



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Lek. med. Natasza Kempa-Kamińska

**Retrospektywna ocena wyników leczenia systemowego
pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w Dolnośląskim
Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii
w latach 2013-2018**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Marek Bębenek

Wrocław 2022

Streszczenie w wersji polskiej

Retrospektywna ocena wyników leczenia systemowego pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii w latach 2013-2018

Wstęp

Czerniak należy do nowotwór rzadkich. Częstość jego występowania wzrasta. W ostatnich latach nastąpił rozwój w zakresie leczenia systemowego czerniaka. Obecnie istnieje dostęp do terapii celowanej oraz immunoterapii opartej na inhibitorach punktów kontrolnych. W wyniku zastosowanego leczenia obserwuje się wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz czasu wolnego od progresji choroby. Nie wszyscy pacjenci osiągają korzyść z zastosowanej terapii. Należy pamiętać o powikłaniach w wyniku zastosowanych leków. Wśród pacjentów z dodatnim statusem mutacji *BRAF* istotna jest również sekwencja zastosowanego leczenia. W związku z powyższym niezbędne jest poszukiwanie czynników rokowniczych oraz predykcyjnych dla zastosowanego leczenia oraz ustalenie optymalnej sekwencji terapii.

Cel pracy

1. Ocena wyników leczenia chorych z zaawansowanym czerniakiem w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii w latach 2013-2018: odsetek odpowiedzi, czas wolny od progresji, czas przeżycia całkowitego.
2. Analiza czynników rokowniczych.
3. Ocena efektów leczenia w dwóch podgrupach z dodatnim oraz ujemnym statusem mutacji *BRAF*. Porównanie wyników leczenia.
4. Porównanie wyników leczenia chorych z zaawansowanym czerniakiem leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii w latach 2013-2018 z danymi z literatury.
5. Ocena własności rokowniczych oraz predykcyjnych parametrów układu leukocytarnego oraz wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego u chorych z zaawansowanym czerniakiem.

Material i metody

Grupę badaną stanowiły 173 osoby leczone z powodu nieresekcyjnego czerniaka w III stopniu zaawansowania lub w IV stopniu zaawansowania w DCOPiH w okresie od 1 marca 2013 roku do 31 grudnia 2018 roku. Pacjenci otrzymali leczenie w ramach obowiązującego programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. Obserwacja badanej grupy została zakończona 1 grudnia 2021 roku.

Przeanalizowano wpływ czynników kliniczno-histopatologicznych oraz wyników morfologii krwi obwodowej na czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji. Dokonano podziału pacjentów na dwie podgrupy w zależności od statusu mutacji *BRAF*. Porównano te podgrupy celem oceny przebiegu leczenia w zależności od obecności mutacji w genie *BRAF*. Obliczono czas całkowitego przeżycia, czas wolny od progresji oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi dla zastosowanych leków w pierwszej linii leczenia. Uzyskane dane zestawiono z wynikami badań klinicznych. Analizie poddano wartość wskaźnika neutrofilowo – limfocytarnego, wartość bezwzględnej liczby limfocytów oraz neutrofilii pod względem znaczenia predykcyjnego.

Wyniki

Pacjenci leczeni w latach 2013 – 2018 systemowo z powodu zaawansowanego czerniaka. w DCOPiH uzyskali medianę czasu całkowitego przeżycia 11 miesięcy. Zgon dotyczył 134 badanych (77%). Ucięte obserwacje odnotowano u 38 osób. Mediana czasu wolnego od progresji wynosiła 4,6 miesiąca. 92 pacjentów (n=53%) uzyskało obiektywną odpowiedź na zastosowane leczenie (CR+PR). Odsetek przeżyć 12-miesięcznych wyniósł 48%, 2-letnich 32%, 3-letnich 23%, 4-letnich 21% a 5-letnich 19%. 12-miesięczny PFS dotyczył 18% pacjentów, 2-letni PFS 11%, 3-letni 5%, 4-letni 5%, 5-letni PFS 0%.

Zidentyfikowano negatywne czynniki rokownicze wpływające na skrócenie czasu całkowitego przeżycia: gorszy stan ogólny (HR=2,11; p=0,005), większa ilość przerzutów (HR=1,27; p<0,001), podwyższona wartość LDH (HR=3,46; p=0,041), przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (HR=1,9; p<0,001), wątroby (HR=1,69; p=0,004), obecność inwazji naczyń krwionośnych (HR=2,08; p=0,003) oraz chłonnych (HR=1,87; p=0,011) w wyniku histopatologicznym z usunięcia zmiany pierwotnej, większa ilość dodatnich węzłów wartowniczych (HR=1,43; p=0,013), wyższa bezwzględna liczba neutrofilii (HR=1,07; p<0,001) oraz wyższa wartość NLR (HR=1,06; p=0,001). Pacjenci, którzy uzyskali stabilizację lub progresję choroby względem osób, które osiągnęły całkowitą

remisję również charakteryzowały się krótszym czasem przeżycia, odpowiednio (HR=14,16; p=0,04) oraz (HR=17,86; p<0,001).

Negatywny wpływ na czas wolny od progresji wykazały: gorszy stan ogólny (HR=1,96; p=0,016), większa ilość mitoz w polu widzenia (HR=1,05; p=0,009), naciekanie naczyń krwionośnych (HR=1,94; p=0,01) oraz chłonnych (HR=1,84; p=0,02) w wyniku histopatologicznym usunięcia zmiany pierwotnej, wyższa bezwzględna liczba neutrofilii (HR=1,05; p=0,021) oraz wyższa wartość wskaźnika NLR (HR=1,11; pp=0,003).

Uzyskano gorsze wyniki (OS i PFS) prowadzonej terapii systemowej w tzw. codziennej praktyce klinicznej w porównaniu do danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych.

W wyniku przeprowadzonej analizy wyselekcjonowano czynniki charakteryzujące pacjentów z dodatnim statusem mutacji *BRAF*. Nie wykazano wpływu obecności mutacji *BRAF* na czas całkowitego przeżycia. Obecność mutacji wiązała się z dłuższym czasem wolnym od progresji choroby, co wynikało z zastosowanego rodzaju leczenia.

Stwierdzono dłuższy czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji w przypadku pacjentów, którzy otrzymali inhibitory punktów kontrolnych w drugiej linii leczenia po zastosowaniu terapii celowanej. Różnice były istotne statystycznie. mOS (11 miesięcy vs. 28 miesięcy), mPFS (3,7 miesiąca vs. 7,1 miesiąca).

Pacjenci z wartością $NLR \leq 3$ charakteryzowali się dłuższym czasem całkowitego przeżycia. Wśród pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych poziom $NLR \geq 4,65$ przy progresji wykazywał istotną statystycznie korelację z wzrastającym ryzykiem zgonu w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia. Wśród pacjentów leczonych terapią celowaną poziom $NLR \geq 2,5$ na wysokości 2 kursu, 3 kursu oraz po 3 miesiącach terapii wykazywał istotną statystycznie korelację z wzrastającym ryzykiem zgonu od początku leczenia.

Wnioski

1. Negatywny wpływ na czas całkowitego przeżycia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem wykazują: gorszy stan sprawności, większa ilość przerzutów, podwyższona wartość dehydrogenazy mleczanowej w surowicy, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, obecność angioinwazji w zmianie pierwotnej, wyższa wartość wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego, wyższa liczba bezwzględna neutrofilii,

- obecność większej liczby dodatnich węzłów chłonnych wartowniczych, uzyskanie stabilizacji lub progresji choroby względem całkowitej remisji.
2. Negatywny wpływ na czas wolny od progresji wykazują: gorszy stan ogólny, większa ilość mitoz w polu widzenia, obecność angoinwazji w zmianie pierwotnej, wyższa wartość wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego, wyższa bezwzględna liczba neutrofilii.
 3. Pacjenci z potwierdzoną mutacją w genie *BRAF* charakteryzują się: niższą średnią wieku, wyższymi wartościami dehydrogenazy mleczanowej w surowicy krwi, częstszą lokalizacją zmian przerzutowych w wątrobie oraz ośrodkowym układzie nerwowym, niższą wartością wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego na wysokości trzeciego kursu oraz po trzech miesiącach leczenia. Obecność mutacji *BRAF* nie ma wpływu na czas całkowitego przeżycia, ale wiąże się z dłuższym czasem wolnym od progresji choroby.
 4. Zastosowanie leczenia przeciwciałami anti-PD-1 w drugiej linii leczenia po *iBRAF+/-iMEK* wiąże się z dłuższym czasem przeżycia. Obserwacja nie została potwierdzona w literaturze.
 5. Wyniki leczenia osiągnięte w codziennej praktyce klinicznej są gorsze w stosunku do randomizowanych badań klinicznych co wynika z odmiennej charakterystyki grupy badanej.
 6. Pacjenci z wartością wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego ≤ 3 wykazują dłuższy czas całkowitego przeżycia. NLR wykazuje znaczenie predykcyjne dla wystąpienia zgonu w trakcie leczenia inhibitorami punktów kontrolnych oraz terapią celowaną.

Słowa kluczowe

Czerniak, immunoterapia, terapia celowana, niwolumab, pembrolizumab, terapia anti-BRAF+/-antyMEK, mutacja BRAF, współczynnik neutrofilowo-limfocytarny

Streszczenie w języku angielskim

Retrospective assessment of the results of systemic treatment of patients with advanced melanoma at the Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center in the period 2013-2018

Introduction

Melanoma is a rare cancer. Its incidence is increasing. In recent years, there has been development in the systemic treatment of melanoma. Currently, there is access to targeted therapy and immunotherapy based on checkpoint inhibitors. Prolonged overall survival and time free from disease progression are observed as a result of treatment. Not all patients achieve benefit from the therapy used. It is important to be aware of complications resulting from the use of medications. Among patients with positive *BRAF* mutation status, the sequence of treatment administered is also important. Therefore, it is necessary to explore prognostic and predictive factors for the applied treatment and to determine the optimal sequence of therapy.

Study aims

1. Assessment of the outcomes in patients with advanced melanoma at the Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center (DCOPiH) from 2013 to 2018: response rate, progression-free time, overall survival time.
2. Analysis of prognostic factors.
3. Assessment of treatment effects in two subgroups with positive and negative *BRAF* mutation status. Comparison of treatment outcomes.
4. Comparison of outcomes of patients with advanced melanoma treated at the Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center from 2013 to 2018 with data from the literature.
5. Evaluation of prognostic and predictive properties of leukocyte system parameters and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with advanced melanoma.

Material and methods

The study group consisted of 173 patients treated for non-resectable stage III or stage IV melanoma at the DCOPiH between March 1, 2013 and December 31, 2018. Patients received treatment under the current drug program of the Ministry of Health. The follow-up observation of the study group was completed on December 1, 2021.

The effects of clinical-histopathological factors and peripheral blood counts on overall survival and progression-free time were analyzed. Patients were divided into two subgroups according to *BRAF* mutation status. These subgroups were compared to evaluate the course of treatment depending on the presence of mutations in the *BRAF* gene. The overall survival time, progression-free time and objective response rate for the drugs used in the first-line treatment were calculated. The obtained data were compared with the results of clinical trials. The NLR, absolute lymphocyte count and neutrophil count were analyzed for predictive significance.

Results

Patients treated systemically for advanced melanoma from 2013-2018 at the DCOPiH achieved a median overall survival time of 11 months. Death affected 134 subjects (77%). Cut-off observations were noted in 38 patients. The median progression-free time was 4.6 months. There were 92 patients (n=53%) who achieved an objective response to the treatment (CR+PR). The 12-month survival rate was 48%, 2-year survival 32%, 3-year survival 23%, 4-year survival 21% and 5-year survival 19%. The 12-month PFS was 18%, 2-year PFS 11%, 3-year PFS 5%, 4-year PFS 5%, 5-year PFS 0%.

Negative prognostic factors for decreased overall survival were identified: worse general status (HR=2.11; p=0.005), more metastases (HR=1.27; p<0.001), elevated LDH (HR=3.46; p=0.041), metastases to the central nervous system (HR=1.9; p<0.001), liver (HR=1.69; p=0.004), presence of vascular invasion (HR=2.08; p=0.003) and lymphadenopathy (HR=1.87; p=0.011) in the histopathological findings from the removal of the primary lesion, higher number of positive sentinel lymph nodes (HR=1.43; p=0.013), higher absolute neutrophil count (HR=1.07; p<0.001) and higher NLR (HR=1.06; p=0.001). Patients who achieved disease stabilization or progression in comparison to those who achieved complete remission also had shorter survival times, (HR=14.16; p=0.04) and (HR=17.86; p<0.001), respectively.

Negative effects on progression-free time showed: worse general status (HR=1.96; p=0.016), higher number of mitoses in the optic field (HR=1.05; p=0.009), vascular (HR=1.94; p=0.01) and lymphatic (HR=1.84; p=0.02) infiltration on histopathological removal of the primary lesion, higher absolute neutrophil count (HR=1.05; p=0.021) and higher NLR (HR=1.11; p=0.003).

There were worse outcomes (OS and PFS) of systemic therapy in so-called everyday clinical practice compared to data from randomized clinical trials.

As a result of the analysis, factors characterizing patients with positive *BRAF* mutation status were identified. There was no effect of the presence of *BRAF* mutation on overall survival time. The presence of the mutation was associated with a longer progression-free time of the disease, which was due to the type of treatment used.

A longer overall survival and progression-free time was found for patients who received checkpoint inhibitors in the second line of treatment after targeted therapy. The differences were statistically significant: mOS (11 months vs. 28 months) and mPFS (3.7 months vs. 7.1 months).

Patients with NLR values ≤ 3 were characterized by longer overall survival. Among patients treated with checkpoint inhibitors, an NLR level ≥ 4.65 at progression showed a statistically significant correlation with increasing risk of death within 1 year of treatment. Among patients treated with targeted therapy, an NLR level ≥ 2.5 at 2 courses, 3 courses, and after 3 months of therapy showed a statistically significant correlation with an increasing risk of death from the beginning of treatment.

Conclusions

1. The negative impact on overall survival of patients with advanced melanoma includes: worse performance status, more metastases, elevated serum lactate dehydrogenase, metastases to the central nervous system and liver, presence of angioinvasion in the primary lesion, higher neutrophil-lymphocyte ratio, higher absolute neutrophil count, presence of more positive sentinel lymph nodes, achieving disease stabilization or progression to complete remission.
2. The negative impact on progression-free time includes: worse general condition, more mitoses in the optic field, presence of angioinvasion in the primary lesion, higher neutrophil-lymphocyte ratio, higher absolute neutrophil count.

3. Patients with confirmed mutation in *BRAF* gene are characterized by: lower mean age, higher values of serum lactate dehydrogenase, more frequent localization of metastatic lesions in liver and central nervous system, lower value of neutrophil-lymphocyte ratio at the height of the third course and after three months of treatment. The presence of a *BRAF* mutation does not affect overall survival, but is associated with a longer progression-free time of the disease.
4. The use of anti-PD-1 antibody treatment in second-line therapy after iBRAF+/-iMEK is associated with longer survival time. The observation has not been confirmed in the literature.
5. The treatment outcomes achieved in everyday clinical practice are worse in comparison with randomized clinical trials due to the different characteristics of the study group.
6. Patients with a neutrophil-lymphocyte ratio ≤ 3 have a longer overall survival time. NLR shows predictive significance for the occurrence of death during treatment with checkpoint inhibitors and targeted therapy.

Key words

Melanoma, immunotherapy, targeted therapy, nivolumab, pembrolizumab, anti-BRAF+/- anti-MEK therapy, BRAF mutation, neutrophil-to-lymphocyte ratio