

Znaczenie ekspresji ligandu PD-L1 oraz nacieku limfocytarnego w ocenie rokowania raka nerkowokomórkowego

Słowa kluczowe: jasnokomórkowy rak nerki, PD-L1, limfocyty T, CD4, CD8, TILs

Streszczenie:

Immunoterapia jest obecnie szeroko stosowana w leczeniu miejscowo zaawansowanego i przerzutowego jasnokomórkowego raka nerki (ccRCC), jednak nie wszyscy pacjenci odpowiadają na to leczenie. Obecnie uważa się, że ekspresja PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych nie jest odpowiednim narzędziem do przewidywania odpowiedzi na leczenie. Aby immunoterapia anty-PD-1/PD-L1 była skuteczna, w mikrośrodowisku guza (TME) muszą znajdować się limfocyty T naciekające guz (TIL). TIL wyczerpują się pod wpływem TME i bezpośredniego kontaktu z komórkami nowotworowymi, co oznacza, że nie są w stanie zniszczyć komórek nowotworowych. Zatem obecność PD-L1 na tkance nowotworowej może być markerem skuteczności immunoterapii, choć nie potwierdzono, że brak barwienia anty-PD-L1 oznacza nieskuteczność immunoterapii. Obecne badania skupiają się głównie na aktywności limfocytów T CD8, które pełnią głównie funkcję cytotoksyczną. Modele prognostyczne stosowane u chorych na raka nerkowokomórkowego po radykalnym leczeniu nie uwzględniają informacji o typach TIL i zmianach w układzie odpornościowym. Informacje takie, w ograniczonym zakresie, są wykorzystywane w prognostycznej klasyfikacji pacjentów z chorobą przerzutową (model IMDC).

Niniejsza rozprawa doktorska koncentruje się na analizie i ocenie ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych oraz liczbie i rodzaju limfocytów T naciekających mikrośrodowisko ccRCC. Uzyskane wyniki skorelowano z danymi klinicznymi. Materiał badawczy stanowiły próbki tkanek raka jasnokomórkowego nerki pochodzące z guza pierwotnego.

Nasze wyniki wykazały znacząco wyższy naciek limfocytów T CD4 niż limfocytów T CD8 w mikrośrodowisku ccRCC we wszystkich badanych grupach, chociaż stosunek CD4/CD8 dramatycznie spadał w pierwotnych przerzutowych ccRCC. Dodatkowo ekspresja CD4 była znacząco wyższa w próbkach ccRCC w porównaniu ze zdrową tkanką i dodatnio koreluje z markerami wyczerpania komórek T CD8, takimi jak TIGIT, LAG3 itp.. Badania IHC nie wykazały istotnie podwyższonej ilości PD-L1 na powierzchni komórek ccRCC. Co

ciekawie, lokalizację jądrową PD-L1 zaobserwowano w grupie pacjentów z przerzutowym ccRCC.

Ocena stosunku CD4/CD8 koreluje z prognozą u pacjentów z ccRCC i w przyszłości można będzie wykorzystać to jako nowy marker prognostyczny. Dodatkowo, TIL CD4 mogą indukować wyczerpanie komórek T CD8 w TME, chociaż dokładna funkcja efektorowych komórek T CD4 w ccRCC nie jest w pełni poznana. Funkcja jądrowego PD-L1 w przerzutach ccRCC wymaga dalszej oceny.