруудын 4 (18.1%) нь PD-L1 сөрөг, 9 (40.9%) нь PD-L1 эерэг үнэлэгдсэн. Тунгалгийн зангилааны үсэрхийлэлтэй тохиолдлын 4 (18.1%) нь PD-L1 сөрөг, 7 (31.8%) нь эерэг байсан нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй. Бамбай булчирхайн хөхлөг дэд хэвшинжээс хамааруулан PD-L1 нийлэгжлийг тодорхойлоход хөхлөг өмөнгийн сонгодог хэлбэр нь 9 (40.9%) тохиолдолд эерэг үнэлэгдсэн (Зураг 1), 3 (13.6%) тохиолдолд PD-L1 сөрөг байсан боловч хэвшинжүүдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илэрсэнгүй (Хүснэгт 1).



Зураг 1. Бамбай булчирхайн хөхлөгт өмөн.
А.Фиброваскуляр иш бүхий хөхлөг өмөнгийн сонгодог хэлбэр (Хематоксилин-Эозин x10).
В. Хөхлөг өмөнгийн эсүүдийг иммунохистохимийн PD-L1 эсрэгбиеэр будахад хавдрын эсүүдийн мембраныг тойроод бор өнгөөр будагдсан тул эерэг гэж үнэлсэн (PD-L1 x20).

Хүснэгт 1. Хөхлөг өмөнгийн эмгэг судлал онцлогийг PD-L1 уургийн илрэлтэй уялдуулсан дүн

Шалгуур	Онцлог шинж	PD-L1 эсрэгбие		Нийт	*p утга
		Эерэг n (%)	Сөрөг n (%)		
Хавдрын хэмжээ	≥1 см	7 (63.6%)	4 (36.4%)	11	0.11
	≤1 см	7 (100%)	0	7	
Мэс заслын ирмэг	Эерэг	2 (100%)	0	2	1.00
	Сөрөг	12 (80%)	3 (20%)	15	
Судасны нэвчилт	Тийм	7 (70%)	3 (30%)	10	1.00
	Үгүй	4 (80%)	1 (20%)	5	
Т үе шат	I-II	9 (69.2%)	4 (30.8%)	13	0.24
	III-IV	7 (100%)	0	7	
N үе шат	N0	3 (100%)	0	3	0.50
	N1	7 (63.6%)	4 (36.4%)	11	
Хөхлөг өмөнгийн дэд хэлбэр	Сонгодог	9 (75%)	3 (25%)	12	1.00
	Фоликулляр хэлбэр	8 (80%)	2 (29%)	10	

**Fisher's exact test*

Хэлцэмж: Бидний судалгаанд 19-71 насны бамбай булчирхайн хавдар оноштой нийт 22 үйлчлүүлэгч хамрагдсан бөгөөд судалгаанд хамрагдагсдын дундаж нас 46.55±15 жил байв. Dusko Dunderovic нарын бамбай булчирхайн хавдартай 201 хүний эдийн материалыг хамруулсан судалгаагаар өвчтөнүүдийн дундаж нас 51±14 байсан[7]. Харин бидний судалгаанд оролцогчдын дундаж нас 46.55±15 (17-71) жил байсан нь дээрх эрдэмтдийн судалгаанд оролцогчдийн дундаж ойролцоо байлаа. Bryan Tran нарын хөхлөг өмөн оноштой 574 хүний эдийн материалыг хамруулсан судалгаагаар хавдрын хэмжээ 2 см буюу түүнээс бага хэмжээтэй хавдар 76.5% (n=439), 2–4 см хэмжээтэй хавдар 18.3% (n=105), 4 см дээш хэмжээтэй хавдар 5.2% (n=30) тус тус тодорхойлогдсон байна. TNM ангиллын дагуу хөхлөг өмөнгийн Т үе шатыг тодорхойлсон үр дүнгээр 72.3% (n=415) T1-2 үе шат, 27.7% (n=159) T3-4 үе шат тодорхойлогдсон байв[8]. Бидний судалгаагаар Хөхлөг өмөнг хавдрын хэмжээнээс хамаарч ангилахад хөхлөг өмөнгийн ≤1 см 31.8% (n=7), ≥1 см 50 % (n=11) тус тус тохиолдол бүртгэгджээ.

Хавдрын эмгэг судлалын Т үе шатыг тодорхойлоход T1-2-р үе шатны 59.09% (n=13), T3-4-р үе шатны хавдрууд 31.8% (n=7) тус тус эзэлж байна. Дээрх судалгаатай харьцуулахад T1-2 үе шатандаа оношлогдсон хавдрын хувь бидний судалгаанд бага байгаан бамбай булчирхайн хавдар нь илүү том хэмжээтэй болсон үедээ мэс засал эмчилгээ хийгдэж буйг харуулж байна. Dusko Dunderovic болон түүний багийн бамбай булчирхайн хорт хавдартай 201 хүний эдийн N үе шат тодорхойлсон үр дүнгээс танилцуулбал 15.2% (n=87) N_1, 70.3% (n=404) N_0, 14.5% (n=83) N_x тус тус тодорхойлогдсон бол Santhia Muthusamy нарын судалгаанд 31 бамбай булчирхайн хөхлөг өмөн оноштой хүний эдийн материалыг хамруулсан судалгаагаар тунгалгийн зангилааны нэвчилтийг үнэлэхдээ 35.5% (n=11) N_1, 19.3% (n=6) N_0, 45.2% (n=14) N_x тус тус тодорхойлогдсон байна[9]. Бидний судалгаагаар N буюу тунгалгийн зангилааны нэвчилтийг үнэлэхэд, 50% (n=11) N_1, 13.6% (n=3) N_0, 36.3% (n=8) N_x байгаа нь дээрх судлаачдын үр дүнтэй харьцуулахад бидний судалгаанд тунгалгийн зангилаанд үсэрхийлэлтэй тохиолдол өндөр хувийг эзлэж байна.

Subrata Chowdhury нарын судлаачид 251 бамбай булчирхайн хөхлөг өмөнд PD-L1 уургийг илрүүлэх судалгаанд бамбай булчирхайн хөхлөг өмөнгийн дэд хэлбэрийг ялган илрүүлхэд сонгодог хэлбэр 48.6 (90), фолликул хэлбэр 24.3 (45), өндөр эст хэлбэр 11.3% (21) бусад хэлбэр нь 15.6% (29) тус тус илэрсэн байна. Бидний судалгаанд нийт 22 өвчтөн хамрагдсанаас сонгодог хэлбэр 54.5% (n=12), фолликул хэлбэр 45.5% (n=10) тус тус эзэлж байсан[10]. Дээрхи судалгаатай харьцуулахад хөхлөг өмөнгийн хэлбэрээс бидний судалгаанд сонгодог болон фолликулт хэлбэр нь илүү их, харин өндөр эст хэлбэр болон онкоцитик хэлбэрийн тохиолдол илэрсэнгүй. Subrata Chowdhury нарын судлаачид 251 бамбай булчирхайн хөхлөг өмөн оноштой эдэд PD-L1 уургийг иммуногистохимийн аргаар үзэхэд 73.7% (185) PD-L1 уураг эерэг илэрсэн. Бидний судалгаагаар нийт хөхлөг өмөнгийн эдэд PD-L1 уургийг иммуногистохимийн аргаар илрүүлэхэд 77.3% (n=17) нь эерэг, 22.7% (n=5) сөрөг байсан PD-L1 уураг илрэл дээрх судалгааны үр дүнтэй ойролцоо байлаа.

Дүгнэлт: Бамбай булчирхайн хөхлөг өмөнгийн эдэд PD-L1 уургийг иммуногистохимийн аргаар илрүүлэхэд 77.3%(n=17) нь эерэг, 22.7%(n=5) нь сөрөг үнэлэгдсэн PD-L1 уургийн илрэл нь хөхлөг өмөнгийн эмгэг судлалын онцлогтой хамааралгүй байлаа .

Ном зүй:

1. *Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. Front Pharmacol. 2017;8:561.*
2. *Safi M, Ahmed H, Al-Azab M, et al. PD-1/PDL-1 Inhibitors and Cardiotoxicity; Molecular, Etiological and Management Outlines. Journal of advanced research. 2021;29:45-54.*
3. *Zhang B, Liu Y, Zhou S, Jiang H, Zhu K, Wang R. Predictive effect of PD-L1 expression for immune checkpoint inhibitor (PD-1/PD-L1 inhibitors) treatment for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. International immunopharmacology. 2020;80:106214.*
4. *Luigi Della G, Ciro B, Rosa C, et al. Chemotherapy and/or im-*

mune checkpoint inhibitors in NSCLC first-line settin: what is the best approach?. Lung Cancer Manag. (2020) 9(1),1758-1974.
5. *Farrag M, Ibrahim E, Abdelwahab H, Elsergany A, Elhadidy T. PDL-1 expression in lung carcinoma and its correlation with clinicopathological and prognostic characteristics. Journal of immunoassay & immunochemistry. 2021;42(6):679-690.*
6. *Vijayashree R, Aruthra P, Rao KR. A comparison of manual and automated methods of quantitation of oestrogen/progesterone receptor expression in breast carcinoma. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR. 2015;9(3):Ec01-05.*
7. *Dunđerović D, Lipkovski JM, Boričic I, et al. Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. Diagn Pathol. 2015;10:196.*
8. *Tran B, Roshan D, Abraham E, et al. The Prognostic Impact of Tumor Size in Papillary Thyroid Carcinoma is Modified by Age. Thyroid. 2018;28(8):991-996.*
9. *Santhia M, Shamsul A, Shahrun N, et al. CD56 expression in benign and malignant thyroid lesions Malaysian J Pathol 2018; 40(2) : 111– 119.*
10. *Gravara LD, Battiloro C, Cantile R, et al. Chemotherapy and/or immune checkpoint inhibitors in NSCLC first-line setting: what is the best approach? Lung cancer management. 2020;9(1):Lmt22.*

The detection of PD-L1 expression in thyroid papillary carcinoma

Suren O[1], Sayamaa Lk[1], Munkhzol M[2], Nyamjargal B[3], Anarkhuu B[1,3], Enkhtuya Sh[3], Bayarma E[1]

[1]Department of Pathology and Forensic Medicine, School of Biomedicine, MNUMS
[2] Department of Pathophysiology, School of Biomedicine, MNUMS
[3] Department of Pathology, National Cancer Center
E-mail: suren@mnums.edu.mn, Tel: 99065165

Background: Based on the confirmed diagnosis, surgery, adjuvant or neoadjuvant, targeted, and immune therapies are used depending on their tumor stage. PD-L1 is expressed on the surface of various cells. In cancer, PD-L1 is expressed on tumor cells, which interacts with PD-1 on T-cells and reduces its function to prevent the immune system from cancer. Immunotherapy with this immune inhibiting action is used in cancer therapy alongside chemotherapy and others. Detection of PD-L1 expression in thyroid cancer cases is significant for appropriate therapy selection. Therefore we considered that the detection of PD-L1 expression in thyroid cancer in our country.
Aim: To detect PD-L1 expression in papillary thyroid carcinoma
Materials and Methods: We collected 22 surgically removed formalin-fixed paraffin embedded block tissue who underwent papillary thyroid carcinoma from 2018 to 2019 in the National Cancer center. In addition, PD-L1 expression was evaluated by immunohistochemistry.
Results: In our study, patients aged from 19 to 71 with a mean age of 46.55±15. By gender, there were 86.04% female and 13.6% male. Among all collected cases, 7 were located in the left lobe, 6 were in the right lobe and 5 were bilaterally located. The diameters of the cases ranged from 0.5 cm to 10 cm, with a mean diameter of 1.6±0.5 cm. Among a total of 11 ≤1cm sized cases, 7 (63.6%) were stained PD-L1 positive, 4 (36.4%) were stained negatively and all of 7 ≥1 cm sized cases were stained positive. As of subtype arrangement, 12 (54.5%) of them were conventional variants and 10 (45.5%) of them were follicular variants. In correlated analysis between PD-L1 expression and pathological feature, 9 (40.9%) cases were stained positive, and 3 (13.6%) cases were stained negative from 12 conventional variants of papillary carcinoma samples and 8 (80%) cases were stained positive, 2 (20%) were stained negatively from total 10 follicular variants of papillary carcinoma cases.
Conclusion: The expression of PD-L1 was detected in 77.3%(n=17) of papillary thyroid carcinoma by immunohistochemistry. There was no significant correlation between PD-L1 expression and pathological features of papillary thyroid carcinoma.

Keywords: Thyroid carcinoma, pathological features, immunohistochemistry, immunotherapy.