

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ PD-L1 И COX-2 В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

СОЛТАНОВА ИРАДА ФАХРАДДИН кызы, ORCID ID: 0000-0002-4586-369X; докторант Онкологической клиники Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ1078, Баку, ул. С. Вургуня, 208, тел. (+994)12541-59-77-135, e-mail: mic_amu@mail.ru

МЕХДИЕВА НИГЯР ИСМАИЛ кызы, ORCID ID: 0000-0002-8512-3872; доктор философии по медицине, доцент кафедры онкологии Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1007, Баку, ул. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru

Реферат. Введение. Рак шейки матки по сегодняшний день остается одной из актуальных тем современной онкологии. Несмотря на достигнутые результаты в борьбе с раком шейки матки, наблюдающаяся тенденция «омоложения» в развитых государствах, а также все возрастающая заболеваемость в развивающихся странах формируют необходимость совершенствования результативности диагностических методов. **Цель** – изучить закономерности экспрессии PD-L1 и COX-2-рецепторов при дисплазиях разной степени тяжести. **Материал и методы.** Проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии PD-L1 и COX-2 в биоптатах шейки матки 35 больных с CIN I, II и III. Был использован стандартный режим иммуногистохимической обработки (VENTANA Bench Mark Ultra) с помощью кроличьих моноклональных антител к COX-2 (SP21) и PD-L1 (VD21R) фирмы «Medaysis». Уровень экспрессии PD-L1 оценивался по количеству тропных к антителам клеток. По уровню экспрессии COX-2 в плоском эпителии были выделены четыре группы с цитоплазматическим окрашиванием: 0 (негативная реакция), 1+ (слабая степень экспрессии), 2+ (средняя) и 3+ (выраженная). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на базе программы SPSS-26 с применением дискриминантного (χ^2 -Pearson) анализа, разница считалась достоверной при доверительной вероятности не менее 95% (уровень $p < 0,05$). **Результаты и их обсуждение.** Из 35 больных CIN I диагностирована у 7 [(20,0±6,8)%] пациенток, CIN II – у 13 [(37,1±8,2)%] и CIN III – у 15 [(42,9±8,4)%]. Из 7 [(20,0±6,8)%] случаев с CIN I в 5 [(71,4±17,1)%] уровень экспрессии COX-2 был 1+, в 2 [(28,6±17,1)%] случаях COX-2 был 2+. В этой подгруппе уровень экспрессии COX-2 3+ не наблюдался. У 13 [(37,1±8,2)%] женщин с CIN II уровень экспрессии COX-2 1+ встречался в 2 [(15,4±10,0)%] случаях, 2+ – в 9 [(69,2±12,8)%] и 3+ – в 2 [(15,4±10,0)%] случаях. Среди 15 [(42,9±8,4)%] больных с CIN III экспрессии уровня 1+ не обнаружено, 2+ выявлена в 5 [(33,3±12,2)%] и 3+ – в 10 [(66,7±12,2)%] случаях ($p=0,000$). Из 35 больных позитивными по PD-L1 были 15 [(42,9±8,4)%] больных, негативными – 20 [(57,1±8,4)%]. В подгруппе с CIN I [7 больных (20,0±6,8)%] все случаи были отрицательны по PD-L1. В подгруппе с CIN II [13 случаев (37,1±8,2)%] PD-L1-позитивность была выявлена в 4 [(30,8±12,8)%] случаях, остальные 9 [(69,2±12,8)%] были PD-L1-негативны. У женщин с CIN III [15 больных (42,9±8,4)%] преобладали PD-L1-позитивные варианты опухоли в 11 [(73,3±11,4)%] случаях, в 4 [(26,7±11,4)%] случаях экспрессии PD-L1 не отмечалось. **Выводы.** Между степенью тяжести атипии и уровнем экспрессии COX-2, а также PD-L1-позитивностью имеет место достоверная связь. Умеренная и выраженная экспрессия COX-2 сочетается с PD-L1-позитивностью.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальные неоплазии, PD-L1-рецепторы, COX-2-рецепторы.

Для ссылки: Солтанова, И.Ф. Значение экспрессии рецепторов PD-L1 и COX-2 в комплексной диагностике цервикальных неоплазий / И.Ф. Солтанова, Н.И. Мехдиева // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 3. – С.44–49. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(3).44-49.

SIGNIFICANCE OF PD-L1 AND COX-2 RECEPTOR EXPRESSION IN THE COMPREHENSIVE DIAGNOSIS OF CERVICAL NEOPLASIA

SOLTANOVA IRADA F., ORCID ID: 0000-0002-4586-369X; doctoral student of Oncology Clinic of the Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, AZ 1007, Baku, S. Vurguna str., 208, tel. (+994) 12541-59-77-135, e-mail: mic_amu@mail.ru

MEKHDIYEVA NIGAR I., ORCID ID: 0000-0002-8512-3872; PhD in medicine, associate professor of the Department of oncology of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, AZ 1007, Baku, Gasimzade str., 14, e-mail: mic_amu@mail.ru

Abstract. Background. Cervical cancer is still one of the hot topics in modern oncology. Despite the results achieved in the fight against cervical cancer, the observed trend of «rejuvenation» in developed countries, as well as the increasing incidence in developing countries, create the need to improve the effectiveness of diagnostic methods. **Aim.** To study the expression patterns of PD-L1 and COX-2 receptors in dysplasia of different severity. **Material and methods.** An immunohistochemical study of PD-L1 and COX-2 expression in cervical biopsy specimens from 35 patients with CIN I, II and III was performed. A standard immunohistochemical (IHC) treatment (VENTANA Bench Mark Ultra) using Medaysis rabbit monoclonal antibodies to COX-2 (SP21) and PD-L1 (VD21R) was applied. The level of PD-L1 expression was assessed by the number of cells troped to the antibodies. Four groups with cytoplasmic staining were distinguished according to the level of COX-2 expression in the squamous epithelium as follows: 0 (negative reaction), 1+ (weak expression), 2+ (medium) and 3+ (expressed). The results were statistically processed using SPSS-26 software, with the use of discriminant (χ^2 -Pearson) analysis, the difference was considered to be reliable at a confidence level of at least 95% ($p < 0,05$) level. **Results and discussion.** Of the 35 patients, CIN I was diagnosed in 7 [(20,0±6,8)%], CIN II in 13 [(37,1±8,2)%] and CIN III in 15 [(42,9±8,4)%] cases. Of the 7 [(20,0±6,8)%] cases with CIN I, 5 [(71,4±17,1)%] had a COX-2 expression level of 1+ and 2 [(28,6±17,1)%] had COX-2 2+. No COX-2 expression level 3+ was observed in this subgroup. In 13 [(37,1±8,2)%] women with CIN II, COX-2 was 1+ in 2 [(15,4±10,0)%] cases, 2+ in 9 [(69,2±12,8)%] and 3+ in 2 [(15,4±10,0)%] cases. Among 15 [(42,9±8,4)%] patients with CIN III no 1+ expression was detected, 2+ was detected in 5 [(33,3±12,2)%] and 3+ in 10 [(66,7±12,2)%] cases ($p=0,000$). Of the 35 patients, 15 [(42,9±8,4)%] were

PD-L1 positive and 20 [(57,1±8,4)%] were negative. In the subgroup with CIN I [7 patients (20,0±6,8)%], all cases were PD-L1 negative. In the subgroup with CIN II [13 cases (37,1±8,2)%] PD-L1-positivity was detected in 4 [(30,8±12,8)%] cases, the remaining 9 [(69,2±12,8)%] were PD-L1-negative. In women with CIN III 15 [(42,9±8,4)%], PD-L1-positive tumor variants predominated – 11 [(73,3±11,4)%] cases, in 4 [(26,7±11,4)%] cases no PD-L1 expression was noted.

Conclusion. There is a significant relationship between the severity of atypia and the level of COX-2 expression, as well as PD-L1-positivity. Moderate and pronounced COX-2 expression is associated with PD-L1-positivity.

Key words: cervical cancer, cervical neoplasia, PD-L1 receptors, COX-2 receptors.

For reference: Soltanova IF, Mekhdiyeva NI. Significance of PD-L1 and COX-2 receptor expression in the comprehensive diagnosis of cervical neoplasia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (3): 44-49.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(3).44-49.

Введение. Рак шейки матки (РШМ) по сей день остается одной из актуальных тем современной онкологии. По данным ВОЗ, в 2018 г. было диагностировано 570 000 новых случаев РШМ, что составляет 6,6% всех случаев злокачественных опухолей у женщин. При сохранении темпов прироста в 2050 г. прогнозируется увеличение новых выявляемых случаев до 1 млн в год. Около 90% всех смертей от данной патологии приходится на развивающиеся страны и страны с низким уровнем развития [1]. За последнее десятилетие во многих странах отмечается повышение возраст-специфической заболеваемости в возрастной группе 20–30 лет [2, 3]. Несмотря на достигнутые результаты в борьбе с РШМ, наблюдающаяся тенденция «омоложения» в развитых государствах, а также все возрастающая заболеваемость в развивающихся странах формируют необходимость в усовершенствовании результативности диагностических методов [4]. Длительный период трансформации интраэпителиальных неоплазий в злокачественную опухоль, а также широкий спектр преклинических методов диагностики (HPV-тестирование, кольпоскопия, цитологическое исследование) создают предпосылки для эффективного скрининга данного заболевания [5, 6]. Такой подход к проблеме ранней диагностики РШМ позволил значительно снизить смертность в развитых странах за счет выявления заболевания на ранней стадии, характеризующейся хорошими отдаленными результатами [7]. С другой стороны, активное внедрение скрининга сопровождается увеличением частоты диагностирования предопухолевых поражений шейки матки, так называемых цервикальных интраэпителиальных неоплазий [cervical intraepithelial neoplasia (CIN); дисплазии шейки матки (ДШМ)] [8, 9].

Согласно классификации ВОЗ, выделяют 3 степени тяжести ДШМ – I, II и III. И если курация больных с CIN I не представляет особых затруднений для клинициста, то в случае с CIN II и CIN III возникает ряд вопросов, касающихся выбора метода лечения, объема хирургического вмешательства, оценки степени риска трансформации и др. [10]. Даже комплексное использование перечисленных диагностических процедур полностью не решает эти вопросы. Так, по данным, опубликованным в Committee on Practice Bulletins – Gynecology Practice Bulletin в 2016 г., специфичность цитологических тестов колеблется в пределах 73%, а чувствительность не превышает 52%; чувствительность и специфичность HPV-скрининговых тестов – соответственно 88 и 58% [6]. По мнению Graham et al., при совместном ис-

пользовании этих методов, несмотря на повышение диагностической эффективности, около 2/3 больным требуются повторные биопсии [11]. Таким образом, существующая система скрининга РШМ имеет определенные недостатки, преодолеть которые можно с помощью активного применения иммуногистохимического окрашивания. В рекомендациях Bethesda System for Reporting Cervical Cytology от 2015 г. данный метод нашел свое отражение в качестве вспомогательного исследования в сомнительных случаях [12]. В ряде зарубежных научных работ приводятся результаты исследований рецепторов p16/Ki-67, топоизомеразов-2 и др. при цервикальных дисплазиях. В последнее время большинство исследований в онкологии шейки матки затрагивает механизмы противоопухолевого иммунитета и возможности его коррекции. С одной стороны, это изучение Т-клеточного звена иммунитета, его ингибиторов и стимуляторов (CD28, CD137, CTLA-4, PD-1) [2]. Другое направление – это изучение механизма блокирования лигандов рецепторов Т-клеток непосредственно на самих опухолевых клетках (PD-L1). Помимо этого, широко обсуждается также роль экспрессии COX-2-рецепторов в канцерогенезе РШМ.

Учитывая вышеперечисленное, мы посчитали актуальным исследование PD-L1 и COX-2-рецепторов при цервикальных дисплазиях.

Цель исследования – изучить закономерности экспрессии PD-L1 и COX-2-рецепторов при дисплазиях разной степени тяжести.

Материал и методы. Проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии PD-L1 и COX-2 в биоптатах шейки матки 35 больных с CIN I, II и III.

Был использован стандартный режим иммуногистохимической (ИГХ) обработки (VENTANA Bench Mark Ultra) с помощью кроличьих моноклональных антител к COX-2 (SP21) и PD-L1 (VD21R) фирмы «Medaysis». Уровень экспрессии PD-L1 оценивался по количеству тропных к антителам клеток – при окрашивании менее 1,0% от общей популяции результат считался негативным, при окрашивании более 1,0% – позитивным. По уровню экспрессии COX-2 в плоском эпителии были выделены четыре группы с цитоплазматическим окрашиванием: 0 (негативная реакция), 1+ (слабая степень экспрессии), 2+ (средняя) и 3+ (выраженная). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением непараметрического вариационного анализа (H-Kruskal-Wallis) на базе программы SPSS-26, дискриминантного (χ^2 -Pearson) анализа, разница считалась достоверной при доверительной вероятности не менее 95% (уровень $p < 0,05$).

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (1964) и одобрено локальным этическим комитетом, у обследованных получено информированное согласие.

Результаты и их обсуждение. Возраст больных колебался в пределах от 30 до 68 лет, средний возраст составил 40,7 ($\pm 1,5$) года. Распределение по возрастным группам было следующим: 30–39 лет – 16 (45,7%) больных, 40–49 лет – 14 (40,0%), 50–59 лет – 3 (8,6%) и ≥ 60 лет – 2 (5,7%). Из 35 больных CIN I диагностирована в 7 [(20,0 \pm 6,8)%] случаях, CIN II – в 13 [(37,1 \pm 8,2)%] и CIN III – в 15 [(42,9 \pm 8,4)%]. В табл. 1 представлен разброс пациентов каждой подгруппы (CIN I, II и III) в зависимости от возраста.

У большинства женщин [31 пациентка (88,6%)] отсутствовали какие-либо жалобы, целью обращения был профилактический осмотр. У 4 (11,4%) женщин имелись жалобы на незначительные выделения, иногда с прожилками крови. Из 35 больных 30 (85,7%) были активно менструирующими, 2 (5,7%) находились в пременопаузе и 3 (8,6%) – в менопаузе. При гинекологическом осмотре в 19 случаях были выявлены признаки гиперемии, у 9 женщин – гиперемия и незначительные повреждения эпителия шейки матки, в остальных 7 случаях видимых глазу изменений обнаружено не было. Во всех случаях был произведен забор материала для цитологиче-

ского исследования, результаты которого отражены в табл. 2.

Судя по приведенным данным, в большинстве случаев была диагностирована HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) – 26 (74,3%) случаев, у 4 (11,4%) женщин была выявлена LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion), у 3 (8,6%) – ASC-H (Atypical squamous cells cannot exclude, HSIL) и в 2 (5,7%) – ASC-US (Atypical squamous cells undertermined significance). В плане комплексного обследования больным было проведено трансвагинальное ультразвуковое сканирование и кольпоскопия. При УЗИ специфических изменений шейки матки не обнаружено, констатировано наличие сопутствующих гинекологических заболеваний, а именно: фибромиома матки, киста яичника, эндометриоз, гиперплазия эндометрия. Результаты кольпоскопии были следующими: участки белого эпителия (19 случаев), йоднегативные участки (21 случай), мозаика и пунктация (5 случаев), патологическая зона трансформации (22 случая), извитые сосуды (9 случаев). На следующем этапе производились биопсия шейки матки, гистологическое и иммуногистохимическое исследования полученных препаратов.

В табл. 3 приведена интерпретация результатов иммуногистохимического окрашивания биопсийного материала.

Таблица 1

Возрастное распределение больных в подгруппах CIN

Table 1

Distribution of patients in CIN subgroups by age

Возраст, лет	CIN I	CIN II	CIN III	Всего	$p=0,360$ $\chi^2=6,595$ $p_n=0,865$
30–39	2 [(28,6 \pm 17,1)%]	7 [(53,8 \pm 13,8)%]	7 [(46,7 \pm 12,9)%]	16 [(45,7 \pm 8,4)%]	
40–49	4 [(57,1 \pm 18,7)%]	4 [(30,8 \pm 12,8)%]	6 [(40,0 \pm 12,6)%]	14 [(40,0 \pm 8,3)%]	
50–59	1 [(14,3 \pm 13,2)%]	0	2 [(13,3 \pm 8,8)%]	3 [(8,6 \pm 4,7)%]	
>60	0	2 [(15,4 \pm 10,0)%]	0	2 [(5,7 \pm 3,9)%]	
Всего	7 [(20,0 \pm 6,8)%]	13 [(37,1 \pm 8,2)%]	15 [(42,9 \pm 8,4)%]	35 [(100)%]	

Таблица 2

Результаты цитологического исследования мазков шейки матки

Table 2

Results of cytological examination of cervical smears

Показатель	CIN I	CIN II	CIN III	Всего
ASC-US	1 (14,3)%	1 (7,7)%	0	2 (5,7)%
ASC-H	2 (28,6)%	1 (7,7)%	0	3 (8,6)%
LSIL	4 (57,1)%	0	0	4 (11,4)%
HSIL	0	11 (84,6)%	15 (100,0)%	26 (74,3)%
Всего	7 (20,0 \pm 6,8)%	13 (37,1 \pm 8,2)%	15 (42,9 \pm 8,4)%	35 (100)%

Таблица 3.

Уровень экспрессии COX-2 при CIN разной степени тяжести и частота встречаемости CIN I, II и III в зависимости от COX-2-рецепторного статуса

Table 3

The expression level of COX-2 in CIN of various severity and the frequency of CIN I, II and III depending on the COX-2 receptor status

Уровень экспрессии	CIN I	CIN II	CIN III	Всего	$p<0,001$ $\chi^2=23,263$ $p_n<0,001$
COX-2 (1+)	5 [(71,4 \pm 17,1)%]	2 [(15,4 \pm 10,0)%]	–	7 [(20,0 \pm 6,8)%]	
COX-2 (2+)	2 [(28,6 \pm 17,1)%]	9 [(69,2 \pm 12,8)%]	5 [(33,3 \pm 12,2)%]	16 [(45,7 \pm 8,4)%]	
COX-2 (3+)	–	2 [(15,4 \pm 10,0)%]	10 [(66,7 \pm 12,2)%]	12 [(34,3 \pm 8,0)%]	

Из 7 [(20,0±6,8)%] случаев с CIN I в 5 [(71,4±17,1)%] уровень экспрессии COX-2 был 1+, в 2 [(28,6±17,1)%] – COX-2 был 2+. В этой подгруппе экспрессии COX-2 уровень 3+ не наблюдался. У 13 [(37,1±8,2)%] женщин с CINIII COX-2 уровень 1+ встречался в 2 [(15,4±10,0)%] случаях, 2+ – в 9 [(69,2±12,8)%] и 3+ – в 2 [(15,4±10,0)%] случаях. Среди 15 [(42,9±8,4)%] больных с CINIII экспрессии уровня 1+ не обнаружено, 2+ выявлена в 5 [(33,3±12,2)%] и 3+ – в 10 [(66,7±12,2)%] случаях ($p=0,000$). Таким образом, очевидно, что уровень экспрессии COX-2 в определенной степени соотносится с выраженностью атипии. Так, экспрессия COX-2 уровня 3+ наиболее часто встречалась при CINIII – [(66,7±12,2)%], значительно реже – при CINII [(15,4±10,0)%] и отсутствовала при CIN I. Экспрессия COX-2 уровня 1+ в большинстве случаев приходилась на подгруппу больных с CIN I [5 случаев (71,4±17,1)%], тогда как в подгруппе с CINII наблюдалось всего 2 [(15,4±10,0)%] случая с COX-2 1+, а при CINIII экспрессии степени 1+ вообще не отмечалось. Случаи с экспрессией COX-2 2+ преобладали при CINII – 9 [(69,2±12,8)%] случаев, при CIN I и CINIII встречаемость составила соответственно 2 [(28,6±17,1)%] и 5 [(33,3±12,2)%] случаев.

При рассмотрении частоты встречаемости ДШМ в подгруппах с различной степенью выраженности COX-2-рецепторов наблюдается следующая картина (рис. 1).

У 7 [(20,0±6,8)%] женщин с COX-2 1+ в 5 [(71,4±17,1)%] случаях была диагностирована CIN I и в 2 [(28,6±17,1)%] – CINII; CINIII, как указывалось выше, не было выявлено. У 16 [(45,7±8,4)%] женщин с COX-2 2+ в 2 [(12,5±8,3)%] случаях подтверждена

CIN I, в 9 [(56,3±12,4)%] – CINII и в 5 [(31,3±11,6)%] – CINIII. В подгруппе с экспрессией COX-2 3+ [(12 больных (34,3±8,0)%] CIN I не встречалась, CINII обнаружена у 2 [(16,7±10,8)%] больных и CINIII – у 10 [(83,3±10,8)%] ($p=0,000$). Таким образом, из 12 пациентов с COX-2 3+ 10 пришлось на подгруппу с CINIII [(83,3±10,8)%], из 7 больных с COX-2 1+ у 5 [(71,4±17,1)%] обнаружена CIN I. Результаты окрашивания антителами к PD-L1 приведены в табл. 4.

Из 35 больных положительными по PD-L1 были 15 [(42,9±8,4)%], отрицательными – 20 [(57,1±8,4)%] больных. В подгруппе с CIN I [7 больных (20,0±6,8)%] все случаи были отрицательны по PD-L1. В подгруппе с CINII [13 случаев (37,1±8,2)%] PD-L1-позитивность была выявлена в 4 [(30,8±12,8)%] случаях, остальные 9 [(69,2±12,8)%] были PD-L1-негативны. У женщин с CINIII [15 больных (42,9±8,4)%] преобладали PD-L1-позитивные варианты опухоли в 11 [(73,3±11,4)%] случаях, в 4 [(26,7±11,4)%] случаях экспрессии PD-L1 не отмечалось.

При изучении взаимосвязи частоты встречаемости цервикальных неоплазий в зависимости от PD-L1-статуса было обнаружено следующее (рис. 2).

Среди 20 [(57,1±8,4)%] PD-L1-негативных случаев 7 [(35,0±10,7)%] пришлось на CIN I, 9 [(45,0±11,1)%] – на CINII и 4 [(20,0±8,9)%] – на CINIII. В группе PD-L1-позитивных опухолей больных с CIN I не наблюдалось, с диагнозом CINII и CINIII было соответственно 4 [(26,7±11,4)%] и 11 [(73,3±11,4)%] больных ($p=0,003$).

Нами была также изучена взаимная корреляция между экспрессией PD-L1 и COX-2. Результаты приведены в табл. 5. Среди 7 [(20,0±6,8)%] больных с COX-2 (1+) все случаи были PD-L1-негативны.

Таблица 4

Уровень экспрессии PD-L1 при CIN разной степени тяжести

Table 4

Expression level of PD-L1 in CIN of various severity

PD-L1-статус	CIN I	CIN II	CIN III	Всего	$p=0,003$ $\chi^2=11,715$ $p_H=0,003$
PD-L1-негативные	7 (100%)	9 [(69,2±12,8)%]	4 [(26,7±11,4)%]	20 [(57,1±8,4)%]	
PD-L1-позитивные	0	4 [(30,8±12,8)%]	11 [(73,3±11,4)%]	15 [(42,9±8,4)%]	

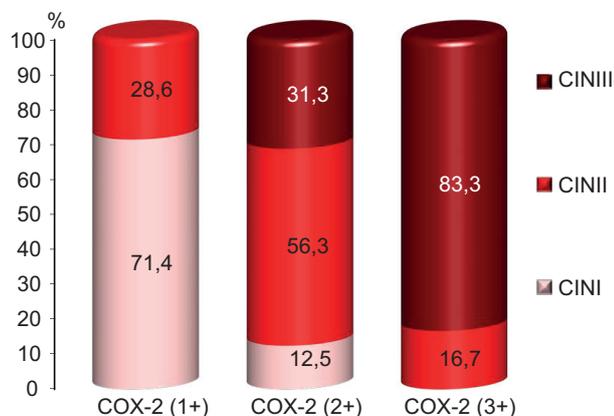


Рис. 1. Частота встречаемости CIN I, II и III в зависимости от COX-2-рецепторного статуса
Fig. 1. Frequency of CIN I, II and III depending on COX-2 receptor status

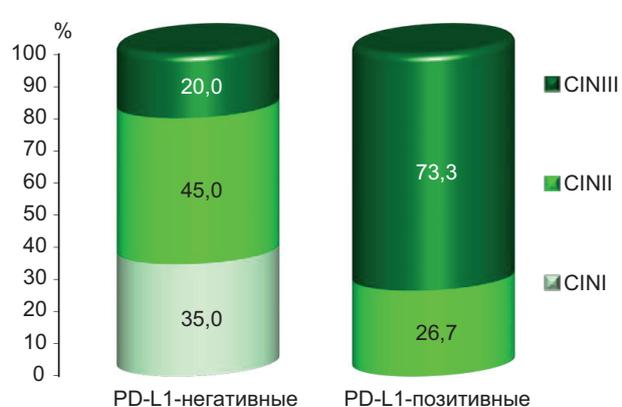


Рис. 2. Частота встречаемости CIN I, II и III в зависимости от PD-L1-рецепторного статуса
Fig. 2. Frequency of CIN I, II and III depending on PD-L1 receptor status

Взаимосвязь между экспрессией PD-L1 и COX-2-рецепторами

Table 5

Relationship between PD-L1 and COX-2 receptor expression

PD-L1-статус	COX-2 (1+)	COX-2 (2+)	COX-2 (3+)	Всего	$p=0,034$ $\chi^2=6,757$ $p_H=0,038$
PD-L1-негативные	7 (100%)	[8 (50,0±12,5)%]	[5(41,7±14,2)%]	[20 (57,1±8,4)%]	
PD-L1-позитивные	0	[8 (50,0±12,5)%]	[7(58,3±14,2)%]	[15 (42,9±8,4)%]	

Из 16 случаев с COX-2 (2+) PD-L1-негативные и PD-L1-позитивные опухоли встречались одинаково часто, по 8 [(50,0±12,5)%] в каждом случае. В 12 случаях с COX-2 3+ опухолями 7 [(58,3±14,2)%] были PD-L1-позитивны и 5 [(41,7±14,2)%] – PD-L1-негативны. Частота встречаемости COX-2 1+, 2+ и 3+ вариантов при PD-L1-негативных опухолях [(20 случаев (57,1±8,4)%] составила соответственно 7 [(35,0±10,7)%], 8 [(40,0±11,0)%] и 5 [(25,0±9,7)%] случаев. При PD-L1-позитивных опухолях [(15 больных (42,9±8,4)%] наблюдается следующее распределение: COX-2 1+ – 0, COX-2 2+ – 8 [(53,3±12,9)%] и COX-2 3+ – 7 [(46,7±12,9)%] случаев (рис. 3).

Таким образом, на основе проведенного нами исследования создается целостная картина рецепторного профиля атипических клеток шеечных дисплазий. Так, CIN I характеризуется слабой экспрессией (1+) COX-2, проявляющейся в большинстве случаев в данной подгруппе – (71,4±17,1)% (5 случаев из 7) и полной PD-L1-негативностью. К тому же при этой степени дисплазии не наблюдалось случаев с выраженной (3+) экспрессией COX-2.

У больных с CIN II преобладали варианты с умеренной экспрессией (2+) COX-2 – (69,2±12,8)% (9 случаев из 13), а при реакции с PD-L1-антителами в большинстве случаев окрашивания не наблюдалось – (69,2±12,8)%, PD-L1-позитивность была выявлена лишь у (30,8±12,8)% пациенток (4 случая из 13).

В подгруппе с CIN III в 2/3 случаев была идентифицирована выраженная (3+) экспрессия COX-2 – (66,7±12,2)% (10 пациентов из 15) и в то же время полностью отсутствовали случаи со слабой (1+) экспрессией. Данная когорта больных характеризовалась также PD-L1-позитивностью – (73,3±11,4)% (11 случаев из 15).

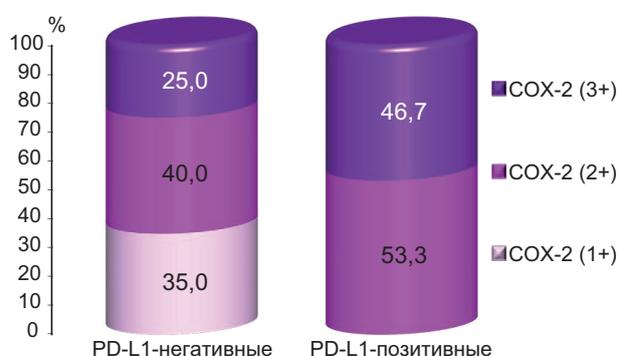


Рис. 3. Взаимосвязь между экспрессией PD-L1 и COX-2-рецепторами

Fig. 3. Relationship between the expression of PD-L1 and COX-2 receptors

Изучение соотношений между PD-L1 и COX-2-рецепторным статусом выявило наличие достоверной зависимости между экспрессией COX-2 и PD-L1-позитивностью ($p=0,034$).

Полученные данные позволяют более детально характеризовать иммуногистохимические параметры цервикальных неоплазий в зависимости от степени выраженности атипии. Приведенные заключения помогут сформировать определенный алгоритм диагностики и терапевтического подхода к ДШМ. Основываясь на результатах работы, можно говорить о целесообразности постановки ИГХ-реакций при CIN II и CIN III для решения вопроса о частоте и длительности периода наблюдения за больными, об объеме эксцизии, а также оценки риска прогрессирования.

Выводы. Диагностика ДШМ, основанная в основном на цитологических методах, не позволяет полностью систематизировать принципы ведения больных, в частности в отношении выбора метода лечения, объема хирургического лечения, оценки степени риска прогрессирования и др. С целью поиска решения данной проблемы авторами изучено значение возможностей иммуногистохимического определения рецепторов PD-L1 и COX-2 при CIN I, CIN II и CIN III. Было установлено наличие достоверной связи между степенью тяжести атипии и уровнем экспрессии COX-2, а также PD-L1-позитивностью. В ходе исследования также было установлено, что умеренная и выраженная экспрессия COX-2 (2+ и 3+ соответственно) сочетается с PD-L1-позитивностью. На основании полученных данных можно рекомендовать ИГХ-определение COX-2 и PD-L1-рецепторов в диагностическом алгоритме ДШМ.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2018. – Vol. 68 (6). – P.394–424.
2. Sun, H. Progress in immunocytochemical staining for cervical cancer screening / H. Sun, K. Sun, D. Shen // Cancer Manag. Res. – 2019. – Vol. 11. – P.1817–1827.

3. *Van Hanegem, N.* Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ of the cervix / N. van Hanegem // *Gynecologic Oncology*. – 2012. – Vol. 124 (1). – P.72–77.
4. *Muwonge, R.* Visual screening for early detection of cervical neoplasia in Angola / R. Muwonge // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2010. – Vol. 111(1). – P.68–72.
5. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors / L.S. Massad, M.H. Einstein, W.K. Huh [et al.] // *J. Low Genit. Tract. Dis*. – 2013. – Vol. 17 (suppl. 1). – P.1–27.
6. *Gynecology Practice Bulletin no. 168: cervical cancer screening and prevention / Committee on Practice Bulletins // J. Gynecol Obstet*. – 2016. – Vol. 128 (4). – P.111–130.
7. *Haller, H.* Treatment and outcome of stage la1 squamous cell carcinoma of the uterine cervix / H. Haller // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2011. – Vol. 113(1). – P.72–75
8. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study / M.R.McCredie, K.J. Sharples, C. Paul [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2008. – Vol. 9. – P.425–434.
9. Evaluation of Anal Cytology in Women with History of Abnormal Pap Smear, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Cervical Cancer and High Risk HPV for Anogenital Dysplasia / M.S. Hosseini, D. Khosravi, F. Farzaneh [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev*. – 2018. – Vol. 19 (11). – P.3071–3075.
10. *Leguevaque, P.* Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management / P. Leguevaque // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 36 (11). – P.1073–1079.
11. *Graham, S.V.* The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review / S.V. Graham // *Clin.Sci*. – 2017. – Vol. 131 (17). – P.2201–2221.
12. *Nayar, R.* The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes / R. Nayar, D.C. Wilbur. – New York: Springer, 2015. – 321 p.
- estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394–424.
2. Sun H., Shen K., Cao D. Progress in immunocytochemical staining for cervical cancer screening *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 1817–1827.
3. Van Hanegem N, et al. Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecologic Oncology*. 2012; 124(1): 72–77.
4. Muwonge R, et al. Visual screening for early detection of cervical neoplasia in Angola. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2010; 111 (1): 68–72.
5. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013; 17 (5 Suppl 1): S1-S27.
6. Committee on Practice Bulletins. *Gynecology Practice Bulletin no. 168: cervical cancer screening and prevention*. *J Gynecol Obstet*. 2016; 128 (4): e111–e130.
7. Haller H, et al. Treatment and outcome of stage la1 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011; 113(1): 72–75.
8. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 425–434.
9. Hosseini MS, Khosravi D, Farzaneh F, Ebrahimi A, Arab M, Ashraf Ganjoei T, Jamdar F, Moridi A, Chehrazi M. Evaluation of Anal Cytology in Women with History of Abnormal Pap Smear, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Cervical Cancer and High Risk HPV for Anogenital Dysplasia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; 19 (11): 3071-3075.
10. Leguevaque P, et al. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *European Journal of Surgical Oncology*. 2010; 36 (11): 1073–1079.
11. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *ClinSci*. 2017; 131 (17): 2201–2221.
12. Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. NewYork: Springer. 2015; 321 p.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer statistics 2018: GLOBOCAN