

Znaczenie rokownicze wybranych cech podścieliska guza u chorych na raka gruczołu piersiowego z nadekspresją białka HER2 leczonych uzupełniająco trastuzumabem.

Słowa kluczowe: HER2-dodatni rak piersi, trastuzumab, limfocyty naciekające nowotwór (TILs), PD-L1, podścielisko, czynniki rokownicze

Znaczenie rokownicze i/lub predykcyjne parametrów związanych z komórkami nowotworowymi (takich jak np. stopień złośliwości histologicznej, status receptora estrogenowego [ER], progesteronowego [PR] i receptora ludzkiego czynnika wzrostu naskórka typu 2 [HER2] oraz indeks proliferacyjny Ki67) u chorych na raka gruczołu piersiowego zostało jednoznacznie ustalone i potwierdzone wynikami wielu badań. Od pewnego czasu coraz więcej uwagi poświęca się mikrośrodowisku nowotworu (TME) i jego składowi komórkowemu, np. limfocytom naciekającym nowotwór (TILs), aby ustalić znaczenie TME dla wyników leczenia chorych. W niniejszym opracowaniu podjęto próbę zidentyfikowania dodatkowych czynników rokowniczych związanych przede wszystkim z podścieliskiem nowotworu, w grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi.

Badana populacja liczyła 224 chore na raka gruczołu piersiowego z nadekspresją HER2 (w stopniu zaawansowania  $T \geq 1$ ,  $N \geq 0$ , M0) poddane radykalnemu leczeniu miejscowemu z uzupełniającą chemioterapią, hormonoterapią (w przypadku ekspresji receptorów hormonalnych) oraz uzupełniającemu leczeniu trastuzumabem. W czasie obserwacji wynoszącym od 13,64 do 127,5 miesięcy u 29 (13%) chorych odnotowano wystąpienie progresji w postaci wznowy miejscowej, regionalnej i/lub odległej.

W analizie uwzględniono następujące parametry: typ podścieliska, TILs i inne komórki zapalne (eozynofile, neutrofile), centralne ognisko włóknienia/szklwienia, obrzeże guza, martwicę w składowej naciekającej nowotworu, ekspresję ligandu receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) w komórkach nowotworu i podścieliska oraz obecność fibroblastów w synchronicznym ognisku przerzutowym w węźle chłonnym pachy. Dodatkowo do oceny zależności pomiędzy badanymi parametrami włączono także

status białek szlaku PI3K/AKT/mTOR, wybrane czynniki molekularne, w tym status genu *PIK3CA* oraz elementy obrazu mammograficznego guzów.

Na podstawie przeprowadzonych analiz ustalono między innymi, że:

- Nowotwory o obrzeżu gwiazdkowatym znamienne częściej przerzutowały do regionalnych węzłów chłonnych ( $p=0,001$ ), częściej wykazywały ekspresję ER/PR ( $p=0,007$ ), a rzadziej ekspresję PD-L1 ( $p=0,007$ ) niż nowotwory o innym typie wzrostu np. rozprężającym.
- Nowotwory o niższym odsetku TILs cechował niższy stopień złośliwości histologicznej (G2) ( $p=0,013$ ), ekspresja ER/PR ( $p=0,001$ ) oraz margines spikularny i kształt nieregularny w mammografii ( $p=0,033$ ).
- Nowotwory, w których nie stwierdzono ekspresji PD-L1 charakteryzowały się istotnie niższym odsetkiem TILs ( $p < 0,001$ ), rzadszą obecnością neutrofilów wśród nacieku zapalnego ( $p=0,019$ ), częściej obrzeżem gwiazdkowatym ( $p=0,007$ ) i desmoplazją podścieliska ( $p < 0,001$ ).

W badanej grupie chorych znaczenie rokownicze miały następujące parametry: indeks proliferacyjny Ki67, odsetek TILs, obrzeże guza, typ podścieliska oraz ekspresja PD-L1, a także margines guza w mammografii. Niezależnymi negatywnymi czynnikami rokowniczymi okazały się wysoki indeks proliferacyjny Ki67 ( $>50\%$ ) oraz niski odsetek TILs ( $\leq 50\%$ ).