

## **Streszczenie w wersji polskiej**

**Analiza wyników zastosowania immunoterapii anty-PD-1 u chorych z zaawansowanym czerniakiem z uwzględnieniem oceny wartości prognostycznej wybranych parametrów klinicznych, wyjściowych parametrów układu leukocytarnego krwi obwodowej oraz ekspresji produktów białkowych genów naprawczych systemu MMR**

### **Wstęp**

Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów punktów kontrolnych limfocytów PD-1 wpłynęło na poprawę rokowania chorych z zaawansowanym czerniakiem. Odpowiedź na immunoterapię jest jednak zróżnicowana. Spektrum leczonych osób obejmuje chorych uzyskujących długotrwałą remisję oraz pacjentów, u których terapia nie zapewnia kontroli procesu nowotworowego. Rozbieżność wyników wskazuje na konieczność indywidualizacji postępowania oraz zdefiniowania czynników mających znaczenie prognostyczne i predykcyjne dla leczenia immunologicznego.

### **Cel pracy:**

1. Analiza wyników leczenia immunoterapią anty-PD-1 chorych z zaawansowanym czerniakiem w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach oraz identyfikacja czynników wpływających na rokowanie pacjentów.
2. Ocena zależności pomiędzy wyjściowym poziomem parametrów leukocytarnych krwi obwodowej a długością czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji oraz ustalenie znaczenia rokowniczego poszczególnych subpopulacji leukocytów.
3. Ocena ekspresji białek naprawczych systemu MMR u chorych z zaawansowanym czerniakiem oraz ustalenie znaczenia rokowniczego obecności lub utraty ekspresji ocenianych protein.

### **Materiał i metody**

Grupę badaną stanowiło 50 chorych z rozpoznaniem zaawansowanym czerniakiem zakwalifikowanych do leczenia immunoterapią anty-PD-1 w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach w okresie od 1 lipca 2016 roku do 30 czerwca 2019 roku. Do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w oparciu o dostępne programy lekowe niwolumabu oraz pembrolizumabu w danym okresie czasowym w województwie świętokrzyskim.

W badanej grupie chorych poddano statystycznej analizie następujące parametry:

1. Cechy demograficzne: wiek, płeć oraz kliniczne chorych, w tym stan sprawności (ECOG), obecność mutacji w genie BRAF, rodzaj oraz linia podania immunoterapii (1 vs 2 linia), stopień zaawansowania wg klasyfikacji AJCC, liczba okolic zajętych procesem nowotworowym, wyjściowy poziom LDH, najlepsza odpowiedź obrazowa na stosowane leczenie, odsetek obiektywnych odpowiedzi, wskaźnik kontroli choroby.
2. Występowanie powikłań immunologicznych stosowanego leczenia oraz przerwanie terapii z powodu toksyczności.
3. Parametry układu leukocytarnego morfologii krwi obwodowej (neutrofile, limfocyty, eozynofile, bazofile, monocyty) oraz poziom wskaźnika neutrofilowolimfocytarnego (NLR).
4. Status immunohistochemicznie oznaczonej ekspresji białek naprawczych systemu MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

## **Wyniki**

Chorzy otrzymujący immunoterapię w pierwszej linii uzyskali 38% 3-letnich przeżyć całkowitych oraz mOS 18,1 miesiąca. W przypadku leczenia drugiej linii 3-letnie przeżycia całkowite wyniosły 8%, a mOS 9,5 miesiąca. Odsetek chorych bez potwierdzonej progresji w ciągu 3 lat od zastosowania inhibitorów PD-1 wyniósł 19% dla terapii pierwszej linii i 0% w linii drugiej. Mediany PFS osiągnęły odpowiednio 4,9 miesiąca oraz 3,6 miesiąca (1 vs 2 linia leczenia). Spośród analizowanych parametrów negatywne znaczenie rokownicze miał gorszy stan sprawności (ECOG 1), wiek (<55 lat), stopień zaawansowania (M1c+M1d), liczba okolic zajętych ( $\geq 3$ ). Wykazano zależność między najlepszą uzyskaną odpowiedzią radiologiczną na leczenie oraz dłuższym czasem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Zaobserwowano korelację występowania powikłań immunologicznych leczenia w stopniu 1. lub 2. z redukcją ryzyka zgonu.

W analizie jednoczynnikowej i korygowanej względem zaawansowania wyjściowego potwierdzono istotny związek całkowitej liczby neutrofili (ANC), względnej liczby neutrofili (RNC) oraz wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego (NLR) z krótszą medianą OS i PFS. Wzrost wartości względnej limfocytów (RLC) wykazywał korzystne znaczenie rokownicze i korelował z dłuższą medianą OS oraz PFS. Parametrem hematologicznym wykazującym najwyższą wartość rokowniczą był poziom NLR. Optymalny punkt odcięcia negatywnie

korelujący z długością czasu przeżycia całkowitego ustalono jako wartość  $\geq 4,1$ . Wartość  $\geq 4,5$  wiązała się ze znamienne wyższym ryzykiem zgonu w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia immunoterapią.

Wśród chorych z brakiem ekspresji białek naprawczych systemu MMR nie obserwowano obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu ekspresji ocenianych protein na długość czasu przeżycia całkowitego, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie bez obecnej ekspresji białek MLH1 oraz PMS2 była znamienne niższa (3 miesiące vs 9 miesięcy,  $p=0,03$ ).

## **Wnioski**

1. Istotny wpływ na długość czasu przeżycia całkowitego i wolnego od progresji chorych z zaawansowanym czerniakiem ma wyjściowy stan sprawności pacjentów, wiek  $<55$  r.ż., liczba zajętych okolic ( $\geq 3$ ) oraz stopień zaawansowania. Najważniejsze negatywne czynniki prognostyczne obejmują zły stan sprawności z obecnością rozsiewu nowotworowego do wielu narządów, w tym z przerzutami do mózgu.
2. Zastosowanie przeciwciał anti-PD-1 w drugiej linii leczenia, szczególnie po wcześniejszych inhibitorach iBRAF+iMEK, jest mniej skuteczne niż terapia pierwszej linii i wiąże się z niższym odsetkiem odpowiedzi oraz krótszym czasem przeżycia całkowitego.
3. Występowanie powikłań immunologicznych nie pogarsza długoterminowych efektów leczenia przeciwciałami anti-PD-1, a obecność powikłań stopnia 1. i 2. wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu chorych.
4. Znaczenie prognostyczne u chorych z zaawansowanym czerniakiem wykazuje wyjściowa liczba neutrofili i limfocytów, a wzrastająca wartość wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego koreluje istotnie statystycznie z krótszym czasem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.
5. W przypadku chorych z zaawansowanym czerniakiem nie potwierdzono znaczenia prognostycznego i predykcyjnego występowania zaburzeń czynności genów naprawczych systemu MMR.