

---

# Vloga biomarkerjev v sistemske zdravljenju melanoma – Zgodnji prediktivni biomarkerji za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk, izsledki retrospektivne analize

## The role of biomarkers in the systemic treatment of melanoma – Early predictive biomarkers for immune checkpoint inhibitor therapy, results of a retrospective analysis

Mičo Božič<sup>1,2</sup>, Cvetka Grašič Kuhar<sup>1,2</sup>, Janja Ocvirk<sup>1,2,3</sup>, Tanja Mesti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana.

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana.

<sup>3</sup>Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, Izola.

---

### Povzetek

Melanom je maligni tumor, ki ga lahko relativno učinkovito zdravimo z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Kljub temu pri večini bolnikov z melanom opazimo pojav odpornosti na zdravljenje z ZIKT. Biomarker, s katerim bi lahko uspeh zdravljenja z ZIKT zanesljivo napovedali, še vedno ni bil odkrit. Pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov (irAE) je povezan z dobrim odgovorom na zdravljenje. Slednjega določa tudi vnetje v tumorju, ki se lahko odraža s sistemskimi vnetnimi procesi. Retrospektivna analiza bolnikov z razsejanim melanomom, zdravljenih z ZIKT v 1. redu, je raziskala povezanost odgovora na zdravljenje z irAE in nekaterimi modeli, temelječimi na razmerji med količinami krvnih celic, ki sodelujejo pri vnetnih procesih. Rezultati so pokazali, da sta velika izhodiščna vrednost sistemskega imunsko-vnetnega indeksa (SII) in velika vrednost razmerja med trombociti in limfociti (PLR) pred 2. ciklom zdravljenja potencialna zgodnja negativna prediktivna biomarkerja za zdravljenje z ZIKT. Ponovno je bila tudi potrjena pozitivna korelacija med irAE in dobrim odgovorom na zdravljenje z ZIKT.

**Ključne besede:** melanom, biomarkerji, vnetje, zaviralci imunski kontrolnih točk, imunoterapija

### Abstract

Melanoma is a malignant tumour that is relatively effectively treated with immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy. Nonetheless, most patients with melanoma that receive ICI therapy have or develop resistance to treatment. Moreover, a reliable biomarker for ICI treatment response has not yet been identified. Occurrence of immune-related adverse events (irAE) is positively associated with treatment response. The latter is also determined by cancer-associated inflammation, which can manifest with systemic inflammatory processes. A retrospective analysis of patients with metastatic melanoma that received first line treatment with ICI explored the association between treatment response with irAE occurrence and several predictive models that are based on proportions of blood cells involved in inflammatory responses. The results revealed that a high baseline value of the systemic immune-inflammation index (SII) and a high value of the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) before the 2nd treatment cycle are potential early negative predictive biomarkers of response to ICI therapy. The correlation between irAE occurrence and positive treatment response was once again confirmed.

**Key words:** melanoma, biomarkers, inflammation, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy

---

## 1. Uvod

Melanom je maligni tumor z relativno velikim deležem odgovora na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Kljub temu pri ~30 % bolnikov z melanomom, ki so zdravljeni s kombinacijo dveh ZIKT, tj. s protitelesi usmerjenimi proti s citotoksičnimi limfociti T povezanim antigenom 4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, anti-CTLA-4) in protitelesi usmerjenimi proti receptorju oz. proteinu programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, anti-PD-1), bolezen že po treh mesecih zdravljenja napreduje. Tudi pri bolnikih, pri katerih sprva ugotovimo dober odgovor na zdravljenje z ZIKT, tekom zdravljenja učinkovitost slednjega pogosto izzveni, čemur sledi napredovanje bolezni. V prvem primeru je neučinkovitost zdravljenja izraz primarnih (angl. *primary*), v slednjem pa pridobljenih (angl. *acquired*) mehanizmov odpornosti na zdravljenje. Ker je aktivacija imunskega odziva, usmerjenega proti tumorskim celicam, kompleksna oz. so za uspeh te potrebne različne vrste celic in celičnih procesov, udeleženih v protitumorski imunski ciklu (angl. *cancer-immunity cycle*), lahko tumorske celice na različne

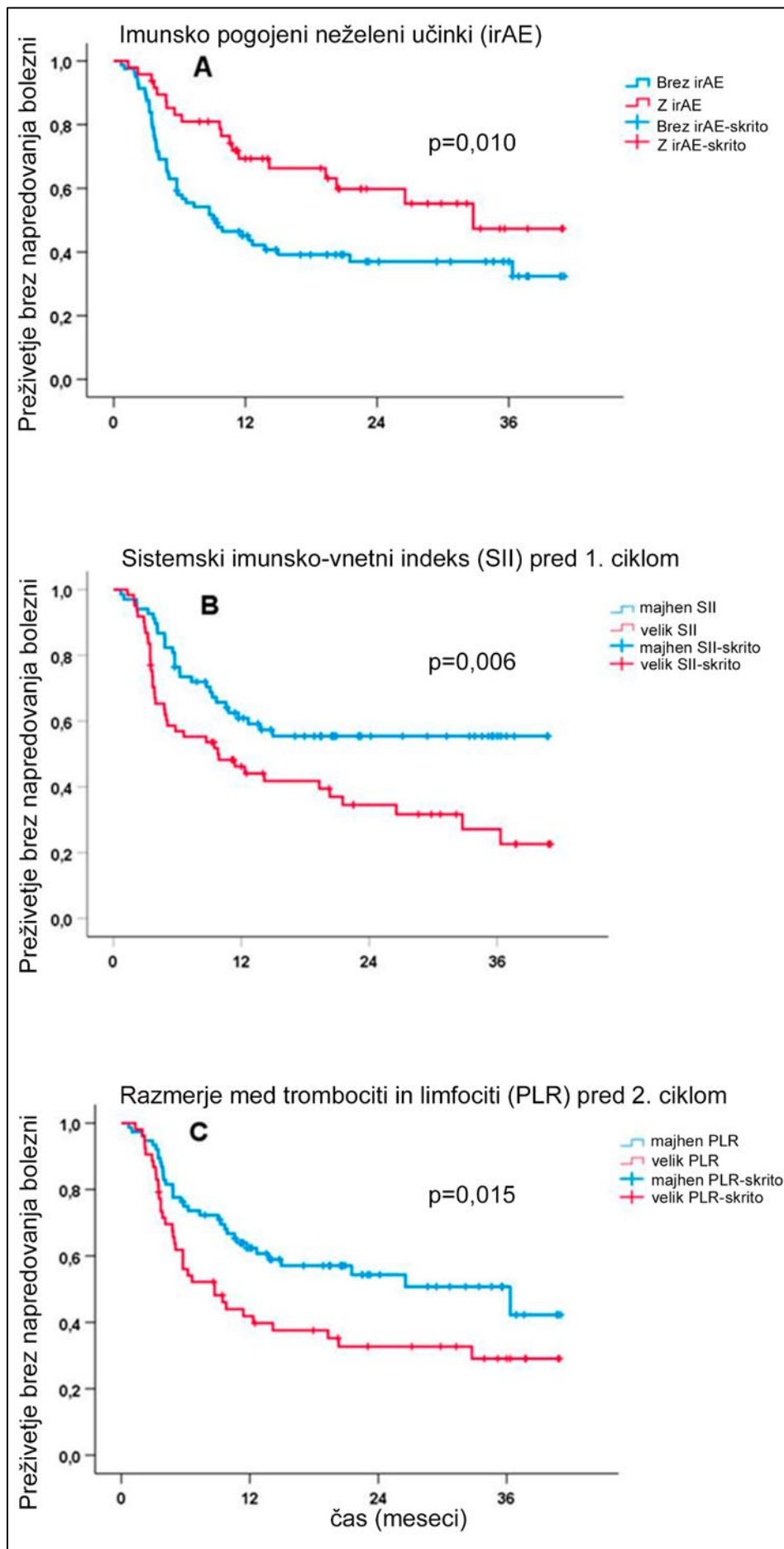
načine razvijejo odpornost na zdravljenje. Analogne pojave primarne oz. pridobljene odpornosti opazamo tudi pri zdravljenju bolnikov z melanom, s prisotno mutacijo v genu BRAF (angl. *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*), z zaviralci proteinov BRAF in MEK (angl. *Mitogen-activated protein kinase kinase*). Kljub temu še vedno ni poznan označevalec, s katerim bi lahko zanesljivo napovedali, pri katerih bolnikih je že prisotna ali pa se bo razvila odpornost na zdravljenje oz. bi zdravljenje prineslo dobrobit, tj. prediktivni biomarker za zdravljenje z ZIKT (ali zaviralci proteinov BRAF in MEK). Odkritje slednjega/-ih bi omogočilo izbiro zdravljenja, ki bi ga lahko optimalno prilagodili vsakemu bolniku. So pa nekateri dosedanja rezultati že odkrili pozitivno korelacijo med pojavom imunsko pogojenih neželenih učinkov (angl. *immune-related adverse events*, irAE), ki se razvijejo tekom zdravljenja z ZIKT, in deležem odgovora na zdravljenje.

Vedno večja količina podatkov kaže, da vnetje v tumorju vpliva na razvoj in napredovanje tumorja, pomembno pa sooblikujejo tudi odgovor na zdravljenje. Omenjeni vnetni procesi se lahko pri bolniku odražajo tudi s sistemskimi vnetnimi procesi. Temelječ na teh spoznanjih, so se pojavili številni poskusi napovedovanja poteka bolezni oz. odgovora na zdravljenje z ZIKT iz analiz števila krvnih celic, ki sodelujejo pri vnetnih procesih. Pri tem so bili uporabljeni različni parametri hemograma in diferencialne krvne slike kot so število nevtrofilcev, število limfocitov, razmerje med nevtrofilci in limfociti (angl. *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR) ali med trombociti in limfociti (angl. *platelet-to-lymphocyte ratio*, PLR). Iz slednjih so izšli tudi novejši napovedni modeli kot sta t. i. sistemski imunsko-vnetni indeks (angl. *systemic immune-inflammation index*, SII) in pan-immunsko-vnetna vrednost (angl. *pan-immune-inflammation value*, PIV). Oba označevalca se določata iz števila nevtrofilcev (N), trombocitov (P), monocitov (M) in limfocitov (L), pri čemer so ti izraženi v tisočih celic na mm<sup>3</sup>, po formulama:  $SII = (N \times P)/L$  in  $PIV = (N \times P \times M)/L$ .

## 2. Rezultati

Retrospektivna analiza bolnikov z razsejanim melanom, zdravljenih med januarjem 2018 in decembrom 2020 na Onkološkem inštitutu Ljubljana, ki so v 1. redu sistemskega zdravljenja prejeli ZIKT, je ovrednotila pojavnost irAE in omenjenih napovednih modelov (NLR, PLR, SII in PIV) kot potencialnih biomarkerjev za odgovor na zdravljenje z ZIKT in preživetje bolnikov. Vsi navedeni modeli so bili določeni pred pričetkom 1. (izhodiščna vrednost) in 2. cikla zdravljenja. Glede na mediano vrednost ali obstoječe podatke iz literature so bile vrednosti slednjih opredeljene kot majhne ali velike. Izdelane so bile krivulje preživetja po metodi Kaplan-Meier, primerjava preživetja med skupinami je bila izvedena z log-rank testom. Prognostični pomen irAE in napovednih modelov je bil analiziran z uporabo Coxovega modela sorazmernih tveganj, rezultati so bili izraženi kot razmerje ogroženosti in 95 % interval zaupanja; opravljene so bile univariantne in multivariantne analize preživetja brez napredovanja bolezni (angl. *progression-free survival*, PFS) in celokupnega preživetja (angl. *overall survival*, OS).

Rezultati analize so ponovno potrdili, da imajo bolniki, pri katerih so se razvili irAE, za manj kot polovico, tj. 0,41-krat, manjše tveganje za napredovanje bolezni kot bolniki, pri katerih ni prišlo do irAE. Rezultati so tudi razkrili, da imajo bolniki z veliko izhodiščno vrednostjo SII za 1,94-krat večje tveganje za napredovanje bolezni in 2,60-krat večje tveganje za smrt kot bolniki z majhno izhodiščno vrednostjo SII. Nadaljnja analiza podskupine bolnikov z veliko izhodiščno vrednostjo SII glede na pojavnost irAE je pokazala, da so (tudi) znotraj te podskupine imeli bolniki, pri katerih je prišlo do irAE, daljši čas PFS v primerjavi z bolniki, pri katerih do irAE ni prišlo. Tudi bolniki z veliko vrednostjo PLR pred 2. ciklom zdravljenja so imeli za 1,71-krat večje tveganje za napredovanje bolezni kot bolniki, pri katerih je bila ta vrednost majhna. Pojavnost irAE oz. velika vrednost NLR pred 2. ciklom zdravljenja sta korelirala z večjima deležema popolnih in delnih odgovorov na zdravljenje v primerjavi z odsotnostjo irAE oz. majhno vrednostjo NLR pred 2. ciklom zdravljenja.



Slika 1: Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez napredovanja bolezni bolnikov z razsejanim melanomom, ki so v 1. redu sistemskega zdravljenja prejeli zaviralce imunskih kontrolnih točk (ZIKT), glede na: (A) pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov (irAE

### 3. Zaključek

Velika izhodiščna vrednost SII in velika vrednost PLR pred 2. ciklom zdravljenja sta tako potencialna zgodnja negativna prediktivna biomarkerja za zdravljenje z ZIKT. Velika vrednost NLR pred 2. ciklom zdravljenja nakazuje večji delež odgovora na zdravljenje z ZIKT. Analiza je ponovno potrdila korelacijo pojavnosti irAE z dobrim odgovorom na zdravljenje z ZIKT.

Boljše razumevanje mehanizmov vpliva sistemskih vnetnih procesov na razvoj in napredovanje tumorjev, bo v prihodnosti verjetno vodilo v nastanek boljših modelov in biomarkerjev za odgovor na zdravljenje z ZIKT in preživetja bolnikov z melanomom. Pričakujemo lahko, da bodo tudi nova spoznanja o učinkih tumorskega mikrookolja in mikrobioma še dodatno izboljšala naše razumevanje kancerogeneze in napredovanja rakavih bolezni.

### Viri

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Roxburgh CSD, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host. *Br J Cancer* 2014;110(6):1409-12. doi: 10.1038/bjc.2014.90.
- Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):16717. doi: 10.1038/s41598-017-16955-5.
- Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell* 2017;168(4):707-723. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
- Mesti T, Grašič Kuhar C, Ocvirk J. Biomarkers for outcome in metastatic melanoma in first line treatment with immune checkpoint inhibitors. *Biomedicines* 2023;11(3):749. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030749>