

McDonald KA, Kawaguchi T1, Qi Q, Peng X, Asaoka M, Young J, Opyrchal M, Yan L, Patnaik S, Otsuji E, Takabe K

## **Meme Kanseri Hastalarında Tümör Heterojenitesi Daha Az Immün Cevap ve Daha Kötü Sağkalım ile Birliktelik Gösterir**

Ann Surg Oncol. 2019 Jul;26(7):2191-2199. doi: 10.1245/s10434-019-07338-3. Epub 2019 Apr 8.

### **Giriş:**

Intratümör heterojenitesi, tek tümör içinde genetik, fenotipik veya davranışsal karakteristikler açısından farklılık gösteren kanser hücre subpopülasyonlarının varlığını tanımlar (Ma in Breast Cancer Res Treat 162(1):39-48, 2017; Martelotto in Breast Cancer Res 16(3):210, 2014). Tümör heterojenitesi progresyon, metastaz ve tedaviye direnci belirlerken, tümör infiltre eden immün hücreler ile ilişkisi tartışmalı olup bazıları yüksek heterojeniteye sahip tümörlerin immün hücreleri çeken neoantijen üretebileceğini savunurken, diğerleri immün hücrelerin seleksiyon baskısının tümör heterojenitesini şekillendirdiğini iddia etmektedir (McGranahan et al. in Science 351(6280):1463-1469, 2016; McGranahan and Swanton in Cell 168(4):613-628, 2017). Bu çalışmada Kanser Genom Atlası kullanılarak tümör heterojenitesi ile immün hücreler arası birlikteliğin gerçek dünya kohortu üzerinde araştırılması hedeflendi.

### **Metotlar:**

Mutant alel tümör heterojenitesi (MATH) intratümöral heterojenitenin öngörü hesabında kullanılırken, immün hücre kompozisyonları CIBERSORT kullanılarak öngörüldü. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier eğrileri ile gösterildi.

### **Bulgular:**

Yüksek heterojeniteli tümörler (yüksek MATH) daha kötü genel sağkalım ( $p = 0.049$ ), östrojen reseptör-pozitifliği ( $p = 0.011$ ) ve non-triple-negatif tümörlerdi ( $p = 0.01$ ). Yüksek MATH tümörlerin daha az anti-tümör CD8 infiltrasyonu ( $p < 0.013$ ) ve CD4 T hücre infiltrasyonu ( $p < 0.00024$ ) ve daha çok tümör promote eden regülatör T hücreleri, düşük T hücre tükenmişlik marker ekspresyonu ( özgül olarak PDL-1 ( $p = 0.0031$ ), IDO2 ( $p = 0.34$ ), ADORA2A ( $p = 0.018$ ), VISTA ( $p = 0.00013$ ), ve CCR4 ( $p < 0.00001$ )), sitolitik enzim granzim A ( $p = 0.0056$ ) ve perforin 1 ( $p = 0.053$ ) düşük ekspresyonu ve düşük sitolitik aktivite skoru ( $p = 0.0028$ ) olduğu görüldü.

### **Sonuç:**

Yüksek heterojeniteli tümörler daha düşük immün hücre infiltrasyonuna, immün cevabın daha az aktivasyonuna ve meme kanseri sağkalımının daha düşük olmasına neden olur. Çalışmanın sonuçları tümör heterojenitesinin tümör infiltre eden immün hücrelerin seleksiyon baskısı ile şekillendiği görüşünü desteklemektedir.