

mgr Paulina Poter

**Związek ekspresji białek PD-1 i PD-L1 z wybranymi parametrami
kliniczno-morfologicznymi w rakach jelita grubego.**

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Wstęp: Rak jelita grubego jest w Polsce trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u mężczyzn i drugim u kobiet. Rokowanie w raku jelita grubego jest tym lepsze, im wcześniej jest on rozpoznany. W rakach jelita grubego, w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania, stosuje się leczenie chirurgiczne, chemioterapię i terapię spersonalizowaną. W przypadku raka jelita grubego zastosowanie znalazły przeciwciała monoklonalne anti-EGFR, a najczęściej stosowane leki to cetuximab i panitumumab. Badanie genów RAS jest ważnym markerem predykcyjnym w przypadku terapii z zastosowaniem przeciwciał anti-EGFR, jednak w związku z ich ograniczonym działaniem w populacji ogólnej, a także ze względu na koszty i działania niepożądane wciąż poszukuje się nowych rozwiązań. Immunoterapie w znaczący sposób zrewolucjonizowały w ostatnim czasie strategie terapeutyczne różnych nowotworów, a białka PD-1 i PD-L1 są w ostatnich latach traktowane jako potencjalne cele terapii przeciwnowotworowej. Inhibitory PD1/PDL1 dają możliwość zastosowania różnych terapii, kombinacji leków i schematów leczenia, co może pomóc w osiągnięciu wysokiej skuteczności w przypadku różnych typów nowotworów, w tym raka jelita grubego.

Cel: Celem pracy była immunohistochemiczna ocena ekspresji białek PD-1 oraz PD-L1 w rakach jelita grubego oraz ocena związku ekspresji immunohistochemicznej białek PD-1 i PD-L1 z wybranymi parametrami kliniczno-morfologicznymi i z przeżyciem u pacjentów z rakiem jelita grubego.

Materiał i metody: Zbadano 98 przypadków z rakiem jelita grubego. W celu oceny ekspresji białek PD-1 i PD-L1 zastosowano metodę immunohistochemii. Zastosowano mysie przeciwciało monoklonalne przeciw PD-1 (NAT105; Roche Diagnostics Polska) oraz królicze przeciwciało monoklonalne przeciw PD-L1 (VENTANA SP263; Roche Diagnostics Polska). Dla zachowania tych samych warunków badanie wykonano na mikromacierzach tkankowych. W celu wystandaryzowania i ujednolicenia oceny preparatów immunohistochemicznych zastosowano wirtualną analizę obrazu.

Wyniki: Ekspresję białka PD-1 wykazano w 29 przypadkach, a jego ligandu – białka PD-L1 wykazano u 7 pacjentów w przypadku ekspresji w komórkach rakowych i u 43 pacjentów w przypadku ekspresji w limfocytach. Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację między ekspresją białka PD-1 a ekspresją jego ligandu PD-L1 w komórkach rakowych, jak i w limfocytach, a także ujemną korelację między ekspresją białka PD-L1 w komórkach guza, a ekspresją białka PD-L1 w limfocytach. W przypadku ekspresji białka PD-1 stwierdzono istotny statystycznie związek z wiekiem, stanem okolicznych węzłów chłonnych, stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu, naciekiem limfocytarnym oraz statusem genu KRAS. Ekspresja białka PD-L1 w komórkach rakowych jest istotnie statystycznie związana z płcią i stopniem złośliwości histologicznej. W przypadku ekspresji białka PD-L1 w limfocytach stwierdzono istotny statystycznie związek ze stanem okolicznych węzłów chłonnych i stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu. Wykazano, że ekspresja białka PD-1 ma związek z przeżyciem w pierwszym roku od momentu ustalenia rozpoznania.

Wnioski: Stwierdzono korelację między ekspresją białka PD-1 a wiekiem poniżej 69 roku życia, brakiem przerzutów do węzłów chłonnych, niskim stadium zaawansowania klinicznego, typem dzikim genu KRAS, a także ze 100% przeżyciem w pierwszym roku od postawienia diagnozy, co sugeruje, że ekspresja białka PD-1 ma znaczenie u pacjentów z wczesnym rozpoznaniem. Stwierdzona korelacja między ekspresją białka PD-L1 w limfocytach a brakiem przerzutów do węzłów chłonnych oraz niższym stopniem zaawansowania klinicznego sugeruje, że ekspresja białka PD-L1 w limfocytach także ma znaczenie u pacjentów, u których rozpoznanie następuje we wczesnych etapach choroby nowotorowej. Stwierdzenie korelacji między występowaniem ekspresji białka PD-L1 w komórkach rakowych, a wyższym stopniem złośliwości histologicznej sugeruje, że ekspresja białka PD-L1 w komórkach rakowych może mieć znaczenie dla pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą nowotworową, co może być wykorzystane jako potencjalny cel terapeutyczny.