



Српско друштво за имунологију,
молекулску онкологију и регенеративну медицину
Академија наука и умјетности Републике Српске
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ДРУГИ
СРПСКИ
КОНГРЕС
МОЛЕКУЛСКЕ
МЕДИЦИНЕ
THE SECOND
SERBIAN
MOLECULAR
MEDICINE
CONGRESS
КЊИГА
САЖЕТАКА
ABSTRACT
BOOK**

Фоча, 2023
Foca, 2023

Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину
Академија наука и умјетности Републике Српске
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

ДРУГИ СРПСКИ КОНГРЕС МОЛЕКУЛСКЕ МЕДИЦИНЕ
THE SECOND SERBIAN MOLECULAR MEDICINE CONGRESS

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

**ДРУГИ СРПСКИ КОНГРЕС
МОЛЕКУЛСКЕ МЕДИЦИНЕ**

**THE SECOND SERBIAN MOLECULAR
MEDICINE CONGRESS**

Издавач:
Српско друштво за имунологију, молекулску
онкологију и регенеративну медицину, Крагујевац

Publisher:
Serbian Society for Immunology, Molecular Oncology
and Regenerative Medicine, Kragujevac

За издавача:
Небојша Арсенијевић

For the publisher:
Nebojsa Arsenijevic

Уредник:
Небојша Арсенијевић

Editor:
Nebojsa Arsenijevic

Штампа:
Српско друштво за имунологију, молекулску
онкологију и регенеративну медицину

The press:
Serbian Society for Immunology, Molecular Oncology
and Regenerative Medicine

Тираж: 30

Circulation: 30

ISBN 978-86-904000-2-7





Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину
Академија наука и умјетности Републике Српске
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ДРУГИ THE SECOND
СРПСКИ SERBIAN
КОНГРЕС MOLECULAR
МОЛЕКУЛСКЕ MEDICINE
МЕДИЦИНЕ CONGRESS**

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

**КЊИГА САЖЕТАКА
ABSTRACT BOOK**

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

ПРОГНОСТИЧКИ И КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ ЕКСПРЕСИЈЕ PD-L1, EGFR И АНДРОГЕНОГ РЕЦЕПТОРА (AR) КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ТРОСТРУКО НЕГАТИВНИМ КАРЦИНОМОМ ДОЈКЕ (ТНҚД)

Наташа Медић-Милијић¹, Ирена Јованић¹, Милица Недељковић¹, Игор Спурнић¹,
Зорка Миловановић¹, Нејла Адемовић², Никола Танић², **Наста Танић**^{3,4}

¹Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија;

²Одељење за неуробиологију, Институт за биолошка истраживања “Синиша Станковић”,
Институт од националног значаја за Републику Србију,
Универзитет у Београду, Београд, Србија.

³Лабораторија за радиобиологију и молекуларну генетику, Институт за нуклеарне науке
„Винча“, ⁴Институт од националног значаја за Републику Србију,
Универзитет у Београду, Београд, Србија;

Државни Универзитет у Новом Пазару, Департман за природно-математичке науке,
Нови Пазар, Србија.

САЖЕТАК

Рак дојке је најчешћи тип малигнитета и водећи узрок смрти од карцинома код жена. Троструко негативни карцином дојке (ТНБЦ) је најагресивнији његов подтип који се одликује високом стопом рецидива, учесталом појавом удаљених метастаза, као и лошим утицајем на укупно преживљавање. Циљ ове студије је био одређивање експресије PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*), EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) и андроген рецептора (AR) код пацијенткиња оболелих од ТНҚД као и да се утврди да ли њихова измењена експресија корелира са клиничким током болести, прогресијом болести и/или одговором на примењену терапију.

Овом ретроспективном студијом обухваћено је 125 пацијенткиња оболелох од троструко негативних карцинома дојке које су у периоду 2009. до 2014. године оперисане у Институту за онкологију и радиологију Србије. Експресија PD-L1, EGFR и AR је одређена имунохистохемијском методом дојења. Статус експресије PD-L1 је одређен коришћењем комбинованог позитивног скорa (ЦПС), експресија EGFR је одређена коришћењем *Allred scoring* система са граничним вредностима: ≤ 4 и > 4 (ниска/висока експресија), док је одређивање статуса експресије AR подразумевало квантитативну методу базирану на проценту нуклеарне експресије малигних ћелија било ког интезитета (гранична вредност за позитивну експресију била је $\geq 10\%$).

Ова студија је показала да је повећана експресија PD-L1 у значајној корелацији са вишим хистолошким градусом тумора ($p=0,0002$), нуклеарним

градусом ($p=0,0007$) и са чешћом појавом локо-регионалних рецидива ($p=0,0146$). Повећана експресија PD-L1 протеина нема значањијег утицаја на дужину интервала без болести и на укупно преживљавање (DFI и OS). Супротно овоме, експресија AR је у асоцијацији са DFI ($p=0,0171$), и у корелацији је са вишим градусом тумора. Утврђено је такође да постоји значајна повезаност у симултаном експресији ова два протеина, PD-L1 и AR (*Spearman* $r = -0,2747$; 95% интервал поверења $-0,4339$ до $-0,09895$; P (двострано) $0,0019$). Истовремено јасно су дефинисане две групе пацијенткиња-са повишеном експресијом PD-L1 и AR и са смањеном експресијом ова два протеина и утврђено је да симултана експресија корелира са градусом тумора ($p=0,05$), нуклеарним градусом ($p=0,0242$) и учесталости појаве метастаза ($p=0,0497$). Истовремено, симултана експресија утиче на DFI ($p=0,0191$) и OS ($p=0,0471$). Запажено је да експресија Ki67 значајно корелира са експресијом PD-L1 и AR, као и да има исти образац експресије, док смањена експресија EGFR доприноси чешћој појави метастаза ($p=0,0249$) и краћем интервалу укупног преживљавања ($p=0,0127$).

Добијени резултати сугеришу да би истовремено испитивање експресије протеина PD-L1, AR, EGFR и Ki67 могло бити корисније у предвиђању клиничког тока ТНҚД од појединачних анализа. Наши резултати су показали да би група ТНҚД "високог ризика" могла бити она са симултаном високом експресијом PD-L1 и AR, праћена високом експресијом Ki67.

Кључне речи: троструко негативни карциноми дојке, PD-L1, AR, EGFR, Ki67.

PROGNOSTIC AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF PD-L1, EGFR AND ANDROGEN RECEPTOR (AR) EXPRESSION IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (TNBC) PATIENTS

Nataša Medić-Milijić¹, Irena Jovanić¹, Milica Nedeljković¹, Igor Spurnić¹,
Zorka Milovanović¹, Nejla Ademović², Nikola Tanić², Nasta Tanić^{3,4}

¹*Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia;*

²*Department of Neurobiology, Institute for Biological Research "Siniša Stanković",
National Institute of Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia.*

³*Department of Radiobiology and Molecular Genetics, Institute of Nuclear Sciences "Vinča",
National Institute of Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;*

⁴*State University of Novi Pazar, Department of Natural Sciences and Mathematics,
Field of Biology, Novi Pazar, Serbia.*

ABSTRACT

Breast cancer is the most commonly occurring malignancy and the leading cause of cancer-related death in women. Triple-negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive breast cancer subtype and is associated with high recurrence rates, high incidence of distant metastases and poor overall survival. The aim of this study was to investigate the role PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) and Androgen Receptor (AR) expression in TNBC promotion, progression and response to therapy,

This is a retrospective analysis of 125 patients with triple-negative breast cancer operated at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia in the period 2009 to 2014. The expression of PD-L1, EGFR and AR were observed using the immunohistochemical staining method. PD-L1 expression was determined using the combined positive score (CPS), EGFR expression was determined using the Allred scoring system with cut-off values: ≤ 4 and > 4 (low/high expression) while determining the expression status of AR involved a quantitative method based on the percentage of nuclear expression of malignant cells of any intensity (cut-off value for positive expression was $\geq 10\%$).

Elevated expression of PD-L1 significantly correlated with higher tumor grade ($p=0.0002$), nuclear grade ($p=0.0007$) and loco-regional recurrence ($p=0.0146$). Alone, it did not show any significant influence on survival (DFI or OS). Contrary to this, the expression of AR showed an impact on DFI (Disease Free Interval, $p=0.0171$). In addition, elevated AR expression significantly correlated with higher tumor grade. Interestingly, the expression of PD-L1 and AR significantly correlated (Spearman $r -0.2747$; 95% confidence interval -0.4339 to -0.09895 ; P (two-tailed) 0.0019) and we were able to make two groups of patients, those who had high

simultaneous expression of both genes and those who had low expression. Our results revealed that simultaneous high expression of PD-L1 and AR significantly correlates with tumor grade ($p=0.05$), nuclear grade ($p=0.0242$) and metastases ($p=0.0497$) and has significant impact on DFI ($p=0.0191$) and OS (overall survival) ($p=0.0471$). Notably, the expression of Ki67 absolutely correlates with the expression of PD-L1 and AR, has the same pattern of expression. Moreover, reduced expression of EGFR contributes to metastases ($p=0.0249$) and worse OS ($p=0.0127$).

In conclusion, we believe that concurrent examination of PD-L1, AR, EGFR and Ki67 protein expression may be more useful in predicting TNBC clinical course than the analysis of single protein expression. Specifically, our results showed that simultaneous high expression of PD-L1 and AR, followed by Ki67 expression constitutes a 'high risk' profile of TNBC. Combining these results with our previous findings on PTEN-reduced/PI3K-high/mTOR-high expression could be the promising formula.

Key words: triple-negative breast cancer; PD-L1, AR, EGFR, Ki67

CIP - Каталогизација у публикацији Народна библиотека Србије, Београд

616(048)

57+61(048)

СРПСКИ конгрес молекуларне медицине (2 ; 2023 ; Фоча)

Књига сажетака / Други Српски конгрес молекуларне медицине, Фоча, 6-8. октобра 2023. ; [уредник Небојша Арсенијевић] = Abstract Book / The second Serbian Molecular Medicine Congress, October, 6-8. 2023. Фоча ; [editor Nebojsa Arsenijevic]. - Крагујевац : Српско друштво за имунологију, молекуларну онкологију и регенеративну медицину, 2023 (Крагујевац : Српско друштво за имунологију, молекуларну онкологију и регенеративну медицину). - 89 стр. : илустр. ; 25 cm

Апстрактни на срп. и енгл. језику. - Тираж 30.

ISBN 978-86-904000-2-7

а) Медицина -- Апстрактни б) Биомедицинска истраживања -- Апстрактни

COBISS.SR-ID 125449481

