

27. 12. 2021

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

L.dz.

Sylwia Szablewska

Wartość predykcyjna poziomu limfocytów regulatorowych u pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry poddanych radioterapii.

Czerniak stanowi około 4% wszystkich nowotworów złośliwych skóry, który odpowiada za 75% zgonów spowodowanych przez te nowotwory. Główną metodą leczenia czerniaka skóry wciąż pozostaje chirurgia, jednak wielu badaczy stawiało hipotezę, że połączenie radioterapii i immunoterapii stosowane w guzach pierwotnych oraz guzach przerzutowych czerniaka, wzmacnia skuteczność działania tych metod w porównaniu do sytuacji stosowania ich oddzielnie. z tego powodu leczenie skojarzone jest coraz częściej wykorzystywaną metodą leczenia onkologicznego w tym typie nowotworu. Jedną z coraz częściej wybieranych metod skojarzenia jest radioterapia. Nowe światło w sposobie i poprawie wyników leczenia postawiła immunoterapia. Ze względu na immunogeny charakter czerniaka, poznanie profilu zmian komponentów układu immunologicznego mogłoby pozwolić na dobór odpowiedniej metody leczenia, w tym też celowanego molekularnie. Limfocyty Treg wchodzi w skład komponenty układu immunologicznego. Limfocyty T regulatorowe tłumią nieprawidłową lub nadmierną odpowiedź immunologiczną na antygeny własne i obce, aby utrzymać homeostazę immunologiczną. W przypadku odporności na nowotwór komórki Treg biorą udział w rozwoju i progresji nowotworu poprzez hamowanie odporności przeciwnowotworowej oraz umożliwiają komórkom nowotworowym ominięcie nadzoru immunologicznego. Poznanie profilu zmian odsetka limfocytów Treg po zastosowanym leczeniu mogłoby pozwolić na ustalenie związku między poziomem zmian Treg a odpowiedzią na leczenie.

Celem pracy była ocena zmian odsetka limfocytów Treg CD4+CD25+127- u chorych na czerniaka zakwalifikowanych do radykalnej radioterapii. Również porównanie zmian w odsetku limfocytów Treg CD4+CD25+127- u pacjentów z czerniakiem skóry oraz pacjentów ze zmianami nienowotworowymi, oraz ocenę przeżycia chorych na czerniaka skóry poddanych radykalnej radioterapii w odniesieniu do odsetka limfocytów Treg CD4+CD25+127-.

Do badania włączono 62 pacjentów objętych leczeniem w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Pacjentów podzielono na dwie grupy. Grupę badaną stanowiło 32 chorych z czerniakiem skóry po zabiegu operacyjnym, którzy zostali zakwalifikowani do radykalnej radioterapii na okolicę regionalnych węzłów chłonnych. Zostali napromieniani za pomocą wiązki zewnętrznej przeprowadzanej w technice trójwymiarowej, konformalnej, z zastosowaniem techniki modulacji intensywności dawki (CRT-IMRT) przy zastosowaniu promieniowania fotonowego o energii 6 MV i 15 MV do dawki 55 Gy. Pacjentom pobrano krew przed rozpoczęciem radioterapii oraz po zakończonej radioterapii. Oznaczenia Treg dokonano z krwi obwodowej. Grupę kontrolną stanowiło 30 pacjentów z podejrzeniem czerniaka złośliwego stwierdzonego w badaniu dermatoskopowym oraz badaniu lekarskim, którzy na tej podstawie zostali zakwalifikowani do chirurgicznego wycięcia podejrzanej zmiany, a po analizie histopatologicznej w tej grupie stwierdzono wyłącznie zmiany nienowotworowe. U pacjentów leczonych radioterapią oceniano różnice między wartością wyjściową mediany odsetka Treg, wartością przed rozpoczęciem leczenia a wartością po zakończonym leczeniu. Oceniano również odległe wyniki leczenia.

Analiza porównawcza odsetka limfocytów Treg CD4+ CD25+ CD127- i limfocytów T CD4+ wykazała u zdrowych wyższe wartości mediany tych parametrów w porównaniu z chorymi na czerniaka. W grupie pacjentów chorych na czerniaka leczonych radioterapią zaobserwowano statystycznie istotny wzrost mediany odsetka limfocytów Treg CD4+ CD25+ CD127- i limfocytów T CD4+ po zakończonym leczeniu. W podgrupie chorych ze wzrostem po RTH limfocytów Treg CD4+ CD25+ CD127- i równocześnie wzrostem limfocytów CD4+ (n=19), mediana OS wynosiła 27,8 miesięcy w odróżnieniu od chorych niespełniających tych kryteriów (n=13) (mediana OS = 13,1 miesięcy). W podgrupie pacjentów, u których zaobserwowano wyłącznie wzrost mediany odsetka Treg oraz CD4+ po zastosowanej radioterapii stwierdzono istotnie dłuży czas przeżycia, który wynosi ponad 40 miesięcy. W podgrupie chorych, u których zaobserwowano spadek wartości Treg oraz limfocytów T CD4+ po radioterapii, stwierdzono wyjątkowo krótkie czasy przeżycia całkowitego (mediana OS = 6,5 miesiąca).

W wykonanych analizach stwierdzono, że poziom odsetka limfocytów Treg CD4+CD25+127- u pacjentów z czerniakiem skóry koreluje z odpowiedzią na leczenie w tym typie nowotworu. Zaobserwowany w prezentowanej analizie związek dynamiki zmian poziomu Treg po radioterapii może odzwierciedlać również radiooporny charakter Treg.

Szablewska Sylwia