

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym i najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce, a około 85% wszystkich diagnozowanych przypadków stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca. Możliwości leczenia, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby, są ograniczone, ale w ostatnich latach postęp przyniosło zastosowanie tzw. inhibitorów punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*) – leków znoszących hamujący wpływ nowotworu na układ odpornościowy. Mimo imponujących odpowiedzi na leczenie prowadzących do długotrwałego przeżycia części chorych, nie wszyscy pacjenci odnoszą korzyść z tego typu leczenia. Przyczyny takiego stanu rzeczy nie są znane, wiadomo jednak, że istotny wpływ na odpowiedź wywiera tzw. mikrośrodowisko nowotworu, w tym ekspresja cząsteczek hamujących odpowiedź immunologiczną (białko PD-L1) oraz populacje limfocytów wewnątrz guza.

Jedną ze strategii zmierzających do zwiększenia odsetka pacjentów odpowiadających na terapię jest połączenie leków immunologicznych z konwencjonalnym leczeniem onkologicznym – systemowym (chemioterapia) lub miejscowym (radioterapia). Wydaje się, że takie podejście powinno powodować większą dostępność tzw. antygenów nowotworowych oraz korzystne zmiany immunologicznego mikrośrodowiska guza, a tym samym większe pobudzenie układu immunologicznego, co z kolei powinno przekładać się na poprawę wyników leczenia. Jednakże, rezultaty badań klinicznych oceniających skuteczność takiego połączenia są niejednoznaczne. Jednym z powodów może być nasze niewystarczające zrozumienie odpowiedzi immunologicznej na leki uszkadzające DNA u ludzi.

W związku z powyższym, celem proponowanego badania jest kompleksowa ocena interakcji między nowotworem i układem odpornościowym w niedrobnokomórkowym raku płuca. Planujemy włączenie do badania pacjentów, u których sytuacja kliniczna sprawia, że optymalnym leczeniem jest wycięcie guza w ciągu 4-5 tygodni od zakończenia chemio- lub radiochemioterapii. Dzięki takiemu podejściu, ilość dostępnej do oceny tkanki guza, który został poddany działaniu czynników cytotoksycznych jest stosunkowo duża i pozwala na wykonanie wielu oznaczeń molekularnych. Poza oceną ekspresji inhibitorów reakcji immunologicznej, obciążenia komórek nowotworowych mutacjami somatycznymi, co stanowi o "immunogenności" guza oraz infiltracji przez różne populacje limfocytów, planujemy również ocenę ekspresji panelu genów istotnych w kontekście badanego zjawiska. Dzięki temu badanie umożliwi identyfikację kluczowych aspektów genetycznych, immunologicznych i molekularnych determinujących odpowiedź na immunoterapię. Ocena ekspresji cytokin zapalnych oraz cząsteczek mikroRNA w surowicy pacjentów w kilku punktach czasowych pozwoli nam dodatkowo ocenić związek między zjawiskami immunologicznymi wewnątrz guza i we krwi obwodowej, co może przyczynić się do zwiększenia wiedzy na temat biomarkerów przydatnych w doborze odpowiedniej terapii i monitorowaniu wyników leczenia pacjentów.