

# **PD-L1 fehérje immunhisztokémiai (IHC) vizsgálat statisztikai kiértékelése és értelmezése**

Készítette: **Németh Bernadett Zsófia**  
Biomérnöki alapképzési szak, BSc  
Nappali tagozat  
Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Budai  
Campus, Élelmiszertudományi és Technológiai Intézet

## **Belső témavezető:**

Dr. Kiskó Gabriella,  
Egyetemi tanár,  
MATE, Budai Campus,  
Élelmiszertudományi és -Technológiai  
Intézet, Élelmiszer-mikrobiológia, -higiénia  
és -biztonság Tanszék

## **Külső témavezetők:**

Dr. habil. Szarvas Tibor,  
Tudományos főmunkatárs,  
Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi Kar,  
Urológiai Klinika  
  
Dr. Hermann-Váradai Melinda,  
Kutatási munkatárs,  
Semmelweis Egyetem, Általános  
Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika

A húgyhólyagrak világszerte komoly népegészségügyi problémát jelent. A húgyhólyag urothélsjtes daganata a húgyutakat érintő leggyakoribb rosszindulatú daganat. A nem-izominvazív húgyhólyagdaganatok (NMIBC) az urotheliális sejtekből indulnak ki és a hólyagfal belső rétegére korlátozódnak, míg az izominvazív forma (MIBC) az izomréteget is érinti, ezért jóval agresszívebb lefolyású.

A platina-alapú kemoterápia évtizedekig az egyetlen terápiás lehetőség volt, az utóbbi években azonban az immunterápiák forradalmasították a kezelést. Az immunterápia lényege, hogy a szervezet saját immunrendszerének erejét használja ki a daganatsejtek felismerésére és elpusztítására. A daganatok gyakran a PD-L1 fehérje túlzott expressziójával gátolják a T-sejtek aktivitását, így elkerülve az immunválaszt. Az immunellenőrzőpont-gátló szerek, mint a pembrolizumab (anti-PD-1 antitest) és az atezolizumab (anti-PD-L1 antitest), ezt a kapcsolatot blokkolják, helyreállítva a T-sejtek működését és lehetővé téve, hogy az immunrendszer ismét hatékonyan támadja a rákos sejteket.

A dolgozat célja a PD-L1 fehérje expressziójának vizsgálata immunellenőrzőpont-gátló (IEG) terápiában részesülő húgyhólyagrakos betegeken, valamint annak meghatározása, hogy a PD-L1 alkalmas-e prediktív biomarkerként a terápiás válasz, illetve a túlélés előrejelzésére. Ezen felül munkám során elemeztem a PD-L1 fehérjét kódoló gén (*CD274*) expressziója és a fehérje felületi megjelenése közötti korrelációt is. A kutatás a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján működő Uroonkológiai Kutatólaboratóriumban zajlott, egy nemzetközi, retrospektív, multicentrikus adatgyűjtés keretében.

A vizsgálatban 103, IEG terápiában részesülő urotheliális karcinómás (UC) beteg adatait elemeztük, akik 2017 és 2023 között kaptak kezelést. A tumorszöveteket immunhisztokémiai (IHC) módszerrel vizsgáltuk a PD-L1 fehérje expressziója alapján, három mutató segítségével: Tumorarány pontszám (TPS), Kombinált pozitívítási pontszám (CPS) és Immunsejt pontszám (IC-pontszám). A pozitívítási küszöbértékei TPS  $\geq 5\%$ , CPS  $\geq 10$ , IC  $\geq 5\%$  voltak. A vizsgálat célja ezen pontszámok és a betegek klinikai, radiológiai, valamint túlélési adatai közötti összefüggések feltárása volt.

A génextpressziós vizsgálatokhoz a FFPE szövetblokkokból készült metszeteket patológus azonosította és a makrodisszekciót követően RNS-t izoláltunk, majd spektrofotometriás és fluorometriás módszerekkel határoztuk meg annak koncentrációját.

A statisztikai elemzés során a teljes betegkohorsz mellett az atezolizumabbal, illetve a pembrolizumabbal kezelt betegek alcsoportjait külön is értékeltem, túlélési (OS, PFS) és radiológiai végpontok (DCR, ORR) alapján, Kaplan–Meier túlélésanalízissel, Cox-regressziós univariáns elemzéssel, valamint khi-négyzet ( $\chi^2$ ) teszttel.

Az eredményeim alapján az IC-pontszám bizonyult a legmegbízhatóbb prognosztikus tényezőnek, amely szignifikáns kapcsolatot mutatott mind a túléléssel, mind a radiológiai válasszal. A CPS értékelés szintén összefüggést mutatott a terápiás válasszal, míg a TPS nem jelezte előre a klinikai kimeneteleket. A génextpressziós szinten meghatározott PD-L1 (*CD274*) expresszió csak a TPS és CPS IHC eredményekkel mutatott összefüggést, de nem állt kapcsolatban a klinikai végpontokkal. A klinikopatológiai tényezők közül több, például a májattét, csontattét, Bellmunt-pontszám, ECOG státusz, CRP, NLR és LDH, szintén szignifikánsan befolyásolta a túlélést és a terápiás választ.

Összességében eredményeim igazolják a PD-L1 IHC, különösen az IC-pontszám prognosztikus és prediktív szerepét, ugyanakkor az alacsony negatív prediktív érték (NPV) miatt az IHC önmagában nem elegendő az immunterápiás válasz pontos előrejelzésére, ezért további kutatások szükségesek a komplex biomarker profilok és kombinált prediktív modellek kidolgozásához.