

PD-L1 kui uudse biomarkeri valideerimine kliinilises patoloogialaboris ning PD-L1 ekspressiooni sõltuvuse analüüs muudest kliinilistest ja patoloogilistest näitajatest Eesti kopsuvähi patsientidel

Magistritöö

Birgit Truumees

Kopsuvähk on selgelt enim vähisurmi põhjustav haigus üle maailma. Igal aastab diagnoositakse pahaloomulisi kopsukasvajaid enam kui 2 miljonil inimesel, kelle seast valdav enamus põeb juba kaugelearenenud haigust. Peamiselt suitsetamisest tingitud kasvajakasvaja on tegelikult paljudes olukordades ennetatavad, kuid see ei vähenda juba haigestunud patsientide ravi arendamise olulisust.

Viimasel aastakümnel on kliinilisse kasutusse jõudnud mitmed erinevad ravimid, mis on viinud täppismeditsiini rakendamise igapäevases töös onkoloogiliste haigetega tegelevates tervishoiu teenust pakkuvas asutustes uue tasemeni. Rutiinseks on muutunud erinevate biomarkerite testimine, et raviotsus lähtuks just konkreetse patsiendi kasvaja omadustest. Selliselt määratakse näiteks adenokartsinoomidel EGFR ja ALK geenide mutatsioone ning kõigil NSCLC patsientidel PD-L1 ekspressiooni. Viimane on seotud uudsete immuunravimitega, mis põhinevad PD-1 – PD-L1 signaaliraja blokeerimisel, indutseerides seeläbi organismi immuunsüsteemi võimet kasvajat rünnata.

Kliinilised uuringud on näidanud, et kõige kõrgem objektiivse ravivastuse määr immuunkontrollpunktide inhibiitorravi suhtes on patsientidel, kelle kasvajakudest üle 50% ekspresseerivad PD-L1. Selle hindamiseks on FDA heaks kiitunud Dako PD-L1 22C3 pharmDx kit-i, kuid Dako tootevalikus on ka sama klooniga antikeha kontsentraat. PD-L1 ekspressiooni määramise rutiinseks muutumise tõttu on tähtis uurida ka antud näitaja sõltuvust teiste kliiniliste ja patoloogiliste faktorite suhtes.

Antud magistritöö kirjeldas Dako PD-L1 22C3 antikeha kit-i ja kontsentraadil põhinevate tööprotokollide verifitseerimis- ja valideerimisprotsessi ning leidis, et tugeva kvaliteedikontrolli süsteemi korral on kahe erineva meetodiga määratud PD-L1 tulemused võrdsed. Lisaks uuriti PD-L1 ekspressiooni sõltuvust rutiinse kliinilise töö käigus määratud PD-L1 TPS väärtustega patsientide soost, vanusest, TNM staatuses, staadiumist, kasvaja histoloogilisest tüübist, diferentseerumisastmest, proovivõtu meetodist, -materjalist ja -lokalisatsioonist. Sama uurimus viidi läbi ka 2015. – 2017. aastatel retsidiiveerunud kasvajatel, kelle puhul uuriti lisaks PD-L1 sõltuvust üldise, progressioonivaba ja haigusvaba elulemuse vahel. Viimasena võrreldi kahe kohordi omavahelisi tulemusi. Leiti, et kliinilises kohordis on PD-L1 TPS väärtus statistiliselt oluliselt sõltuv soost ($p < 0,05$) ning retsidiivide kohordis lümfisõlmede haaratusega ($p < 0,05$). Kõiki andmeid omavahel kõrvutades leiti, et retsidiivide grupi patsientide PD-L1 väärtus oli rutiinselt määratud patsientidega võrreldes statistiliselt oluliselt madalam ($p < 0,001$).