

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Czerniak jest nowotworem złośliwym, który wywodzi się z melanoblastów - prekursorów komórek barwnikowych pochodzenia neuroektodermalnego wywędrowujących do różnych tkanek z cewy nerwowej we wczesnym okresie rozwoju embrionalnego. Punktem wyjścia większości czerniaków (ok 90%) jest skóra. Do niedawna rokowanie u chorych, u których stwierdzano wysokie stadium klinicznego zaawansowania czerniaka było złe, a wskaźniki przeżyć 5-letnich wynosiły 5-10%. Przełomem w terapii chorych na czerniaka okazało się wprowadzenie do leczenia ipilimumabu, rekombinowanego ludzkiego przeciwciała monoklonalnego podklasy IgG1, wiążącego się z receptorem CTLA-4. Antygen CTLA-4 wraz z glikoproteiną CD28 znajdującą się na limfocytach T oraz obecnymi na powierzchni APC ligandami CD80 i CD86 są najważniejszymi cząstkami biorącymi udział w tzw. II sygnale kostymulującym aktywację limfocytów T. W kolejnych latach pojawiły się nowe możliwości leczenia, zarówno celowanego (inhibitory BRAF i MEK), jak i immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciał anty PD-1 (niwolumab, pembrolizumab), jak również łączenie powyższych metod leczenia. Koniecznością staje się w tej sytuacji spersonalizowanie leczenia i wyłonienie grup chorych, którzy odniosą największą korzyść z danej terapii. Próbę określenia jednej z nich podjęto w niniejszej pracy doktorskiej.

Celem pracy była próba znalezienia czynników predykcyjnych dla terapii ipilimumabem. Aktualnie leczenie ipilimumabem pozostaje standardem w terapii I linii chorych na zaawansowanego czerniaka jako składowa immunoterapii dubletowej, łącznie z przeciwciałami anty-PD-1. Znalezienie czynników predykcyjnych na terapię anty-CTLA-4 pozwoliłoby na wyselekcjonowanie chorych ze spodziewaną odpowiedzią na takie leczenie i uniknięcia powikłań u chorych u których taka terapia nie wpłynie na poprawę rokowania.

W niniejszej pracy podjęto próbę sprawdzenia wartości predykcyjnej wybranych parametrów układu immunologicznego 37 chorych na zaawansowanego czerniaka zakwalifikowanych do leczenia ipilimumabem w ramach programu rozszerzonego dostępu do leku. Surowicę krwi pobierano przed rozpoczęciem immunoterapii. Parametrami ocenianymi laboratoryjnie były rozpuszczalne formy składników II sygnału kostymulującego limfocyty T rodziny CD28: sCD28, sCD80, sCD86. Wyniki pomiarów stężeń powyższych parametrów w surowicy krwi skorelowano następnie z czasem przeżycia całkowitego (OS) chorych, jako najważniejszym parametrem świadczącym o efektywności terapii. Udało się wykazać istotne statystycznie różnice w czasie przeżycia całkowitego chorych pomiędzy grupami o niskim wyjściowo stężeniu sCD86 a wysokim stężeniem sCD86 na korzyść pierwszej z grup. Nie udało się

natomiast powiązać różnic w wyjściowych stężeniach sCD80 oraz sCD28 z czasem trwania OS.

Przeprowadzono dodatkowe analizy statystyczne oceniające wpływ parametrów demograficznych oraz dotychczasowy przebieg choroby i leczenia na długość odpowiedzi na leczenie ipilimumabem chorych na zaawansowanego czerniaka. Stwierdzono lepszą odpowiedź na leczenie (pod postacią dłuższego OS) u chorych płci męskiej, chorych w bardzo dobrym stanie ogólnym w chwili rozpoczęcia leczenia (ECOG 0) oraz mniejszej liczbie linii chemioterapii (1 - 2 linii leczenia vs. powyżej 2 linii leczenia) stosowanej przed immunoterapią. Nie stwierdzono natomiast różnic w OS pomiędzy chorymi o różnym umiejscowieniu zmiany pierwotnej (lokalizacja kończynowa, lokalizacja centralna), wieku w chwili rozpoznania zaawansowanej choroby nowotworowej.

Powyższe wyniki otwierają drogę do pogłębienia badań nad powyższymi parametrami a ich ostateczna wartość jako potencjalnych czynników predykcyjnych i wpływ na wybór terapii u chorych na zaawansowanego czerniaka wymaga potwierdzenia tych wstępnych wniosków na większej grupie chorych.