



Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи, в зависимости от уровня поверхностного белка PD-L1 в ткани опухоли и способа хирургического лечения

©С.А. Яргунин^{1*}, И.В. Решетов^{2,3,4}, Я.Н. Шойхет⁵, С.И. Самойлова^{3,4},
О.Ю. Чухрай¹, С.Н. Пятаков⁶

¹ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

² Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, Москва, Россия

⁵ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

⁶ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* С.А. Яргунин, Клинический онкологический диспансер № 1, 350040, Краснодар, ул. Димитрова, 146, syargya@yandex.ru

Поступила в редакцию 18 августа 2023 г. Исправлена 10 сентября 2023 г. Принята к печати 29 сентября 2023 г.

Резюме

Актуальность: Уровень PD-L1 в основном используется для прогнозирования эффекта лекарственного лечения пациентов с меланомой. Несмотря на радикальный характер операций у этих больных, частота прогрессирования болезни остается высокой. Представляется интересным изучение взаимосвязи уровня PD-L1 в опухоли и вариантов хирургического лечения меланомы кожи (МК) с выживаемостью пациентов.

Цель исследования: Анализ влияния уровня PD-L1 первичной МК у пациентов от разных объемов иссечения опухоли и вариантов закрытия операционного дефекта.

Материалы и методы: Использованы данные 143 пациентов с первичной МК 0–IIIc st., рандомизированные на 2 группы: основную (с широким иссечением опухоли и пластическим замещением дефекта тканей) и группу сравнения (стандартное удаление опухоли) с разным уровнем PD-L1 (IC%). Оценивалась 5-летняя выживаемость больных.

Результаты: Выявлена взаимная зависимость уровня PD-L1 на выживаемость пациентов 0–IIIc st. от объема удаляемых тканей и способа закрытия дефекта.

Выводы: Выживаемость без прогрессирования (ВБП) за 5 лет пациентов с первичной МК 0–IIa st. была выше, чем с IIb–IIIc st., независимо от уровня PD-L1. У пациентов с первичной МК 0–IIa st. и низким уровнем PD-L1 < 5 ВБП была выше на 26,3% ($p = 0,013$), чем у пациентов с высоким уровнем PD-L1 ≥ 5 . У пациентов основной группы 0–IIa st. и низким уровнем PD-L1 < 5 выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были выше на 25,0% ($p = 0,017$) и 16,7% ($p = 0,045$), чем у пациентов с тем же уровнем PD-L1 группы сравнения. У пациентов основной группы с 0–IIIc st. и высоким уровнем PD-L1 ≥ 5 ВБП за 5 лет была выше, чем у пациентов из группы сравнения на 21,2% ($p = 0,033$).

Ключевые слова: меланома кожи, широкое иссечение, уровень PD-L1, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

Цитировать: Яргунин С.А., Решетов И.В., Шойхет Я.Н., Самойлова С.И., Чухрай О.Ю., Пятаков С.Н. Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи, в зависимости от уровня поверхностного белка PD-L1 в ткани опухоли и способа хирургического лечения. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):42–50. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-42-50>



Survival of Patients With Primary Cutaneous Melanoma Based on the Level of the Surface Protein PD-L1 in the Tumor Tissue and the Surgical Treatment Option

©Sergey A. Yargunin^{1*}, Igor V. Reshetov^{2,3,4}, Yakov N. Shoykhet⁵, Svetlana I. Samoylova^{3,4}, Olga Yu. Chukhrai¹, Stanislav N. Pyatakov⁵

¹ Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

⁵ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

⁶ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Sergey A. Yargunin, Clinical Oncology Dispensary No. 1, ulitsa Dimitrova 146, Krasnodar, 350040, Russian Federation, syargya@yandex.ru

Received: August 18, 2023. Received in revised form: September 10, 2023. Accepted: September 29, 2023.

Abstract

Background: The PD-L1 level is mainly used to predict the effect of drug treatment in patients with melanoma. Despite the radical nature of surgery in these patients, the rate of disease progression remains high. Therefore, it is important to study the relation between the PD-L1 level in the tumor and surgical treatment options for cutaneous melanoma and patient survival.

Objective: To analyze the effect of the PD-L1 level in patients with primary cutaneous melanoma at different levels of tumor excision and options for closing the surgical defect.

Materials and methods: We used data of 143 patients with stage 0-IIIC primary cutaneous melanoma who were randomized into 2 groups: the main group (wide excision of the tumor and plastic repair of the tissue defect) and the comparison group (standard tumor removal) with different PD-L1 levels (IC [immune cells] %). The 5-year survival of patients was estimated.

Results: We found the mutual dependence of the PD-L1 level and the survival of patients with stage 0-IIIC melanoma on the extent of the tissues removed and the option for closing the defect.

Conclusions: The 5-year progression-free survival in patients with stage 0-IIA primary cutaneous melanoma was higher than that of those with stage IIB-IIIC melanoma regardless of the PD-L1 level. In patients with stage 0-IIA primary cutaneous melanoma and the low PD-L1 level (<5), progression-free survival was 26.3% higher ($P=.013$) than that of those with the high PD-L1 level (≥ 5). In patients from the main group with stage 0-IIA melanoma and the low PD-L1 level (<5), progression-free survival was 25% higher ($P=.017$) and overall survival was 16.7% higher ($P=.045$) compared with patients from the control group with the same PD-L1 level. In patients from the main group with stage 0-IIIC melanoma and the high PD-L1 level (≥ 5), the 5-year progression-free survival was 21.2% higher ($P=.033$) compared with patients from the comparison group.

Keywords: cutaneous melanoma, wide excision, PD-L1 level, progression-free survival, overall survival

Cite this article as: Yargunin SA, Reshetov IV, Shoykhet YN, Samoylova SI, Chukhrai OYu, Pyatakov SN. Survival of patients with primary cutaneous melanoma based on the level of the surface protein PD-L1 in the tumor tissue and the surgical treatment option. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):42–50. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-42-50>

Введение

Прогрессирование меланомы кожи (МК) определяется сложным взаимодействием между окружающей средой и опухолью через систему секреции онкогенных медиаторов [1]. Любое хирургическое вмешательство неизбежно влечет естественные реакции организма по заживлению с присоединением воспаления и лимфангиогенезом [2]. Неблагоприятным прогностическим фактором может быть рубцевание, и как результат рубцевания – лимфатическая недостаточность после операции [3, 4]. Увеличивающаяся жесткость кожи способствует чрезмерной активации фибробластов и усилению генерации коллагена и фибронектина, что снова увеличивает жесткость кожи [5]. Длительное воспаление приводит к повышению плотности лимфатических сосудов, гиперплазии и расширению сосудистой лимфатической сети, соответственно, регионарному метастазированию в лимфатические узлы, что сказывается на худшей

выживаемости [6–8]. Давно идет поиск предикторов выживаемости пациентов с МК [9]. Общеизвестными прогностическими факторами меланомы являются ее толщина, митотический индекс, изъязвление, состояние регионарных лимфатических узлов, лимфоваскулярная инвазия [10–12]. Эти данные имеются в классификации Американского объединенного комитета по злокачественным опухолям (American Joint Commission on Cancer, AJCC), куда добавлены количество митозов, наличие отдаленных метастазов [13]. Независимым предиктором общей выживаемости также является регрессия опухоли [14]. Молекулярные биомаркеры, такие как PD-L1 на опухолевых клетках, в основном используются для прогноза ответов на лечение и связанную с терапией выживаемость [15]. Хотя микроокружение МК является необходимым условием иммунного ответа, одного этого факта недостаточно для прогнозирования иммунного ответа [16]. Вероятно, это может быть связано с тесной корреляцией

воспаления с иммунорегуляторными механизмами, что указывает на взаимосвязь иммунной супрессии с иммунной активацией [16, 17]. С целью установления значимых факторов и наблюдения за пациентами с МК применялись различные методы, такие как оценка удаленных опухолей, использование биомаркеров и методов визуализации [18]. Результаты выживаемости пациентов с одной и той же стадией могут широко различаться, а использование только системы определения стадии AJCC имеет ограничения, поэтому необходим дальнейший поиск прогностических маркеров [12, 19]. Возникает необходимость поиска предикторов, возможно, с пересмотром лекарственной терапии, которые могут иметь прогностическое значение при выборе способов оперативного лечения, которые снизят риск грубого рубцевания пациентов с первичной МК и улучшат их выживаемость.

Материалы и методы

В основу исследования положены данные о 143 пациентах с МК 0–IIIc st. (60 пациентов с 0–IIa st., 70 пациентов с IIb–IIc st. и 13 пациентов с IIIb–IIIc st.). Основным критерием включения в исследование считалось наличие письменного информационного согласия на участие. Локальный этический комитет – Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения (выписка из протокола № 8 от 10.07.2017 г.). Пациенты с первичной МК 0–IIIc st. исследовались по уровню PD-L1 (IC%). Всего обследовано 143 образца тканей пациентов. Пациен-

тов с уровнем PD-L1 < 5 было 53 (37,1%), пациентов с уровнем PD-L1 ≥ 5 – 90 (62,9% от n = 143). Применены методы статистической обработки полученного материала: частотный анализ, точный критерий Фишера и Z-тест для проверки равенства долей. Использованы пакеты MedCalc 12.5 (MedCalc Software Ltd, Бельгия) и SPSS 23.0 (IBM Corp., США).

Всем больным выполнено удаление первичной меланомы кожи. Пациенты рандомизированы на 2 группы. В основной группе (n = 85; 59,4%) были пациенты с широким иссечением (большим от стандартного) первичной МК и пластическим замещением дефекта, выполненного для исключения натяжения краев раны (35 пациентов с 0–IIa st., 42 пациента с IIb–IIc st. и 8 пациентов с IIIb–IIIc st.). В группу сравнения (n = 58; 40,6%) вошли пациенты со стандартным иссечением первичной опухоли и линейным ушиванием дефекта (25 пациентов с 0–IIa st., 28 пациентов с IIb–IIc st. и 5 пациентов с IIIb–IIIc st.). Мужчин было 42 (30 в основной группе и 12 – в группе сравнения), женщин – 101 (55 в основной группе и 46 – в группе сравнения). В основной группе пациентов с уровнем PD-L1 < 5 было 29 (34,1%), пациентов с уровнем PD-L1 ≥ 5 – 56 (65,9%) человек. В группе сравнения с уровнем PD-L1 < 5 было 24 (41,4%) пациента, с уровнем PD-L1 ≥ 5 – 34 (58,6%) человека. Между группами статистических различий не выявлено, $p = 0,385$ (табл. 1). Группы сравнивались в зависимости от уровня PD-L1 и объема хирургического иссечения с методом закрытия дефекта. Конечными точками

Таблица 1

Сравнение групп больных с меланомой кожи 0–IIIc st. по исследованию уровня поверхностного белка PD-L1 на поверхности иммунных клеток (IC%) в ткани опухоли

Table 1

Comparison of patient groups with stage 0–IIIc cutaneous melanoma according to the PD-L1 level on the surface of immune cells (IC%) in the tumor tissue

Уровень PD-L1 (IC%)	Все больные		Группы больных				p
			основная		сравнения		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
< 5	53	37,1	29	34,1	24	41,4	0,385
≥ 5	90	62,9	56	65,9	34	58,6	
Всего	143	100,0	85	100,0	58	100,0	

Таблица 2

Сравнение групп больных с меланомой кожи 0–IIa st. по исследованию уровня поверхностного белка PD-L1 на поверхности иммунных клеток (IC%) в ткани опухоли

Table 2

Comparison of patient groups with stage 0–IIa cutaneous melanoma according to the PD-L1 level on the surface of immune cells (IC%) in the tumor tissue

Уровень PD-L1 (IC%)	Все больные		Группы больных				p
			основная		сравнения		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
< 5	51	39,2	28	36,4	23	43,4	0,467
≥ 5	79	60,8	49	63,6	30	56,6	
Всего	130	100,0	77	100,0	53	100,0	

исследования являлись выживаемость без прогрессирования (ВБП) и скорректированная общая выживаемость (ОВ) за период 5 лет.

Основные сравнительные исследования уровня PD-L1 (IC%) проводились у пациентов с первичной МК 0–IIa st. Всего обследовано 130 образцов тканей пациентов. Пациентов с уровнем PD-L1 < 5 был 51 больной (39,2% от $n = 130$), пациентов с уровнем PD-L1 ≥ 5 – 79 (60,8% от $n = 130$) человек.

Пациентов с уровнем PD-L1 < 5 в основной группе ($n = 77$) было 28 (36,4%), пациентов с уровнем PD-L1 ≥ 5 было 49 (63,6%). В группе сравнения ($n = 53$) с уровнем PD-L1 < 5 было 23 (43,4%) пациента, с уровнем PD-L1 ≥ 5 – 30 (56,6%) пациентов.

Между группами статистических различий не выявлено ($p = 0,467$) (табл. 2).

Экспрессия PD-L1 оценивалась по стандартной методике [20]. Все тесты оценивались количественно в иммунных (IC%), опухолевых клетках (TC%). Результат отражался в процентах от 0 до 100. Сначала все образцы тканей окрашивались стандартно гематоксилин-эозином (рис. 1), затем на PD-L1 SP263. По результатам исследований все пациенты были разделены на подгруппы по уровню PD-L1 (IC%): < 5 (рис. 2–4) или ≥ 5 (рис. 5, 6). На рисунках 2–4, учитывая наличие гранулярного пигмента в опухоли, как положительная оценивалась только мембранная экспрессия на опухолевых клетках.

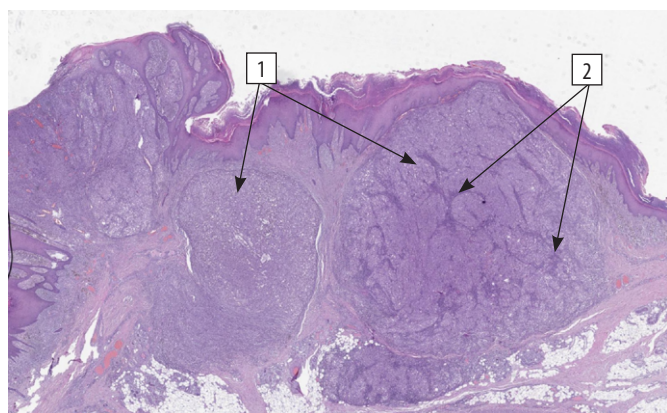


Рисунок 1. Меланома кожи. Общий план. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$.

1 – опухолевые клетки, 2 – лимфоциты

Figure 1. Cutaneous melanoma. General view. Hematoxylin-eosin staining. Magnification $\times 100$. 1 – Tumor cells. 2 – Lymphocytes

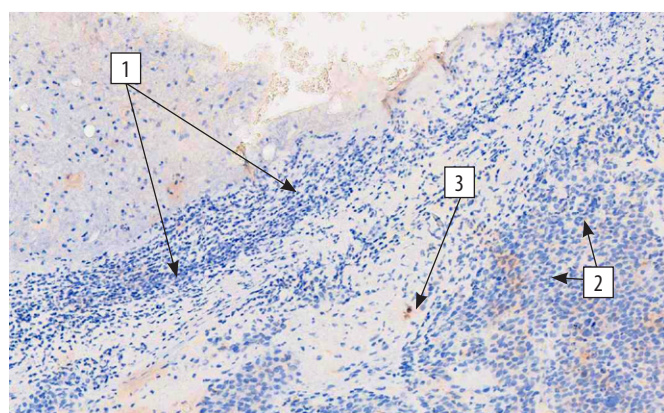


Рисунок 2. Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC – 1%, TC – 0%, CPS < 1. Увеличение $\times 100$.

1 – иммунные клетки, 2 – опухолевые клетки, 3 – меланофаг

Figure 2. Cutaneous melanoma. Staining with SP263. PD-L1 expression: IC [immune cells] – 1%, TC [tumor cells] – 0%, CPS [combined positive score] < 1. Magnification $\times 100$. 1 – IC. 2 – TC. 3 – Melanophage

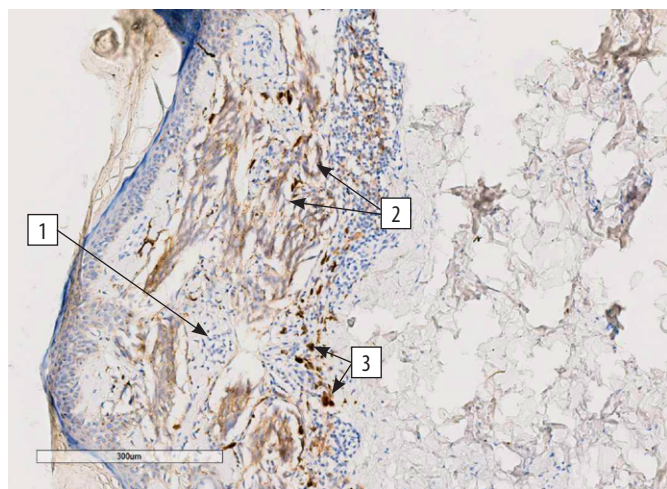


Рисунок 3. Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC – 1%, TC – 1%, CPS – 2. Увеличение $\times 100$.

1 – иммунные клетки, 2 – опухолевые клетки, 3 – меланофаги

Figure 3. Cutaneous melanoma. Staining with SP263. PD-L1 expression: IC – 1%, TC – 1%, CPS – 2. Magnification $\times 100$. 1 – IC. 2 – TC. 3 – Melanophages

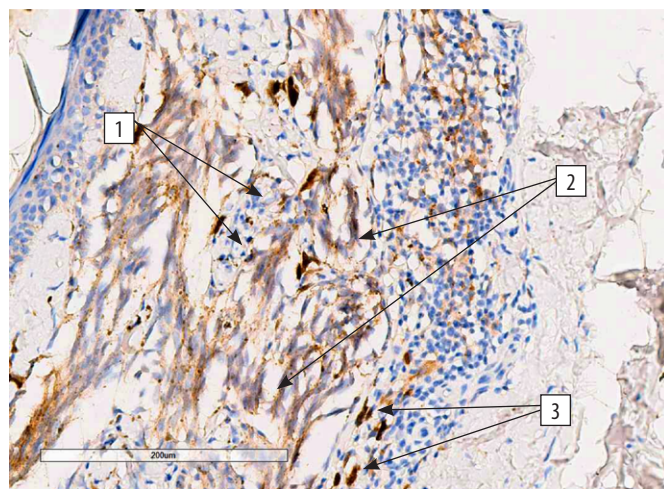


Рисунок 4. Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC – 1%, TC – 1%, CPS – 2. Увеличение $\times 200$.

1 – иммунные клетки, 2 – опухолевые клетки, 3 – меланофаги

Figure 4. Cutaneous melanoma. Staining with SP263. PD-L1 expression: IC – 1%, TC – 1%, CPS – 2. Magnification $\times 200$. 1 – IC. 2 – TC. 3 – Melanophages

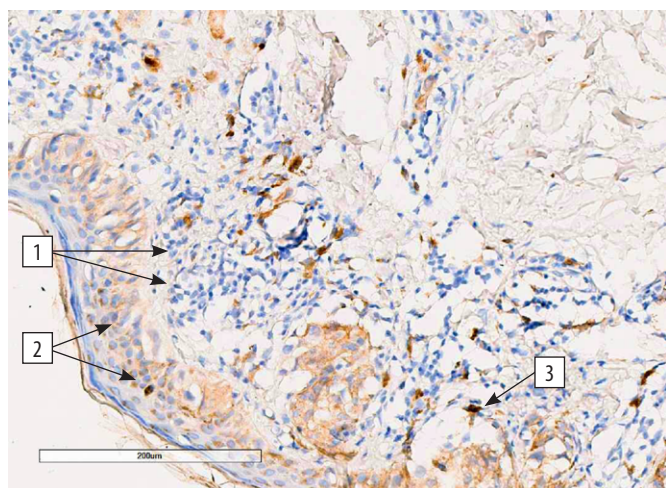


Рисунок 5. Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC – 5%, TC – 40%, CPS – 45. Увеличение $\times 200$. 1 – иммунные клетки, 2 – опухолевые клетки, 3 – меланофаги
Figure 5. Cutaneous melanoma. Staining with SP263. PD-L1 expression: IC – 5%, TC – 40%, CPS – 45. Magnification $\times 200$. 1 – IC. 2 – TC. 3 – Melanophages

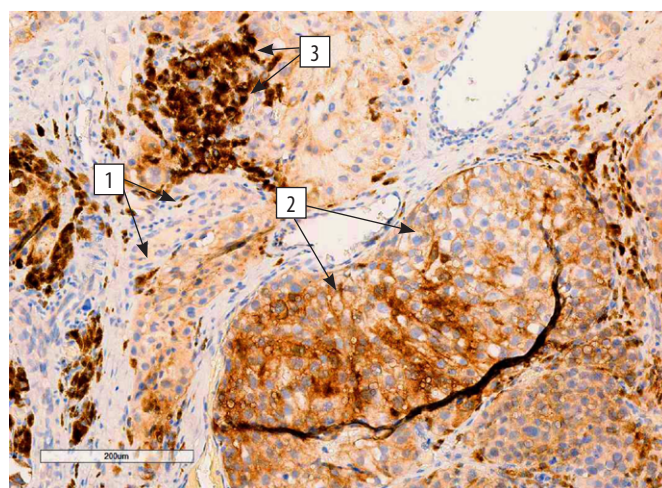


Рисунок 6. Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC – 20%, TC – 30%, CPS – 50. Увеличение $\times 200$. 1 – иммунные клетки, 2 – опухолевые клетки, 3 – меланофаги
Figure 6. Cutaneous melanoma. Staining with SP263. PD-L1 expression: IC – 20%, TC – 30%, CPS – 50. Magnification $\times 200$. 1 – IC. 2 – TC. 3 – Melanophages

Таблица 3

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов за 5 лет с первичной меланомой кожи, в зависимости от уровня PD-L1 (по IC%)

Table 3

The 5-year progression-free and overall survival in patients with primary cutaneous melanoma based on the PD-L1 level (IC%)

Стадия	Уровень PD-L1 (IC%)	ВБП (n, %)	ОВ (n, %)
0–IIa st. (n = 60)	< 5 (n = 28)	25 (89,3)	23 (82,1)
	≥ 5 (n = 32)	21 (65,6)	27 (84,4)
Vs (PDL1 < 5/ ≥ 5), p		$\Delta 23,7\%$ (0,015)	$\Delta 2,3\%$ (0,592)
IIb–IIc st. (n = 70)	< 5 (n = 23)	8 (34,7)	11 (47,8)
	≥ 5 (n = 47)	21 (44,6)	31 (65,9)
Vs (PDL1 < 5/ ≥ 5), p		$\Delta 9,9\%$ (0,785)	$\Delta 18,1\%$ (0,927)
Vs (0–IIa st./ IIb–IIc) PDL1 < 5		$\Delta 54,6\%$ (< 0,001)	$\Delta 34,3\%$ (0,005)
Vs (0–IIa st./ IIb–IIc) PDL1 ≥ 5		$\Delta 21\%$ (0,034)	$\Delta 18,5\%$ (0,034)
IIIb–IIIC st. (n = 13)	< 5 (n = 2)	1 (50,0)	1 (50,0)
	≥ 5 (n = 11)	4 (36,4)	5 (45,5)
Vs (PD-L1 < 5/ ≥ 5), p		$\Delta 13,6\%$ (0,358)	$\Delta 4,5\%$ (0,453)

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет пациентов с первичной меланомой кожи, в зависимости от уровня PD-L1 и стадии процесса

При изучении групп пациентов с разным уровнем PD-L1 (по IC%) с 0–IIa st. (n = 60) ВБП в группе с PD-L1 < 5 была 89,3%, что на 23,7% ($p = 0,015$) выше, чем у пациентов с PD-L ≥ 5 (65,6%). В ОВ статистических различий не выявлено ($p = 0,592$). С IIb–IIc st. (n = 70) в ВБП ($p = 0,785$) и ОВ статистических различий также не было выявлено ($p = 0,927$) (табл. 3).

При изучении групп пациентов с PD-L1 < 5 (по IC%) с 0–IIa st. и IIb–IIc st. получена статистически достоверная разница в 5-летней ВБП. У пациентов с 0–IIa st. выживаемость без прогрессирования была 89,3%, что было

больше на 54,6% ($p < 0,001$), чем у пациентов с IIb–IIc st. (34,7%). Также и 5-летняя ОВ у пациентов с 0–IIa st. была 82,1%, что было выше на 34,3% ($p = 0,005$) по сравнению с пациентами с IIb–IIc st. (47,8%) (табл. 3).

При изучении групп пациентов с 0–IIa и IIb–IIc st. с PD-L1 ≥ 5 (по IC%) получена статистически достоверная разница в ВБП. У пациентов с 0–IIa st. ВБП была 65,6%, что было больше на 21,0% ($p = 0,034$), чем у пациентов IIb–IIc st. (44,6%). ОВ у пациентов с 0–IIa st. была 84,4%, что было больше на 18,5% ($p = 0,034$), чем у пациентов с IIb–IIc st. (65,9%) (табл. 3).

Пациенты с IIIb–IIIC st. с PD-L1 < 5 (n = 2) и ≥ 5 (n = 11) не сравнивались из-за малого числа наблюдений. Статистически достоверной разницы внутри этой группы в ВБП и ОВ не получено.

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa st., в зависимости от уровня PD-L1 и способа хирургического лечения

При сравнении групп пациентов с 0–IIa st. основной группы (n = 35) с разным уровнем PD-L1 (по IC%) ВБП с PD-L1 < 5 была 100,0%, что было на 26,3% ($p = 0,013$) выше, чем у пациентов с PD-L1 ≥ 5 (73,7%). В ОВ статистических различий не выявлено ($p = 0,091$) (табл. 4).

При сравнении групп пациентов с 0–IIa st. группы сравнения (n = 25) с разным уровнем PD-L1 (по IC%) не получено статистических различий в ВБП ($p = 0,135$) и ОВ ($p = 0,344$) (табл. 4).

При сравнении групп пациентов с 0–IIa st. с уровнем PD-L1 < 5 (по IC%) основной группы, ВБП за 5 лет была 100,0%, что выше на 25,0% ($p = 0,017$) по сравнению с пациентами с тем же уровнем PD-L1 из группы сравнения (75,0%). ОВ также у пациентов

основной группы была 100,0%, что выше на 16,7% ($p = 0,045$), чем у пациентов из группы сравнения (83,3%).

При сравнении групп пациентов с 0–IIa st. с уровнем PD-L1 ≥ 5 (по IC%) основной группы с группой сравнения не получено статистически значимых различий в ВБП ($p = 0,123$) и ОВ ($p = 0,168$) (табл. 4).

При сравнении групп пациентов с IIb–IIc st. с разным уровнем PD-L1 не выявлено статистически значимых различий в группах и подгруппах в ВБП и ОВ за 5 лет (табл. 5).

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIc st., в зависимости от уровня PD-L1 и способа хирургического лечения

При сравнении групп пациентов с 0–IIc st. с разным уровнем PD-L1 (по IC%) не получено статистических различий основной группы (n = 77) в ВБП

Таблица 4
Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa st., в зависимости от уровня PD-L1 (по IC%) и способа хирургического лечения

The 5-year progression-free and overall survival in patients with stage 0–IIA primary cutaneous melanoma based on the PD-L1 level (IC%) and the surgical treatment option

Группы сравнения	Уровень PD-L1 (IC%)	ВБП (n, %)	ОВ (n, %)
Широкое иссечение с пластикой (n = 35)	< 5 (n = 16)	16 (100,0)	16 (100,0)
	≥ 5 (n = 19)	14 (73,7)	17 (89,5)
Vs (PD-L1 < 5/ ≥ 5 пациентов с широким иссечением и пластикой), p		$\Delta 26,3\%$ (0,013)	$\Delta 10,5\%$ (0,091)
Станд. иссеч (n = 25)	< 5 (n = 12)	9 (75)	10 (83,3)
	≥ 5 (n = 13)	7 (53,8)	10 (76,9)
Vs (PD-L1 < 5/ ≥ 5 пациентов со стандартным иссечением), p		$\Delta 21,2\%$ (0,135)	$\Delta 6,4\%$ (0,344)
Vs (PD-L1 < 5 пациентов с широким иссечением и пластикой / PDL1 < 5 пациентов со стандартным иссечением), p		$\Delta 25,0\%$ (0,017)	$\Delta 16,7\%$ (0,045)
Vs (PD-L1 ≥ 5 пациентов с широким иссечением и пластикой / PDL1 ≥ 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием), p		$\Delta 19,9\%$ (0,123)	$\Delta 12,6\%$ (0,168)

Таблица 5
Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет пациентов с первичной меланомой кожи с IIb–IIc st., в зависимости от уровня PD-L1 (по IC%) и способа хирургического лечения

Table 5

The 5-year progression-free and overall survival in patients with stage IIB–IIC primary skin melanoma based on the PD-L1 level (IC%) and the surgical treatment option

Группы сравнения	Уровень PD-L1 (IC%)	ВБП (n, %)	ОВ (n, %)
Широкое иссечение с пластикой (n = 42)	< 5 (n = 12)	4 (33,3)	6 (50,0)
	≥ 5 (n = 30)	16 (53,3)	21 (70)
Vs, p (PD-L1 < 5/ ≥ 5)		$\Delta 20,0\%$ (0,879)	$\Delta 20,0\%$ (0,164)
Стандартное иссечение без пластики (n = 28)	< 5 (n = 11)	4 (36,4)	5 (45,5)
	≥ 5 (n = 17)	5 (29,4)	10 (58,8)
Vs, p (PD-L1 < 5/ ≥ 5 пациентов со стандартным иссечением)		$\Delta 7,0\%$ (0,350)	$\Delta 13,3\%$ (0,756)
Vs, p (PD-L1 < 5 пациентов с широким иссечением и пластикой / PD-L1 < 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием)		$\Delta 3,1\%$ (0,561)	$\Delta 4,5\%$ (0,414)
Vs, p (PD-L1 ≥ 5 пациентов с широким иссечением и пластикой / PDL1 ≥ 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием)		$\Delta 23,9\%$ (0,056)	$\Delta 11,2\%$ (0,219)

Таблица 6

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет пациентов с первичной меланомой кожи с 0–IIc st., в зависимости от уровня PD-L1 (по IC%) и способа хирургического лечения

Table 6

The 5-year progression-free and overall survival in patients with stage 0–IIc primary skin melanoma based on the PD-L1 level (IC%) and the surgical treatment option

Группы сравнения	Уровень PD-L1 (IC%)	ВБП (n, %)	ОВ (n, %)
Широкое иссечение с пласт (n = 77)	< 5 (n = 28)	20 (71,4)	22 (78,6)
	≥ 5 (n = 49)	30 (61,2)	38 (77,6)
Vs (PD-L <5/≥ 5), p		Δ10,2% (0,183)	Δ1,0% (0,459)
Стандартное иссечение и линейное ушивание (n = 53)	< 5 (n = 23)	13 (56,5)	15 (65,2)
	≥ 5 (n = 30)	12 (40,0)	20 (66,7)
Vs (PD-L1 <5/≥ 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием), p		Δ16,5% (0,138)	Δ1,5% (0,544)
Vs (PD-L1 <5 пациентов с широким иссечением и пластикой/ PDL1 < 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием), p		Δ14,9% (0,134)	Δ13,4% (0,144)
Vs (PD-L1 ≥ 5 пациентов с широким иссечением и пластикой/ PDL1 ≥ 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием), p		Δ21,2% (0,033)	Δ10,9% (0,144)

($p = 0,183$) и ОВ ($p = 0,459$) и в группе сравнения в ВБП ($p = 0,138$) и ОВ ($p = 0,544$) (табл. 6).

При изучении групп пациентов с 0–IIc st. и уровнем PD-L1 < 5 не получено статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения в ВБП ($p = 0,134$) и ОВ ($p = 0,144$) (табл. 6).

При изучении групп пациентов с 0–IIc st. с уровнем PD-L1 ≥ 5 из основной группы, ВБП была 61,2%, что выше на 21,2% ($p = 0,033$), чем у пациентов с тем же уровнем PD-L1 группы сравнения (40,0%). В ОВ статистических различий не выявлено ($p = 0,144$) (табл. 6).

Обсуждение

Несмотря на то что уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках исследовался в основном как предиктор ответа на лечение препаратами анти-PD-1/PD-L1, связанный с терапией выживаемости, впервые изучена его роль как фактора прогноза при планировании объема оперативного лечения у больных с первичной МК [18]. Так, у пациентов с первичной МК 0–IIa st. ВБП и ОВ за 5 лет была статистически выше по сравнению с пациентами IIb–IIc st., независимо от уровня PD-L1 в опухоли на 21,0% ($p = 0,034$) и 18,5% ($p = 0,034$) соответственно. На 5-летнюю ВБП у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa st. влиял уровень PD-L1: у пациентов с низким уровнем PD-L1 < 5 ВБП была выше на 23,7% ($p = 0,015$) по сравнению с пациентами с уровнем PD-L1 ≥ 5. У пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa st., которым выполнялось широкое иссечение первичной опухоли с пластическим замещением дефекта тканей и низким уровнем PD-L1 < 5 ВБП за 5 лет была выше по сравнению с пациентами с высоким уровнем PD-L1 ≥ 5 на 26,3% ($p = 0,013$), а также с пациентами со

стандартным иссечением первичной опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей на 25,0% ($p = 0,017$) и 5-летней ОВ на 16,7% ($p = 0,045$). У пациентов с первичной МК 0–IIc st. и низким уровнем PD-L1 ≥ 5, которым выполнялось широкое иссечение первичной опухоли с пластическим замещением дефекта тканей, ВБП за 5 лет была выше по сравнению с пациентами со стандартным иссечением первичной меланомы кожи и линейным ушиванием дефекта тканей на 21,2% ($p = 0,033$).

Таким образом, при локализованных формах первичной МК, если неизвестна стадия заболевания и уровень PD-L1, целесообразно выполнять широкое иссечение первичной опухоли всем пациентам с последующим пластическим замещением дефекта тканей. Если стадия заболевания известна (была выполнена инцизионная биопсия или тотальная кожная биопсия) и определен уровень PD-L1, то наибольшую выгоду от широкого иссечения с последующим пластическим замещением дефекта тканей в ВБП и ОВ будут иметь только пациенты 0–IIa st. заболевания и негативным PD-L1 статусом. Пациентам с остальными стадиями или позитивным PD-L1 статусом достаточно выполнения стандартного иссечения опухоли с линейным ушиванием дефекта тканей.

Выводы

1. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa st. была статистически выше по сравнению с пациентами IIb–IIc st., независимо от уровня PD-L1 в опухоли: с PD-L1 > 5 на 21,0% ($p = 0,034$) и 18,5% ($p = 0,034$) соответственно, а с PD-L1 < 5 на 54,6% ($p < 0,001$) и 34,3% ($p = 0,005$) соответственно.

2. На 5-летнюю выживаемость без прогрессирования у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa st. в группе с широким иссечением и последующей пластикой влиял уровень PD-L1: у пациентов с низким уровнем PD-L1 < 5 выживаемость без прогрессирования была выше на 26,3% ($p = 0,013$), чем у пациентов с уровнем PD-L1 ≥ 5 .

3. У пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa st. и низким уровнем PD-L1 < 5, которым выполнялось широкое иссечение первичной опухоли с пластическим замещением дефекта тканей по сравнению с пациентами с тем же уровнем PD-L1 со стандартным иссечением опухоли и линейным ушиванием дефекта ВБП и ОВ были выше на 25,0% ($p = 0,017$) и 16,7% ($p = 0,045$) соответственно.

4. У пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIc st., которым выполнялось широкое иссечение первичной опухоли с пластическим замещением дефекта тканей и высоким уровнем PD-L1 ≥ 5 выживаемость без прогрессирования за 5 лет была выше по сравнению с пациентами со стандартным иссечением первичной меланомы кожи и линейным ушиванием дефекта тканей на 21,2% ($p = 0,033$).

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: С.А. Яргунин,

И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет

Написание статьи: С.А. Яргунин, С.И. Самойлова,

О.Ю. Чухрай

Проведение статистического анализа: С.А. Яргунин,

С.Н. Пятаков

Исправление статьи: С.А. Яргунин, Я.Н. Шойхет

Утверждение окончательной версии: И.В. Решетов,

Я.Н. Шойхет, С.А. Яргунин

Author contributions

Concept and design: Yargunin, Reshetov, Shoykhet

Manuscript drafting: Yargunin, Samoylova, Chukhray

Statistical analysis: Yargunin, Pyatakov

Manuscript revising: Yargunin, Shoykhet

Final approval of the version to be published: Reshetov,

Shoykhet, Yargunin

Литература/References

1. Pieniazek M, Matkowski R, Donizy P. Macrophages in skin melanoma—the key element in melanomagenesis. *Oncol Lett.* 2018;15(4):5399–5404. PMID: 29552183. PMCID: PMC5840697. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8021>
2. Bakker A, Maertens KJ, Van Son MJ, Van Loey NE. Psychological consequences of pediatric burns from a child and family perspective: a review of the empirical literature. *Clin Psychol Rev.* 2013;33(3):361–371. PMID: 23410718. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.12.006>
3. Rutkowski JM, Moya M, Johannes J, Goldman J, Swartz MA. Secondary lymphedema in the mouse tail: lymphatic hyperplasia, VEGF-C upregulation, and the protective role of MMP-9. *Microvasc Res.* 2006;72(3):161–171. PMID: 16876204. PMCID: PMC2676671. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2006.05.009>
4. Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Avraham T, Weitman E, Mehrara BJ. CD4(+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis

in response to lymphatic fluid stasis. *PLoS One.* 2012;7(11):e49940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049940>. Published correction appears in *PLoS One.* 2013;8(5). PMID: 23185491. PMCID: PMC3502174. <https://doi.org/10.1371/annotation/158f757f-7d51-40b8-a3a4-550811bf0267>

5. Backs J, Song K, Bezprozvannaya S, Chang S, Olson EN. CaM kinase II selectively signals to histone deacetylase 4 during cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1853–1864. PMID: 16767219. PMCID: PMC1474817. <https://doi.org/10.1172/JCI27438>

6. Harrell MI, Iritani BM, Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis. *Am J Pathol.* 2007;170(2):774–786. PMID: 17255343. PMCID: PMC1851877. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060761>

7. Sund B. *New Developments in Wound Care.* PJB Publications CBS; 2000.

8. Van der Auwera I, Cao Y, Tille JC, et al. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br J Cancer.* 2006;95(12):1611–1625. PMID: 17117184. PMCID: PMC2360768. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603445>

9. Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous malignant: update on diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(5):363–379. PMID: 24803061. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e31828a2ec5>

10. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Richards PC, Maddox WA. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer.* 1979;43(3):883–888. PMID: 427730. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197903\)43:3<883::aid-cnrcr2820430316>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197903)43:3<883::aid-cnrcr2820430316>3.0.co;2-v)

11. Bonachela NL, Kowalski LP, Santos ABO. Risk factors for positive sentinel lymph nodes in head and neck melanoma – a survival analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021;87(1):103–109. PMID: 33272834. PMCID: PMC9422560. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.09.014>

12. Han D, Han G, Morrison S, et al. Factors predicting survival in thick melanoma: do all thick melanomas have the same prognosis?. *Surgery.* 2020;168(3):518–526. PMID: 32669204. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.04.048>

13. Weiss SA, Hanniford D, Hernando E, Osman I. Revisiting determinants of prognosis in cutaneous melanoma. *Cancer.* 2015;121(23):4108–4123. PMID: 26308244. PMCID: PMC4666819. <https://doi.org/10.1002/cncr.29634>

14. Tian J, Yang Y, Li MY, Zhang Y. A novel RNA sequencing-based prognostic nomogram to predict survival for patients with cutaneous melanoma: clinical trial/experimental study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(3):e18868. PMID: 32011509. PMCID: PMC7220347. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018868>

15. Зарецкий А.Р., Демидов Л.В., Самойленко И.В. Биомаркеры при метастатической меланоме кожи: можем ли мы точнее выбирать тактику лечения пациентов?. *Медицинский совет.* 2021;(9):48–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2021-9-48-63>

Zaretsky AR, Demidov LV, Samoylenko IV. Biomarkers in metastatic melanoma of the skin: can we more accurately choose the tactics of treating our patients?. *Meditsinskiy sovet.* 2021;(9):48–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2021-9-48-63>

16. Danaher P, Warren S, Lu R, et al. Pan-cancer adaptive immune resistance as defined by the Tumor Inflammation Signature (TIS): results from The Cancer Genome Atlas (TCGA). *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):63. PMID: 29929551. PMCID: PMC6013904. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0367-1>

17. Ascierto PA, Dummer R. Immunological effects of BRAF+MEK inhibition. *Oncoimmunology*. 2018;7(9):e1468955. PMID: 30228935. PMCID: PMC6140547. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1468955>

18. Mohammadpour A, Derakhshan M, Darabi H, Hedayat P, Momeni M. Melanoma: where we are and where we go. *J Cell Physiol*. 2019;234(4):3307–3320. PMID: 30362507. <https://doi.org/10.1002/jcp.27286>

19. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199–6206. PMID: 19917835. PMCID: PMC2793035. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>

20. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – NSCLC: For in vitro diagnostic use. Agilent Technologies, Inc.; 2021. Accessed June 20, 2023. https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29158_pd-l1-ihc-22C3-pharmdx-nsclc-interpretation-manual.pdf

Сведения об авторах

Яргунин Сергей Анатольевич, к. м. н., заведующий отделением опухолей кожи, костей и мягких тканей № 6, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5252-7179>

Решетов Игорь Владимирович, д. м. н., академик РАН, профессор, директор института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина; заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии, Академия постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Самойлова Светлана Ивановна, к. м. н., доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>

Чухрай Ольга Юрьевна, заведующая патологоанатомическим отделением, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9064-8617>

Пятаков Станислав Николаевич, д. м. н., доцент кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergey A. Yargunin, Cand. Sci. (Med.), Head of Skin, Bone, and Soft Tissue Tumors Division No. 6, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5252-7179>

Igor V. Reshetov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology; Head of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Yakov N. Shoykhet, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Hospital Surgery Department, Altai State Medical University (Barnaul, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Svetlana I. Samoylova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>

Olga Yu. Chukhrai, Head of the Anatomic Pathology Department, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9064-8617>

Stanislav N. Pyatakov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Conflict of interest: none declared.