**8. Streszczenie w języku polskim**

Na świecie obserwuje się istotny wzrost liczby zachorowań na czerniaka skóry. Dodatkowo, jest to najsilniej zaznaczony trend wśród wszystkich nowotworów złośliwych. Powodem jest zarówno zwiększona ekspozycja na promieniowanie UV, zmiany stylu życia, jak również czynniki dziedziczne. Dzięki wzrastającej świadomości społecznej, większość pacjentów diagnozowana jest w początkowym stadium choroby. Diagnoza postawiona na wczesnym etapie połączona z całkowitą resekcją zmiany pierwotnej daje szanse na pełne wyleczenie.

 Zaawansowany czerniak skóry jest chorobą o wybitnie złym rokowaniu. Jedynie niewielki procent pacjentów przeżywa 5 lat. Metody leczenia oparte na standardowej chemioterapii paliatywnej i biochemioterapii nie przyniosły zadowalających rezultatów. Przełom w terapii zaawansowanego czerniaka nastąpił wraz z wprowadzeniem do praktyki klinicznej leków immunoonkologicznych. Czerniak skóry wykształca szereg mechanizmów obronnych pozwalających na rozwój poza kontrolą układu immunologicznego gospodarza. Blokada receptora CTLA-4, a w konsekwencji hiperaktywacja limfocytów T okazała się skuteczną strategią kliniczną w tej jednostce chorobowej. Zastosowanie monoklonalnego przeciwciała blokującego receptor CTLA-4- ipilimumabu- u chorych na czerniaka skory w IV stadium klinicznego zaawansowania choroby związane jest z istotnym wydłużeniem czasu ich przeżycia. Wśród pacjentów otrzymujących ten lek można zaobserwować całkowite, wieloletnie remisje choroby. Na terapię ipilimumabem odpowiada jednak jedynie około 20% pacjentów chorych na zaawansowanego czerniaka. W praktyce oznacza to, iż pozostali chorzy otrzymują leczenie bez szans uzyskania trwałych korzyści.

Celem pracy było wyłonienie potencjalnych czynników predykcyjnych dla terapii ipilimumabem, ponieważ nieznane są powody, dla których jedynie część chorych na zaawansowanego czerniaka odnosi korzyść z leczenia anty-CTLA-4. Zdefiniowanie takich czynników jest ważne nie tylko ze względu na efektywność kosztową (terapia monoklonalnym przeciwciałem anty-CTLA-4 wymaga wysokich nakładów finansowych), ale przede wszystkim ze zdrowotnego punktu widzenia. Wyodrębnienie czynnika predykcyjnego dla terapii ipilimumabem pozwoliłoby, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, na wyłonienie grupy pacjentów, którzy mają szansę odnieść korzyść z tego drogiego i obarczonego działaniami niepożądanymi leczenia. W konsekwencji chorzy, nie mający szans na uzyskanie korzyści z terapii anty-CTLA-4, byliby dyskwalifikowani unikając w ten sposób niepotrzebnej toksyczności.

W badaniu wykorzystano surowicę krwi pobraną od 40 pacjentów chorych na czerniaka skóry w IV stadium klinicznego zaawansowania choroby z 4 ośrodków onkologicznych w Polsce: Białostockiego Centrum Onkologii im. Marii-Curie Skłodowskiej w Białymstoku, Centrum Onkologii-Instytutu M.C. Skłodowskiej w Warszawie, Centrum Onkologii- Instytutu M.C. Skłodowskiej Oddział w Krakowie, Centrum Onkologii w Katowicach. Zostali oni zakwalifikowani do terapii ipilimumabem w ramach programu rozszerzonego dostępu do tego leku. Surowicę pobierano od pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Parametrami ocenianymi w badaniu były wyjściowe stężenia rozpuszczalnych form antygenów komórek efektorowych układu immunologicznego, odgrywających istotną rolę w procesie stymulacji, różnicowania i proliferacji limfocytów T: sCD4, sCD8, IL-2 oraz jej receptor, sCD25. Wyniki pomiarów stężeń powyższych parametrów w surowicy krwi pacjentów uzyskane przed rozpoczęciem leczenia skorelowano następnie z czasem całkowitego przeżycia chorych biorących udział w badaniu.

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniami sCD4 i sCD8 w surowicy krwi pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry poddawanych terapii ipilimumabem, a czasem całkowitego ich przeżycia. Może to świadczyć o predykcyjnej roli tych parametrów w terapii ipilimumabem chorych na zaawansowanego czerniaka skóry i wymaga dalszych badań.

Stwierdzono brak korelacji pomiędzy stężeniem sCD25 w surowicy krwi pacjentów przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem a całkowitym czasem ich przeżycia. Może to świadczyć o braku istotności tego parametru w aspekcie całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka poddawanych terapii odpowiedzi na terapię anty-CTLA-4.

Nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy wyjściowym stężeniem IL-2 w surowicy krwi chorych na zaawansowanego czerniaka poddawanych terapii ipilimumabem. Nie udało się stwierdzić podwyższonych stężeń IL-2 w surowicy krwi tych chorych. Może to świadczyć o braku stabilności biologicznej powyższego parametru lub bardziej złożonej roli w procesie aktywacji limfocytów T w ramach terapii ipilimumabem. IL-2 może nie stanowić dobrego czynnika predykcyjnego odpowiedzi na leczenie anty-CTLA-4.