

Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcome in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan

Kawakita D, Tada Y, Imanishi Y, et al.

Oncotarget 2017; 8(1):1083-1091.

Streszczenie opracowała:

Zofia Stasik, Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie

Rak przewodowy ślinianek (SDC: *salivary duct carcinoma*) wywodzi się z nabłonka wyściełającego przewody gruczołów ślinowych i stanowi około 10% wszystkich nowotworów gruczołów ślinowych. W budowie histologicznej wykazuje podobieństwo do raka przewodowego piersi. SDC należy do jednych z najbardziej agresywnych raków gruczołów ślinowych, rokowanie chorych jest niekorzystne z powodu wysokiego odsetka wznów lokoregionalnych jak i przerzutów odległych. W ostatnich latach, w szeregu prac opisywany jest wpływ niektórych wskaźników hematologicznych stanu zapalnego i odżywienia na czas przeżycia chorych na różne nowotwory złośliwe, w tym głowy i szyi. Wskaźniki te to: zmodyfikowany *Glasgow Prognostic Score* (mGPS) wyliczany ze stężenia CRP i albuminy (GPS=2: CRP>1,0 mg/dl oraz albumina<3,5 g/dl; GPS=1: CRP>1,0 mg/dl oraz albumina>=3,5 g/dl; GPS=0: CRP<=1 mg/dl), wskaźnik NLR (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*) oraz wskaźnik PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*). Według autorów, w dostępnym piśmiennictwie, brak jest danych dotyczących wpływu tych wskaźników na przeżycia chorych na raka przewodowego ślinianek. W celu jego zweryfikowania przeprowadzili szeroko zakrojone, wielośrodkowe, retrospektywne badania kohortowe w Japonii. Badaniami objęto grupę 140 chorych w wieku od 26-84 lat. W badanej grupie przeważali mężczyźni (86%). Średni okres obserwacji wynosił 3,3 roku (0,04 – 19 lat). U 109 (78%) osób guz był zlokalizowany w śliniance przyusznej, u 28 (20%) w śliniance podżuchwowej, a w przypadku 3 (2%) pozostałych badanych stwierdzono inną lokalizację guza w obrębie regionu głowy i szyi. Według klasyfikacji TNM najczęściej stwierdzano stopień zaawansowania T4 oraz N2. U większości chorych wykonano radykalny zabieg chirurgiczny natomiast w przypadkach nieoperacyjnych zastosowano radioterapię paliatywną. Wskaźnik trzyletniego przeżycia całkowitego (OS) wśród wszystkich chorych wynosił 65,5% [95%CI, 56,5-72,9], a 3-letniego przeżycia bez progresji choroby (PFS) 32% [95%CI, 24,3-40,0]. Istotny wpływ na 3-letnie przeżycia całkowite oraz wolne od progresji choroby wykazano dla: mGPS>=1 w porównaniu do mGPS=0: OS=16,7% vs 66,1% (p=0,003); PFS=0% vs 27,9% oraz dla CRP>=0,39 mg/dl w porównaniu do CRP<0,39 mg/dl: OS=32,1% vs 68,2% (p=0,001), PFS=7,1% vs 31,1% (p<0,001). Istotny wpływ na przeżycia całkowite stwierdzano także w przypadku wskaźnika NLR (>=2,5) nie miał on jednak wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Dla wskaźnika

PLR nie obserwowano natomiast istotnych związków zarówno z czasem przeżycia całkowitego jak i wolnego od progresji. Na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazano, że niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi u chorych na raka przewodowego ślinianek, zarówno dla przeżycia całkowitego jak i wolnego od progresji choroby są: mGPS>=1 HR=4,68 [95%CI, 1,22-17,91; p=0,024], HR=3,92 [95%CI, 1,23-12,49; p=0,021], odpowiednio oraz CRP>=0,39 mg/dl HR=2,45 [95%CI, 1,14-5,30; p=0,022], HR=2,53 [95%CI, 1,28-5,00; p=0,007], odpowiednio. Wskaźnik NLR>=2,5 okazał się być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym tylko dla przeżycia całkowitego HR=1,80 [95%CI, 1,05-3,08; p=0,032]. Według autorów, badania CRP, mGPS i NLR wykonane przed rozpoczęciem leczenia mogą być pomocne w wyodrębnieniu grupy wysokiego ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby oraz w wyborze indywidualnej strategii leczenia chorych na raka przewodowego ślinianek.

Increase in soluble PD-1 is associated with prolonged survival in patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with erlotinib.

Sorensen SF, Demuth Ch, Weber B, et al.

Lung Cancer 2016; 100: 77-84.

Streszczenie opracowała:

Ewa Wójcik, Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie

PD-1 to receptor śmierci programowanej 1 zlokalizowany na powierzchni limfocytów T, B, monocytów i komórkach dendrytycznych. W mikrośrodkowisku guza interakcje PD-1 z ligandem PD-L1 którego ekspresja nasiloną jest u chorych na nowotwory, mogą prowadzić do apoptozy limfocytów umożliwiając komórkom nowotworowym ucieczkę spod nadzoru immunologicznego organizmu gospodarza. Obecność rozpuszczalnej postaci PD-1 (sPD-1), białka stanowiącego pozakomórkową domenę tego receptora, wykazano w krwi krążącej chorych na nowotwory. O ile ciągle trwają dyskusje odnośnie funkcji pełnionych przez to białko i mechanizmu uwalniania, to w kilku badaniach przedklinicznych potwierdzono bioaktywność sPD-1 oraz jego uczestnictwo w blokowaniu regulacyjnych właściwości PD-1 i PDL-1. Skutkiem to może zachowaniem funkcji pełnionych przez komórki T, ich proliferacją, oraz zwiększoną kontrolą rozwoju nowotworu przez układ immunologiczny. Sugerowano, że zwiększony poziom sPD-1 może być związany z dłuższym przeżyciem chorych na nowotwory.

Celem pracy była ocena zmian stężenia sPD-1 w krwi u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w EGFR leczonych erlotynibem (inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR) przed rozpoczęciem oraz w momencie wystąpienia oporności na lek. Badaniami objęto 38 chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w EGFR leczonych erlotynibem przed rozpoczęciem oraz w momencie wystąpienia oporności na lek. Badaniami objęto 38 chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w EGFR leczonych erlotynibem przed rozpoczęciem oraz w momencie wystąpienia oporności na lek.

komórkowego rak płuca u których mutacje EGFR potwierdzono w biopsjach guza i/lub krwi przed leczeniem i/lub podczas progresji. Leczenie kontynuowano do momentu radiologicznej progresji, nieakceptowanej toksyczności lub zgonu.

Do oceny poziomu sPD-1 w osoczu wykorzystano metodę ELISA oraz zestawy odczynników firmy R&D. Wartość odcinająca wynosiła 42 pg/ml, została ustalona jako średnia gęstość optyczna próby ślepej +3SD. Chorym ze stężeniem sPD-1 niższym od 42 pg/ml przypisywano wartość 0.

Przed rozpoczęciem leczenia erlotynibem u 21% chorych stwierdzono wykrywalne poziomy sPD-1; mediana wynosiła 59 pg/ml, zakres: 20-808 pg/ml. W czasie progresji wykrywalne poziomy sPD-1 stwierdzono u 37%; mediana wynosiła 87 pg/ml, a zakres kształtował się w granicach od 10 do 496 pg/ml. Różnice pomiędzy tymi podgrupami były istotne statystycznie ($P=0,015$). Wzrost stężenia sPD-1 pomiędzy rozpoczęciem leczenia a progresją choroby obserwowano u 34%, mediana wzrosła do 74 pg/ml (zakres: 10-242 pg/ml), obniżone poziomy sPD-1 podczas leczenia erlotynibem stwierdzono tylko u 8% chorych, natomiast brak zmian w stężeniu receptora (sPD-1) odnotowano u 58% chorych. W tej ostatniej podgrupie u wszystkich chorych poziom sPD-1 był niewykrywalny zarówno przed leczeniem jak i podczas progresji.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badanej grupie chorych wynosiła 6,7 miesięcy, a mediana przeżycia całkowitego 11,2 miesięcy.

Chorzy ze wzrostem stężenia sPD-1 podczas leczenia erlotynibem w porównaniu do tych ze spadkiem stężenia lub niewykrywalnymi poziomami sPD-1, cechowali się istotnie dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji ($P=0,015$) jak i przeżycia całkowitego (0,018). Mediany przeżycia całkowitego wynosiły odpowiednio: 26,2 i 10,7 miesięcy. W momencie progresji choroby, rokowanie chorych z wykrywalnym poziom sPD-1 także było lepsze w porównaniu do tych, u których nie potwierdzono obecności sPD-1 w krwi krążącej. Potwierdzona w analizie wieloczynnikowej istotność statystyczna dla przeżycia całkowitego była większa ($P=0,010$) aniżeli dla czasu wolnego od progresji ($P=0,021$).

Badania potwierdziły, że wzrost stężenia sPD-1 podczas leczenia erlotynibem był związany z lepszym rokowaniem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją EGFR. W opinii badaczy, może to wynikać z bioaktywności sPD-1, jego funkcje w krążeniu mogą być odmienne od tych na powierzchni krążących limfocytów T.

Dynamika interakcji nowotwór-układ immunologiczny podczas leczenia erlotynibem odzwierciedlana przez poziom sPD-1 może umożliwić wyselekcjonowanie chorych z mniej agresywną formą nabywania oporności na terapię EGFR-TKI, i zoptymalizować wybory następnych terapii.