

Prediktivna vloga tumorske limfocitne infiltracije za doseg popolnega patološkega odgovora po predoperativnem sistemskem zdravljenju pri zgodnjem raku dojke

Klara Geršak^{1,2}, Barbara Gazić^{1,2}, Andreja Ivancič Klevišar^{1,2}, Primož Drev², Nina Ružić Gorenjec³, Cvetka Grašič Kuhar^{1,2}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Onkološki inštitut Ljubljana

³ Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Ozadje: Visoka gostota tumor infiltrirajočih limfocitov (TIL) ima prediktivno in prognostično vlogo pri zgodnjem raku dojke. V študiji AKRA smo sistematično določali gostoto TIL-a ter proučili soodvisnost gostote TIL-a in klasično klinično patoloških značilnosti s popolnim patološkim odgovorom (pCR) pri posameznih podtipih raka dojke.

Metode: Izvedli smo prospektivno, ne-intervencijsko raziskavo, pri bolnicah z omejenim rakom dojke (stadij IIA do IIIB), ki je potekala na Onkološkem inštitutu od februarja 2018 do marca 2021. Iz analize smo izključili bolnice z luminalnim A podtipom raka dojke. Poleg klasičnih klinično patoloških značilnosti smo skladno s priporočili mednarodne delovne skupine TIL na debeleloigelnih biopsijah ocenili gostoto TIL-a. Kot TIL smo opredelili vse celice v intratumorski stromi z značilnostmi mononuklearnih imunskih celic. Gostoto TIL-a smo izrazili kot odstotek površine intratumorske strome, ki jo zavzemajo limfociti. Odstotek smo podali kot kontinuirano variabla ter nato gostoto TIL-a kategorizirali in opredelili kot nizko (0-10%), srednjo (11-59%) ali visoko (60-100%). Popolni patološki odgovor smo definirali kot ypT0 ypN0 (odsotnost invazivnega raka v dojki in pazdušnih bezgavkah). Za preučevanje soodvisnosti med klinično patološkimi značilnostmi/gostoto TIL-a in pCR smo uporabili hi-kvadrat ali Fisherjev eksaktni test. Naredili smo še univariatno ter multivariatno analizo z metodo logistične regresije.

Rezultati: Vključili smo 268 bolnic, od tega jih je za analizo bilo primernih 171. Srednja starost bolnic je bila 48 let (v razponu med 26–80 let). Patohistološko določeni podtipi tumorjev: luminal B 65 %, trojno negativen 12 %, trojno pozitiven 23 % in HER2+ 23 %. Karakteristike tumorjev: IDC 95 %, ILC 4 %, drugo 1 %, cT1 12 %, cT2 77 %, cT3 12 %, pri 10 % ni bilo podatka o velikosti tumorja na MRI, cN+ 73 %, gradus III 73 %, Ki67 \geq 20 % 91 %, povprečna vrednost kontinuiranega TIL-a 20 %, mediana 10 % (v razponu od 1–90 %), nizek TIL 52 %, srednji TIL 37 % in visok TIL 11 %. Popolni patološki odgovor je bil dosežen pri 35 % bolnic. Neodvisne spremenljivke povezane s pCR so bile visoka gostota TIL-a, cN-, HER2+ in trojno pozitiven podtip ter gradus III.

Zaključki: V naši študiji smo potrdili povezavo med klasičnimi klinično patološkimi značilnostmi in pCR. Potrdili smo tudi, da je višja gostota TIL-a (60–100 %) neodvisni napovedni dejavnik za doseg popolnega patološkega odgovora. Statistično pomembne razlike v multivariatni analizi za visok TIL po podtipih nismo zaznali, najverjetneje zaradi premajhnega vzorca.