

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.329–006.6–08–089
doi:10.18499/2225-7357-2023-12-4-68-75
3.3.2 – патологическая анатомия



Оценка связи PD-L1-статуса, выявляемого клонами SP142 и SP263, с клинико-морфологическими характеристиками рака желудка

Т. Н. Сотникова¹✉, Н. В. Данилова², Т. В. Полушкина^{1, 2}, Д. В. Калинин³

¹Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

Аннотация. Целью исследования – изучение связи PD-L1-статуса при использовании клонов SP142 и SP263 в раке желудка с его клинико-морфологическими параметрами. **Материал и методы.** Операционный материал, полученный от 131 пациента с подтвержденным диагнозом рака желудка. Анти-телами к PD-L1 клон SP263 были окрашены 127 случаев, антителами к PD-L1 клон SP142 – 126 случаев. Постановку реакций с PD-L1 осуществляли с помощью прибора Ventana BenchMark Ultra (Roche Ventana, USA) по рекомендованным производителем первичных антител протоколам. Результаты иммуногистохимического окрашивания сопоставлены с клинико-морфологическими характеристиками рака желудка с применением статистического анализа. **Результаты.** Положительный PD-L1-статус, выявленный клоном SP263 и SP142, значимо ассоциирован со 2-м типом по макроскопической форме по классификации R. Bormann ($p=0,003/p=0,003$), тубулярным морфологическим типом по классификации WHO 5th edition, 2019 ($p=0,001/p=0,018$), промежуточным морфологическим типом по классификации P. Lauren ($p=0,027/p=0,005$) и отсутствием перстневидных клеток ($p=0,001/p=0,010$). Окрашивание обоими используемыми клонами не было ассоциировано с полом и возрастом пациентов, размером и локализацией опухоли, степенью ее дифференцировки, наличием или отсутствием эмболов в просветах кровеносных и лимфатических сосудов, наличием пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, а также клинической стадией ($p>0,05$). Наибольшая доля PD-L1 положительных случаев при исследовании клонов SP263/SP142 обнаружена в опухолях тубулярного типа (75,6%/84,6%) по классификации WHO 5th edition, 2019 год, промежуточного типа (60,0%/68,0%) по P. Lauren, 2 типа (65,4%/68,0%) по R. Bormann и при отсутствии перстневидных клеток (70,7%/76,9%). **Заключение.** Статистически значимыми клинико-морфологическими параметрами рака желудка, где выявлена достоверная взаимосвязь между ними и экспрессией PD-L1 клонов SP263 и SP142, являются: 2-й тип макроскопической формы по R. Bormann ($p=0,003/p=0,003$), тубулярный морфологический тип по классификации WHO 5th edition, 2019 ($p=0,001/p=0,018$), промежуточный тип по P. Lauren ($p=0,027/p=0,005$) и отсутствие перстневидных клеток ($p=0,001/p=0,010$).

Ключевые слова: рак желудка; PD1-статус; PD-L1-статус; клон SP263; клон SP142; клинико-морфологические характеристики

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сотникова Т.Н., Данилова Н.В., Полушкина Т.В., Калинин Д.В. Оценка связи PD-L1-статуса, выявляемого клонами SP142 и SP263, с клинико-морфологическими характеристиками рака желудка // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №4. С. 68–75. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-4-68-75>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Association Between PD-L1 status Detected by SP142 and SP263 Antibody Clones and Clinical and Morphological Features of Gastric Cancer Factors

T.N. Sotnikova¹✉, N.V. Danilova², T.V. Polushkina^{1, 2}, D.V. Kalinin³

¹I.V. Davydovsky Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russia

Abstract. The aim is to study the relationship of PD-L1 status of SP142 and SP263 clones in gastric cancer with its clinical and morphological parameters. **Material and methods.** Surgical material obtained from 131 patients with a confirmed diagnosis of stomach cancer. Antibodies to PD-L1 SP263 were stained 127 cases, antibodies to PD-L1 SP142 – 126 cases. Reactions with PD-L1 were performed using the Ventana BenchMark Ultra device

© Сотникова Т.Н., Данилова Н.В., Полушкина Т.В., Калинин Д.В., 2023

(Roche Ventana, USA) according to the protocols recommended by the manufacturer of primary antibodies. The results of immunohistochemical staining were compared with the clinical and morphological characteristics of gastric cancer using statistical analysis. **Results.** The positive PD-L1 status detected by clones SP263 and SP142 is significantly associated with type 2 macroscopic form according to the R. Bormann classification ($p=0,003/p=0,003$), tubular morphological type according to the WHO 5th edition, 2019 classification ($p=0,001/p=0,018$), intermediate morphological type according to the classification of P. Lauren ($p=0,027/p=0,005$) and the absence of signet ring cells ($p=0,001/p=0,010$). Staining with both clones used was not associated with the gender and age of patients, the size and localization of the tumor, the degree of its differentiation, the presence or absence of emboli in the lumen of blood and lymph vessels, the presence of affected lymph nodes and distant metastases, as well as the clinical stage ($p>0,05$). The largest proportion of PD-L1 positive cases in the study of SP263/SP142 clones was found in tubular type tumors (75,6%/84,6%) according to the WHO 5th edition, 2019 classification, intermediate type (60,0%/68,0%) according to P. Lauren, type 2 (65,4%/68,0%) according to R. Bormann and in the absence of signet ring cells (70,7%/76,9%). **Conclusion.** Statistically significant clinical and morphological parameters of gastric cancer, where a reliable relationship between them and the expression of PD-L1 clones SP263 and SP142 was revealed, are: type 2 macroscopic form according to R. Bormann ($p=0,003/p=0,003$), tubular morphological type according to the classification of WHO 5th edition, 2019 ($p=0,001/p=0,018$), intermediate type according to P. Lauren ($p=0,027/p=0,005$) and the absence of signet ring cells ($p=0,001/p=0,010$).

Keywords: gastric cancer; PD1 status; PD-L1 status; clone SP263; clone SP142; clinical and morphological characteristics

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Sotnikova T.N., Danilova N.V., Polushkina T.V., Kalinin D.V. Association between PD-L1 status detected by SP142 and SP263 antibody clones and clinical and morphological features of gastric cancer. Journal of Anatomy and Histopathology. 2023. V. 12, №4. P. 68–75. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-4-68-75>

Введение

Рак желудка (РЖ) – пятое по распространенности и третье по уровню летальности онкологическое заболевание в мире, прогрессирующее на фоне общепринятых методов лечения [2]. Лиганд запрограммированной гибели-1 (PD-L1), экспрессируемый на поверхности опухолевых клеток, может связываться с рецептором запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1) на Т-клетках. Взаимодействие PD-1 и PD-L1 может ингибировать Т-клеточные ответы, снижая активность Т-клеток и ускоряя их апоптоз [5]. Различные виды рака экспрессируют высокие уровни PD-L1 и используют передачу сигналов PD-L1/PD-1 для обхода Т-клеточного иммунитета, и было показано, что иммунотерапия, нацеленная на взаимодействие PD-1/PD-L1, оказывает заметный противоопухолевый эффект, однако, не все онкологические пациенты получают пользу от этой терапии [18]. Перспективным направлением в лечении многих типов рака, в том числе рака желудка, является применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа – анти-PD-1/PD-L1 препаратов.

Иммуногистохимический анализ с PD-L1 является широко используемым методом отбора для лечения пембролизумабом пациентов с РЖ [11]. В настоящее время все больше исследований направлены на изучение взаимосвязи между экспрессией иммуногистохимического маркера и клинко-морфологическими особенностями опухоли, а также прогностической значимостью PD-L1-статуса.

Некоторые литературные источники показали, что экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках (ТС) и иммунных клетках (ИС) была связана с лучшим прогнозом при некоторых

злокачественных новообразованиях, в том числе при прогрессирующем немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и метастатической меланомой [4, 7, 14, 15]. Действительно, пембролизумаб одобрен для химиотерапевтических пациентов с НМРЛ, которые демонстрируют экспрессию PD-L1 $\geq 50\%$ ТС, или в качестве терапии второй линии PD-L1 $\geq 1\%$ ТС, на основании экспрессии PD-L1 с использованием клон 22C3 (Dako) [14, 7]. В одном из исследований оценивались особенности экспрессии PD-L1 при раке желудка с использованием различных клонов антител против PD-L1 (клоны SP142, 28-8 и E1L3N) [13]. Клон антител к PD-L1 SP142 превосходил по окрашиванию стромальных / иммунных клеток и демонстрировал сходный паттерн окрашивания и позитивность с клоном 28-8 в опухолевых клетках. Более высокая экспрессия PD-L1 предсказывала худшую 5-летнюю выживаемость. В 2021 г. ученые сравнили экспрессию двух клонов – SP263 и 22C3 на платформах Dako и Ventana, и результаты анализа SP263 показали наивысшее соответствие между образцами биопсии и резекции [10]. Однако, связь между PD-L1-статусом и клинко-морфологическими параметрами рака желудка не была продемонстрирована ни в одной из этих работ.

В данной работе исследовалась связь PD-L1-статуса при раке желудка с различными клинко-морфологическими параметрами с использованием клонов SP263 и SP142.

Материалы и методы исследования

Исследовали образцы операционного материала от 131 пациента (от 22 до 82 лет) с подтвержденным диагнозом рака желудка. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике, а также

двумя клонами антител к PD-L1 с помощью Ventana BenchMark Ultra (Roche Ventana, USA) по протоколу производителя. Гистологические срезы опухоли 127 пациентов были окрашены клоном SP263, 126 случаев – клоном SP142. Изображения получали на микроскопе Leica, об. $\times 20$ со сканером для гистологических препаратов Aperio Scanscope CS2 (Leica Microsystems, Germany). Оценивали наличие окрашивания для каждого клона антител в ступенчато-серийных срезах одних и тех же образцах рака желудка. Оценка окрашивания проводилась методом CPS (Combined Positive/Positivity Score), положительный результат принимался в случае $CPS > 1$. Статистическая обработка и графическое представление данных проводились в программах PASW (Predictive Analytics Software) Statistics 22 и GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, USA) с использованием U-критерия Манна–Уитни и критерия χ^2 Пирсона для групповых сравнений.

Результаты и их обсуждение

В исследовании PD-L1 положительное окрашивание клоном SP263 было продемонстрировано в 41 случае, клоном SP142 – в 26 случаях. При анализе окрашивания клоном SP263 было выявлено выраженное полное мембранное окрашивание опухолевых клеток в значительной части образцов, при исследовании клона SP142, напротив, было выявлено менее интенсивное окрашивание мембран опухолевых клеток и положительная экспрессия среди клеток иммунного микроокружения в опухолевой строме. При статистической обработке полученных результатов (табл. 1) было обнаружено, что значимыми клиничко-морфологическими параметрами рака желудка, при которых выявлена достоверная взаимосвязь между ними и экспрессией PD-L1, являются следующие позиции: 2-й тип макроскопической формы по R. Bormann ($p=0,003/p=0,003$), тубулярный морфологический тип в соответствии с классификацией WHO 5th edition, 2019 ($p=0,018/p=0,001$), промежуточный морфологический тип по P. Lauren ($p=0,005/p=0,027$) и отсутствие перстневидных клеток ($p=0,010/p=0,001$).

Пол и возраст пациентов не являлись значимыми параметрами, так как уровень значимости коэффициента корреляции ($p=0,746/p=0,065$ и $p=0,489/p=0,857$ соответственно) не отражает достоверность предполагаемой взаимосвязи. То же самое касается локализации ($p=0,201/p=0,500$), размера первичной опухоли ($p=0,249/p=0,083$), степени дифференцировки ($p=0,064/p=0,194$), наличия или отсутствия сосудистой инвазии ($p=0,727/p=0,912$), количества метастатически пораженных лимфатических узлов ($p=0,208/p=0,353$), клинической стадии по классификации TNM ($p=0,242/p=0,520$).

Данные о количественном и процентном соотношении карцином при статистически значимых параметрах представлены в таблицах 2–5.

Таким образом, выявлена достоверная взаимосвязь между положительным PD-L1-статусом и 2-м типом макроскопической формы по R. Bormann, тубулярным морфологическим типом (WHO 5th edition, 2019), промежуточным типом по P. Lauren и отсутствием перстневидных клеток. Положительное окрашивание аденокарциномы желудка тубулярного строения антителом PD-L1 клонов SP263 и SP142, продемонстрировано на рис. 1 и 2 соответственно. При сравнении двух исследуемых клонов антитела PD-L1 было установлено, что статистически значимыми клиничко-морфологическими параметрами рака желудка, при которых выявлена достоверная взаимосвязь между ними и экспрессией PD-L1, являются одни и те же позиции для клона SP263 и для клона SP142.

Для анализа непрерывных переменных с наличием множества значений по конкретному параметру были построены диаграммы размаха (рис. 3 а–е).

В исследовании положительный результат отмечался преимущественно в возрастном диапазоне с нижней границей в 54 года и верхней – в 76 лет. Стоит отметить, что в единичных случаях, выходящих за рамки усредненной возрастной границы, наблюдалась положительная реакция. Положительный статус отмечался при относительно средних размерах опухоли, которые составляли 4–8 см, где отмечалась более интенсивная степень окрашивания, определенная одним из доступных методов. Также были получены положительные результаты при более крупных или мелких размерах опухоли. При анализе статуса лимфатических узлов доминирующей стадией была 3а, однако, положительная экспрессия отмечалась при любом количестве пораженных лимфатических узлов, в том числе и при отсутствии их метастатического поражения.

Достоверных различий при исследовании экспрессии PD-L1 обоих клонов не было продемонстрировано, и для тестирования и выявления PD-L1-статуса конкретного пациента, рекомендуется использовать все доступные клоны антитела для назначения иммунотерапии.

В настоящем исследовании мы исследовали взаимосвязь PD-L1-статуса при раке желудка с различными клиничко-морфологическими параметрами с использованием клонов SP263 и SP142.

Схожие результаты, частично совпадающие с данными нашего исследования, были описаны в литературе [9] при использовании коммерчески доступных первичных антител, которые применяли в соответствии с инструкциями производителя (анти-PD-L1,

Таблица 1 / Table 1

Количество PD-L1-позитивных образцов с различными клинико-морфологическими характеристиками и их статистическая значимость
Number of PD-L1-positive samples with various clinical and morphological characteristics and their statistical significance

Параметры	Статус PD-L1			SP263/SP142
	PD-L1–	PD-L1+	Всего	
Локализация первичной опухоли в желудке				
Верхняя треть	4 / 5	2 / 1	6 / 6	p=0,201/ p=0,500
Верхняя треть + пищевод	10 / 10	3 / 3	13 / 13	
Верхние две трети	8 / 8	0 / 0	8 / 8	
Верхние две трети + пищевод	2 / 3	4 / 3	6 / 6	
Нижняя треть	16 / 19	7 / 4	23 / 23	
Нижняя треть + двенадцатиперстная кишка	2 / 2	0 / 0	2 / 2	
Средняя треть	16 / 19	10 / 7	26 / 26	
Нижние две трети	9 / 8	2 / 3	11 / 11	
Субтотальный	12 / 13	3 / 2	15 / 15	
Макроскопическая форма по R.Bormann				
Грибовидный (полиповидный)	7 / 8	6 / 5	13 / 13	p=0,003/ p=0,003
Изъязвленный с четкими краями	27 / 31	19 / 15	46 / 46	
Изъязвленный с нечеткими краями	23 / 25	5 / 3	28 /28	
Диффузно-инфильтративный	22 / 23	1 / 0	23 / 23	
Гистологический тип по классификации WHO 5th edition, 2019				
Аденоплоскоклеточный	0 / 0	1 / 1	1 / 1	p=0,018/ p=0,001
Дискогезивный	24 / 25	2 / 1	26 / 26	
Карцинома с лимфоидной стромой	0 / 0	1 / 1	1 / 1	
Муцинозный	3 / 4	1 / 0	4 / 4	
Папиллярный	1 / 1	0 / 0	1 / 1	
Смешанный	12 / 14	2 / 0	14 / 14	
Тубулярный	39 / 43	24 / 20	63 / 63	
Наличие перстневидных клеток				
Нет	32 / 35	21 / 18	53 / 53	p=0,010/ p=0,001
Да	47 / 52	10 / 5	57 / 57	
Степень дифференцировки				
High grade	28 / 33	21 / 16	49 / 49	p=0,064/ p=0,194
Low grade	24 / 25	7 / 6	31 / 31	
Васкулярная инвазия				
нет	64 / 71	26 / 19	90 / 90	p=0,727/ p=0,912
да	15 / 16	5 / 4	20 / 20	
Стадия клиническая				
IA	7 / 7	0 / 0	7 / 7	p=0,242/ p=0,520
IB	4 / 4	1 / 1	5 / 5	
IIA	2 / 2	0 / 0	2 / 2	
IIB	7 / 9	3 / 1	10 / 10	
IIIA	16 / 16	9 / 9	25 / 25	
IIIB	19 / 22	5 / 2	24 / 24	
IIIC	13 / 13	8 / 8	21 / 21	
IV	11 / 14	5 / 2	16 / 16	
Гистологический тип по P.Lauren				
Диффузный	25 / 26	2 / 1	27 / 27	p=0,005/ p=0,027
Кишечный	24 / 25	7 / 6	31 / 31	
Промежуточный	30 / 36	21 / 15	51 / 51	

Таблица 2 / Table 2

PD-L1+ клон SP263 (41 случай) / клон SP142 (26 случаев) по гистологическому типу в соответствии с классификацией WHO 5th edition, 2019
PD-L1+ clone SP263 (41 cases) / clone SP142 (26 cases) by histological type according to WHO classification 5th edition, 2019

Показатели	Тубулярный тип	Дискогезивный тип	Смешанный тип	Карцинома с лимфоидной стромой	Аденопоскоклеточный тип	Папиллярный тип	Муцинозный тип
п	31/22	3/1	3/1	1/1	1/1	1/0	1/0
%	75,6%/84,6%	7,4%/3,85%	7,4%/3,85%	2,4%/3,85%	2,4%/3,85%	2,4%/0,0%	2,4%/0,0%

Таблица 3 / Table 3

PD-L1+ клон SP263 (40 случаев) / клон SP142 (25 случаев) по гистологическому типу в соответствии с классификацией P. Lauren
PD-L1+ clone SP263 (40 cases) / clone SP142 (25 cases) by histological type in accordance with P. Lauren's classification

Показатели	Промежуточный тип	Кишечный тип	Диффузный тип
п	24/17	12/6	4/2
%	60,0%/68,0%	30,0%/24,0%	10,0%/8,0%

Примечание: (1 случай не учитывался, так как 1 аденопоскоклеточная карцинома была исключена из классификации).

Таблица 4 / Table 4

PD-L1+ клон SP263 (41 случай) / клон SP142 (26 случаев) по макроскопической форме в соответствии с классификацией R. Bormann
PD-L1+ clone SP263 (41 cases) / clone SP142 (26 cases) by macroscopic form in accordance with the classification of R. Bormann

Показатели	1-й тип	2-й тип	3-й тип	4-й тип
п	8/5	24/17	11/4	2/0
%	17,8%/19,2%	53,4%/65,4%	24,4%/15,4%	4,4%/0,0%

Таблица 5 / Table 5

PD-L1+ клон SP263 (41 случай) / клон SP142 (26 случаев) по наличию или отсутствию перстневидных клеток
PD-L1+ clone SP263 (41 cases) / clone SP142 (26 cases) by the presence or absence of signet ring cells

Показатели	Наличие	Отсутствие
п	12/6	29/20
%	29,3%/23,11%	70,7%/76,9%

кроличий поликлональный, разведение 1:1500, Abcam, Cambridge, Massachusetts, USA) и где была достоверно связана со стадией опухоли, с морфологическим типом по классификации WHO 5th edition 2019, а также при отсутствии в опухоли перстневидных клеток. Не было выявлено значимых ассоциаций PD-L1-статуса с возрастом, полом, типом по P. Lauren или локализацией первичной опухоли.

Стоит также отметить, что недавно группа исследователей [12] сообщила о связи между экспрессией PD-L1 и клинкопатологическими параметрами (MSI, мутациями PIK3CA и мутациями KRAS, EBV-позитивностью и метастазированием в лимфатические узлы) с использованием клонa 22C3 pharmDx при метастатическом РЖ. В целом 47,3% (114/241) всех PD-L1-положительных образцов относились к диффузному подтипу рака. Этот вывод согласуется с ретроспективным исследованием, в котором сообщалось о связи между РЖ диффузного типа и положительным статусом PD-L1, что

указывало на необходимость учета гистологических характеристик при отборе пациентов, которым может быть полезна иммунотерапия [17].

В другом источнике [8] говорится, что экспрессия PD-L1, исследованная клоном 22C3, чаще наблюдалась у пациентов с D-MMR, мутацией PIK3CA и мутацией KRAS, а положительный PD-L1-статус был ассоциирован с EBV-позитивностью и метастазированием в лимфатические узлы. Экспрессия PD-L1 реже наблюдалась у пациентов с отдаленным метастазированием и морфологическим типом 4 по R. Bormann, что также частично согласуется с данными нашего исследования.

В 2017 году был проведен мета-анализ [6], в котором были собраны исследования, проиндексированные с июня 2003 г. по февраль 2017 г., для оценки взаимосвязи между экспрессией PD-L1 и клинкопатологическими характеристиками при раке желудка. Результаты показали, что избыточная экспрессия PD-L1 была в значительной степени связана с глубиной инфильтрации

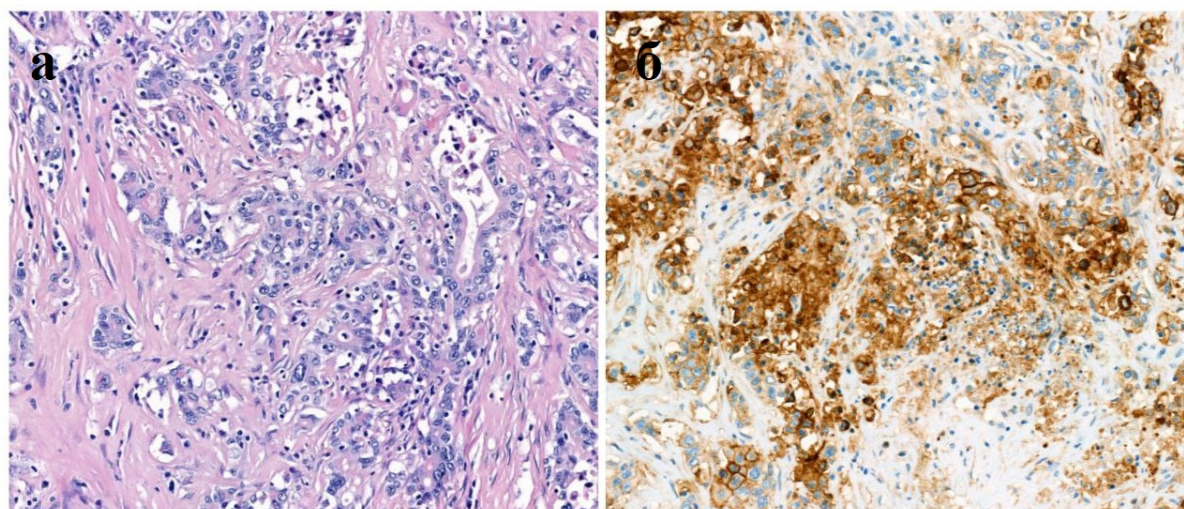


Рис. 1. А – аденокарцинома желудка низкой степени злокачественности представлена сформированными железистыми комплексами тубулярного строения с частично определяемыми просветами. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20. Б – полное мембранное окрашивание высокой интенсивности опухолевых клеток аденокарциномы желудка тубулярного строения маркером PD-L1, клон SP263, ув. 20.

Fig. 1. A – low-grade gastric adenocarcinoma is represented by formed glandular complexes of a tubular structure with partially defined lumens. Staining with hematoxylin and eosin, magn. 20. Б – high-intensity complete membrane staining of gastric adenocarcinoma tumor cells of tubular structure with the marker PD-L1, clone SP263, magn. 20.

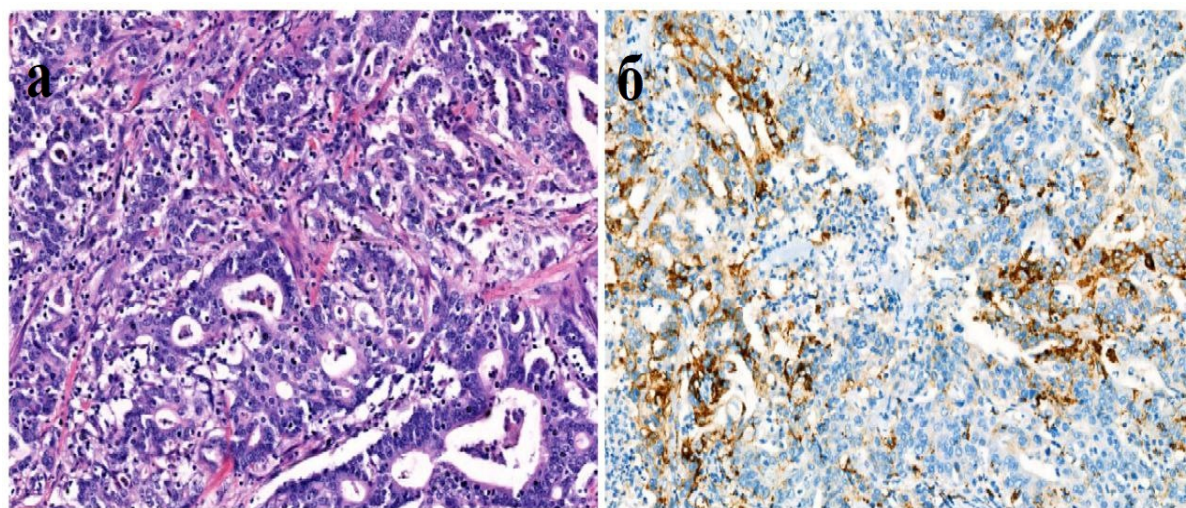


Рис. 2. А – аденокарцинома желудка низкой степени злокачественности представлена сформированными железистыми комплексами тубулярного строения с частично определяемыми просветами. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20. Б – полное мембранное окрашивание высокой интенсивности опухолевых клеток аденокарциномы желудка тубулярного строения, а также положительная реакция с клетками иммунного микроокружения в опухолевой строме маркером PD-L1 клон SP142, ув. 20.

Fig. 2. A – low-grade gastric adenocarcinoma is represented by formed glandular complexes of a tubular structure with partially defined lumens. Staining with hematoxylin and eosin, magn. 20. Б – complete membrane staining of high intensity of tumor cells of gastric adenocarcinoma of a tubular structure, as well as a positive reaction with cells of the immune microenvironment in the tumor stroma with the marker PD-L1 clone SP142, magn. 20.

(Т-стадия), метастазированием в лимфатические узлы (N-стадия), венозной инвазией, инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (EBV), MSI-статусом. Напротив, не было показано четкой взаимосвязи с полом, возрастом, локализацией и размером опухоли, степенью дифференцировки, классификацией по Р. Laugen, стадией TNM, лимфатической и периневральной инвазией.

Интересно отметить, что в другом мета-анализе [16], имеются существенно разнящие-

ся данные. Было показано, что экспрессия PD-L1 связана с размером опухоли и состоянием лимфатических узлов. Обнаружено, что повышенная экспрессия PD-L1 достоверно связана с большим размером опухоли (ОШ = 1,87, 95% ДИ 1,25–2,78, $p=0,002$). Комбинированный показатель отношения шансов для группы с положительным метастазированием в лимфатические узлы по сравнению с группой с отрицательным метастазированием в лимфатические узлы составил 2,17

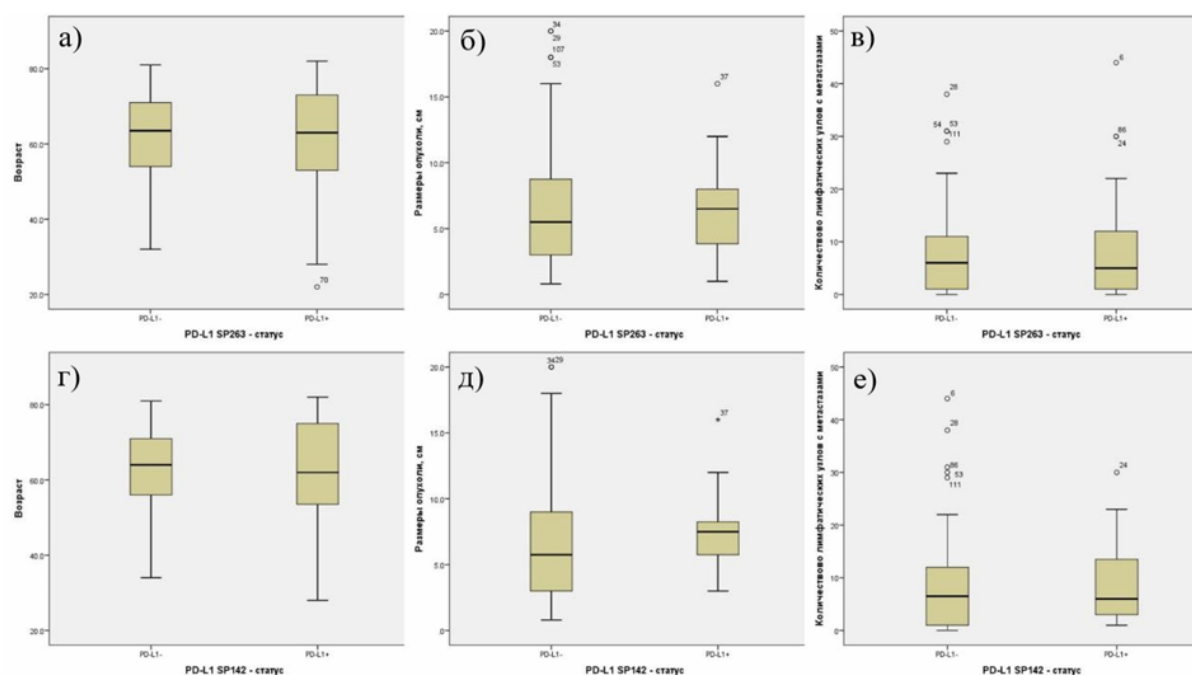


Рис. 3. PD-L1-статус клонов SP263 и SP142 у пациентов разного возраста с различными размерами первичной опухоли, количество лимфатических узлов с метастазами.

Fig. 3. PD-L1 status of clones SP263 and SP142 in patients of different ages with different sizes of the primary tumor, number of lymph nodes with metastases.

(ДИ 1,04–4,52, $p=0,04$). Однако PD-L1-статус не имел корреляции с полом, возрастом, локализацией рака, дифференцировкой, глубиной инвазии и стадией опухоли, что в целом совпадает с полученными нами результатами.

Ученые не наблюдали какой-либо связи между экспрессией PD-L1 и клинико-патологическими характеристиками пациента, такими как: локализация опухолевого процесса, глубина инвазии, а также морфологический тип по классификации P. Lauren ($p>0,05$ для всех сравнений). Однако большая доля PD-L1-позитивных по сравнению с PD-L1-негативными карциномами имела смешанный тип опухоли (65,3% против 34,7%), за которыми следовали кишечный тип (64,2% против 35,8%), диффузный тип (60% против 40%) и неклассифицируемый тип (53,8% против 46,2%) [16].

В литературе также имеются данные, отличные от полученных нами результатов. L. Chen с коллегами [3] показали, что экспрессия PD-L1 при раке желудка была тесно связана с полом ($p=0,019$) и статусом поражения регионарных лимфатических узлов ($p=0,006$), а также наличием отдаленных метастазов ($p=0,033$).

В одном из наших предшествующих исследований [1] мы изучали экспрессию PD-L1 при ВЭБ-ассоциированных карциномах желудка. Установлено, что частота выявления PD-L1 SP263 и PD-L1 SP142 составила 100% и 76% соответственно, а также было обнаружено, что пациенты с положительной экспрессией PD-L1 при ВЭБ-ассоциированных карциномах желудка моложе (средний возраст 56,3 года для SP263 и 55,6 года для SP142), при-

надлежащие к мужскому полу. Кроме того, мы обнаружили, что в этой группе преобладают опухоли проксимальной локализации, язвенная форма роста, тубулярный гистологический тип, промежуточный подтип по P. Lauren.

Список источников / References

1. Данилова Н.В., Сотникова Т.Н., Калинин Д.В., Олейникова Н.А., Чайка А.В., Хомяков В.М., и др. Экспрессия PD-L1 в EBV-ассоциированном раке желудка. Архив патологии. 2022;84(4):5–12. doi: 10.17116/patol2022840415
Danilova N, Sotnikova TN, Kalinin DV, Oleynikova NA, Chayka AV, Khomyakov VM, et al. PD-L1 expression in EBV-associated gastric carcinomas. Arkhiv patologii. 2022 Jan 1;84(4):5–12 (In Russ.). doi: 10.17116/patol2022840415
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2018 Sep 12;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492
3. Chen L, Wang L, Li X, Zhang G, Li Z, Wang Y. Clinic-Pathological Characteristics and Prognostic Value of PD-L1 and HER2 in Gastric Cancer. DNA and Cell Biology. 2021 Feb 1;40(2):405–13. doi: 10.1089/dna.2020.6232
4. Eto S, Yoshikawa K, Nishi M, Higashijima J, Tokunaga T, Nakao T, et al. Programmed cell death protein 1 expression is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection. Gastric Cancer. 2015 Jul 26;19(2):466–71. doi: 10.1007/s10120-015-0519-7
5. Ghosh C, Luong G, Sun Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway. Journal of Cancer. 2021;12(9):2735–46. doi: 10.7150/jca.57334
6. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis:

- A systematic review and meta-analysis. Katoh M, editor. PLOS ONE [Internet]. 2017 Aug 10;12(8):e0182692. doi: 10.1371/journal.pone.0182692
7. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016;387(10027):1540–50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
 8. Kawazoe A, Shitara K, Kuboki Y, Bando H, Kojima T, Yoshino T, et al. Clinicopathological features of 22C3 PD-L1 expression with mismatch repair, Epstein–Barr virus status, and cancer genome alterations in metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2018 Jun 1;22(1):69–76. doi: 10.1007/s10120-018-0843-9
 9. Kim JW, Nam KH, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Kim SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2014 Nov 26;19(1):42–52. doi: 10.1007/s10120-014-0440-5
 10. Kim SW, Jeong G, Ryu MH, Park YS. Comparison of PD-L1 immunohistochemical assays in advanced gastric adenocarcinomas using endoscopic biopsy and paired resected specimens. *Pathology*. 2021 Aug;53(5):586–94. doi: 10.1016/j.pathol.2020.10.015
 11. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016 Jul 11;12(11):2777–89. doi: 10.1080/21645515.2016.1199310
 12. Liu X, Min Gew Choi, Kim K, Kim K, Se Hoon Park, Răzvan Cristescu, et al. High PD-L1 expression in gastric cancer (GC) patients and correlation with molecular features. *Pathology - Research and Practice*. 2020 Apr 1;216(4):152881–1. doi: 10.1016/j.prp.2020.152881
 13. Ma J, Li J, Qian M, Han W, Tian M, Li Z, et al. PD-L1 expression and the prognostic significance in gastric cancer: a retrospective comparison of three PD-L1 antibody clones (SP142, 28–8 and E1L3N). *Diagnostic Pathology*. 2018 Nov 21;13(1):91. doi: 10.1186/s13000-018-0766-0
 14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1823–33. doi: 10.1056/NEJMoa1606774
 15. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* [Internet]. 2014;515(7528):568–71. doi: 10.1038/nature13954
 16. Yoshida T, Ogura G, Tanabe M, Hayashi T, Ohbayashi C, Azuma M, et al. Clinicopathological features of PD-L1 protein expression, EBV positivity, and MSI status in patients with advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma in Japan. *Cancer Biology & Therapy*. 2022 Feb 27;23(1):191–200. doi: 10.1080/15384047.2022.2038002
 17. Zhang M, Dong Y, Liu H, Wang Y, Zhao S, Xuan Q, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: a meta-analysis of 10 studies with 1,901 patients. *Scientific Reports*. 2016 Nov 28;6(1):37933. doi: 10.1038/srep37933
 18. Zhou YJ, Li G, Wang J, Liu M, Wang Z, Song Y, et al. PD-L1: expression regulation. *Blood Science*. 2023 Jan 13;5(2):77–91. doi: 10.1097/BS9.0000000000000149

Информация об авторах

✉ Сотникова Татьяна Николаевна – заведующий патолого-анатомическим отделением Городской клинической больницы №23 им. И.В. Давыдовского; ул. Яузская, 11, Москва, 109240, Россия; docsotnikova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6482-1110>
 Полушкина Татьяна Валерьевна – врач-патологоанатом Городской клинической больницы им. И.В. Давыдовского; peperonya1173@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7458-991X>
 Калинин Дмитрий Валерьевич – канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением Национального медицинского исследовательского центра хирургии им. А.В. Вишневского; dmitry.v.kalinin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>
 Данилова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, старший научн. сотр. отдела клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; natalyadanilova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Information about the authors

✉ Tat'yana N. Sotnikova – Head of the Department of Pathology of I.V. Davydovsky City Clinical Hospital №23; ul. Yauzskaya, 11, Moscow, 109240, Russia; docsotnikova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6482-1110>
 Tat'yana V. Polushkina – Doctor at the Department of Pathology of I.V. Davydovsky City Clinical Hospital №23; peperonya1173@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7458-991X>
 Dmitrii V. Kalinin – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; dmitry.v.kalinin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>
 Natal'ya V. Danilova – Doct. Sci. (Med.), senior researcher of the Clinical Pathology Unit of Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University; natalyadanilova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Статья поступила в редакцию 18.09.2023; одобрена после рецензирования 21.12.2023; принята к публикации 26.12.2023.
 Submitted 18.09.2023; Revised 21.12.2023; Accepted 26.12.2023.