

Význam tumor infiltrujících lymfocytů jako prognostických faktorů u pacientů po embolizaci portální žíly (PVE) a po PVE s aplikací autologních kmenových

Úvod: V důsledku nízkého zbytkového jaterního objemu (FLRV) je až 75% pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu do jater (CLM) primárně inoperabilní. Embolizace portální žíly (PVE) pomáhá navýšit FLRV a tím zvýšit i operabilitu, ale selhává až u 40% pacientů. Využití kmenových buněk (SCs) může být způsob jak podpořit efekt PVE. V současné době jsou intenzivně zkoumány interakce imunity a maligních onemocnění. U léčby CLM s použitím PVE nebyla doposud publikována žádná studie, která by se interakcí imunitního systému a nádoru zabývala. Stejně tak nebyl popsán vztah ABC transportérů a CLM u pacientů po PVE.

Cíle: Cílem dizertační práce bylo ověřit efekt PVE a intraportální aplikace SCs na nárůst FLRV a progresi CLM. Dalším cílem bylo stanovit tumor infiltrující lymfocyty (TILs) a transportéry ABCC10 a ABCC11 u pacientů s CLM po provedené PVE a jejich klinické dopady.

Metoda: Efekt SCs na růst FLRV po PVE byl zkoumán na souboru 63 pacientů (43 pacientů s PVE a 20 pacientů s PVE a aplikací SCs). Z CT vyšetření byly stanoveny FLRV a objemy CLM. Byl sledován jejich růst, vztah k operabilitě, bezpříznakovému období (DFI) a celkovému přežití (OS). Na souboru 101 pacientů, kteří podstoupili resekci jater pro CLM bylo hodnoceno zastoupení (TILs) (PVE 26 pacientů, PVE SCs 13 pacientů, primárně resekovatelných 62 pacientů). Byla sledována míra zastoupení a lokalizace TILs – peritumorální (PTL), intratumorální (ITL), intrastromální (ISL), a Crohn like. Imunohistochemicky byly stanoveny CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺ a FoxP3⁺ lymfocyty, dále CD57⁺ a CD86⁺ buňky a granzym B. U nádorových buněk pak byl stanoven serpin B. Byly sledovány i poměry jednotlivých TILs. Histopatologické vyšetření a mikroskopické zhodnocení transportérů ABCC10 a ABCC11 bylo provedeno u 86 pacientů (23 pacientů u PVE, 9 u PVE a SCs a 54 u primárně resekovatelných)

Výsledky: Studie neprokázala efekt SCs na růst FLRV. Trend rychlejšího růstu byl pozorován u pacientů se vstupním FLRV do 30 %. Růst CLM nebyl aplikací SCs ovlivněn. Pacienti po PVE s SCs měli nižší procento explorativních laparotomií a extrahepatálních metastáz v pooperačním sledování. DFI a OS bylo shodné s pacienty primárně operabilními. Při stanovení TILs jsme neprokázali efekt cytotoxické složky. Pacienti s provedenou PVE měli vyšší počet T regulačních lymfocytů (CD25⁺ a FoxP3⁺) (T reg). U skupiny s PVE SCs bylo nižší zastoupení CD4⁺. Rozdíly byly pozorovány i v případě ITL, ISL, a Crohn like infiltrace. U PTL byl pokles u všech pacientů s provedenou PVE. U pacientů s provedenou PVE bylo vysoké zastoupení CD4⁺ a ISL infiltrace spojeno s časnější recidivou onemocnění. Stanovení poměrů TILs prokázalo vysoké zastoupení vyzrálých forem T reg u všech pacientů s provedenou PVE. Vysoký poměr FoxP3/CD25 snižoval riziko rekurence u všech resekováných pacientů. Poměr CD8/CD4 byl negativním prognostickým faktorem u primárně operabilních pacientů, kdy jeho zvýšení snížilo DFI. Stanovení ABCC10 a ABCC11 neprokázalo rozdíly mezi sledovanými skupinami.

Závěr: PVE přináší benefit primárně inoperabilním pacientům s CLM. Pacienti s intraportální aplikací SCs dosáhli vyšší resekovability a měli nižší výskyt extrahepatálních metastáz. Příčina tohoto jevu je vhodným cílem další studie. Studie neprokázala aktivaci cytotoxické imunity u CLM. T reg mohou být faktorem podporujícím atrofii jaterního laloku s okludovanou větví portální žíly. Zvýšený poměr podskupin T reg (FoxP3/CD25) se u resekováných pacientů projevil jako prognostický faktor snižující riziko recidivy. U pacientů s PVE byla negativním prognostickým faktorem vysoká infiltrace CD4⁺ a CD4⁺ ISL infiltrace.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, metastázy jater, embolizace portální žíly, future liver remnant volume, zbytkový objem jater, kmenové buňky, tumor infiltrující lymfocyty, ABCC transportéry