



# ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟΥΣ PD1/PD-L1 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ (ΠΚΚΤ)

Οικονομοπούλου Παναγιώτα<sup>1</sup>, Αναστασίου Μαρία<sup>1</sup>, Παπαξοΐνης Γεώργιος<sup>2</sup>, Σπάθας Νικόλαος<sup>1</sup>, Σπάθης Άρης<sup>3</sup>, Οικονομόπουλος Νικόλαος<sup>4</sup>, Κωτσαντής Ιωάννης<sup>1</sup>, Τσαβαρής Ονούφριος<sup>1</sup>, Γκοτζαμανίδου Μαρία<sup>1</sup>, Γαβριελάτου Νίκη<sup>1</sup>, Βάγια Έλενα<sup>1</sup>, Κυροδήμος Ευθύμιος<sup>5</sup>, Γκάγκαρη Ελένη<sup>6</sup>, Γιωτάκης Ευάγγελος<sup>7</sup>, Δελίδης Αλέξανδρος<sup>8</sup>, Ψυρρή Αμάντα<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ογκολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Π.Γ.Ν. Αττικών, <sup>2</sup> Β Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Αντικαρκινικό - Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών Ο Άγιος Σάββας, <sup>3</sup> Β' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Π.Γ.Ν. Αττικών, <sup>4</sup> Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Π.Γ.Ν. Αττικών, <sup>5</sup> Α' Ω.Ρ.Λ. Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, <sup>6</sup> Τμήμα Στοματολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματολογίας, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νοσημάτων Α. Συγγρός, <sup>7</sup> Τμήμα Ωτορινολαρυγγολογίας και Πλαστικής Χειρουργικής Προσώπου, Κρατικό Νοσοκομείο Καρλορούης, Γερμανία, <sup>8</sup> Α' Ω.Ρ.Λ. Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Π.Γ.Ν. Αττικών

## ABSTRACT

**Εισαγωγή**  
Έχει παρατηρηθεί ότι ορισμένοι ασθενείς όχι μόνο δεν ωφελούνται από τη χορήγηση ανοσοθεραπείας, αλλά επιδεινώνονται ταχέως, μία κατάσταση που έχει περιγραφεί από τη βιβλιογραφία ως υπέρ-πρόοδος νόσου (hyperprogression).

**Μέθοδοι**  
Μελετήθηκαν αναδρομικά 117 ασθενείς με ΠΚΚΤ, οι οποίοι έλαβαν PD1/PDL1 αναστολείς. Η κινητική της νόσου πριν τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας (Tumor Growth Kinetics – TGKpre) και κατά τη χορήγηση αυτής (TGKpost) βάσει απεικονιστικών κριτηρίων ήταν διαθέσιμες σε 49 ασθενείς. Ο ρυθμός αύξησης της νόσου πριν και κατά τη χορήγηση ανοσοθεραπείας υπολογίστηκε με το λόγο TGK (TGKratio = TGKpost/TGKpre). Ως υπέρ-πρόοδος νόσου ορίστηκε ο λόγος με τιμές TGKratio ≥2. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η αλληλούχιση γονιδίων OncoDNA με στόχευση 313 σχετιζόμενων με τον καρκίνο γονιδίων. Έχουμε στη διάθεσή μας τη γονιδιακή ανάλυση του DNA του όγκου 44 ασθενών και σε 19 από αυτούς τον λόγο TGK.

**Σκοπός**  
Αναδρομική καταγραφή και συσχέτιση του προτύπου ανταπόκρισης στους PD1/PD-L1 αναστολείς με τα κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με υποτροπιάζον/μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου

**Αποτελέσματα**  
Υπέρ-πρόοδος νόσου καταγράφηκε σε 18 ασθενείς (15.4% όλου του πληθυσμού). Οι ασθενείς με υπέρ-πρόοδο νόσου παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χειρότερη επιβίωση ελεύθερης εξέλιξης νόσου (διάμεση 1.8 μήνες (95%CI, 1.03-2.69) έναντι 6.1 μήνες για ασθενείς χωρίς υπέρ-πρόοδο νόσου (95%CI, 4.78-7.47, p=0.0001)} και συνολική επιβίωση (διάμεση 6.53 μήνες (95%CI, 0-13.39) έναντι 15 μήνες για ασθενείς χωρίς υπέρ-πρόοδο νόσου (95% CI, 7.1-22.8), p=0.0018)}. Σύμφωνα με πολυπαραγοντική ανάλυση, η παρουσία της υπέρ-πρόόδου νόσου αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα (p=0.049). Η γονιδιακή ανάλυση αποκάλυψε ότι η ενίσχυση γονιδίων ήταν πιο συχνή στους ασθενείς με υπέρ-πρόοδο νόσου. Η ενίσχυση του γονιδίου EGFR παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς με υπέρ-πρόοδο νόσου, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα λόγω μικρού αριθμού ασθενών.

**Συμπεράσματα**  
Από τη μελέτη μας προκύπτει ότι το 15.4% των ασθενών με μεταστατικό/υποτροπιάζοντα ΠΚΚΤ εμφάνισαν υπέρ-πρόοδο νόσου μετά από χορήγηση ανοσοθεραπείας, γεγονός που συσχετίστηκε με χειρότερη ελεύθερη εξέλιξης νόσου και ολική επιβίωση.

## ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

<Παναγιώτα Οικονομοπούλου>  
<Π.Γ.Ν. Αττικών>  
Email: panagiota\_oiko@hotmail.com

## Εισαγωγή

• Η πρόγνωση των ασθενών με υποτροπιάζον/μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (ΠΚΚΤ) είναι παραδοσιακά δυσμενής και η διάμεση επιβίωση δεν ξεπερνά τους 12 μήνες.

• Η ανοσοθεραπεία έχει επιδείξει πολύ καλά αποτελέσματα στον ΠΚΚΤ και τα μονοκλωνικά αντισώματα nivolumab και pembrolizumab έχουν λάβει έγκριση για την προχωρημένη νόσο.

• Έχει παρατηρηθεί ότι ορισμένοι ασθενείς όχι μόνο δεν ωφελούνται από τη χορήγηση ανοσοθεραπείας, αλλά παρουσιάζουν ταχεία κλινική και απεικονιστική επιδείνωση του όγκου, μία κατάσταση που έχει περιγραφεί από τη βιβλιογραφία ως υπέρ-πρόοδος νόσου (hyperprogression-HPD).

## Αποτελέσματα

- HPD καταγράφηκε σε 18 ασθενείς (15.4% όλου του πληθυσμού).
- Οι ασθενείς με HPD παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χειρότερη επιβίωση ελεύθερης εξέλιξης νόσου (progression free survival-PFS) {διάμεση 1.8 μήνες (95%CI, 1.03-2.69) έναντι 6.1 μήνες για ασθενείς χωρίς HPD (95%CI, 4.78-7.47, p=0.0001)} και συνολική επιβίωση {διάμεση 6.53 μήνες (95%CI, 0-13.39) έναντι 15 μήνες για ασθενείς χωρίς HPD νόσου (95% CI, 7.1-22.8), p=0.0018}.
- Σύμφωνα με πολυπαραγοντική ανάλυση, η παρουσία της HPD αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα (p=0.049).
- Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η στοματική κοιλότητα ως πρωτοπαθής εστία και η χορήγηση ανοσοθεραπείας στη δεύτερη/τρίτη γραμμή ήταν ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες για την HPD (p=0.028 και 0.012 αντίστοιχα).

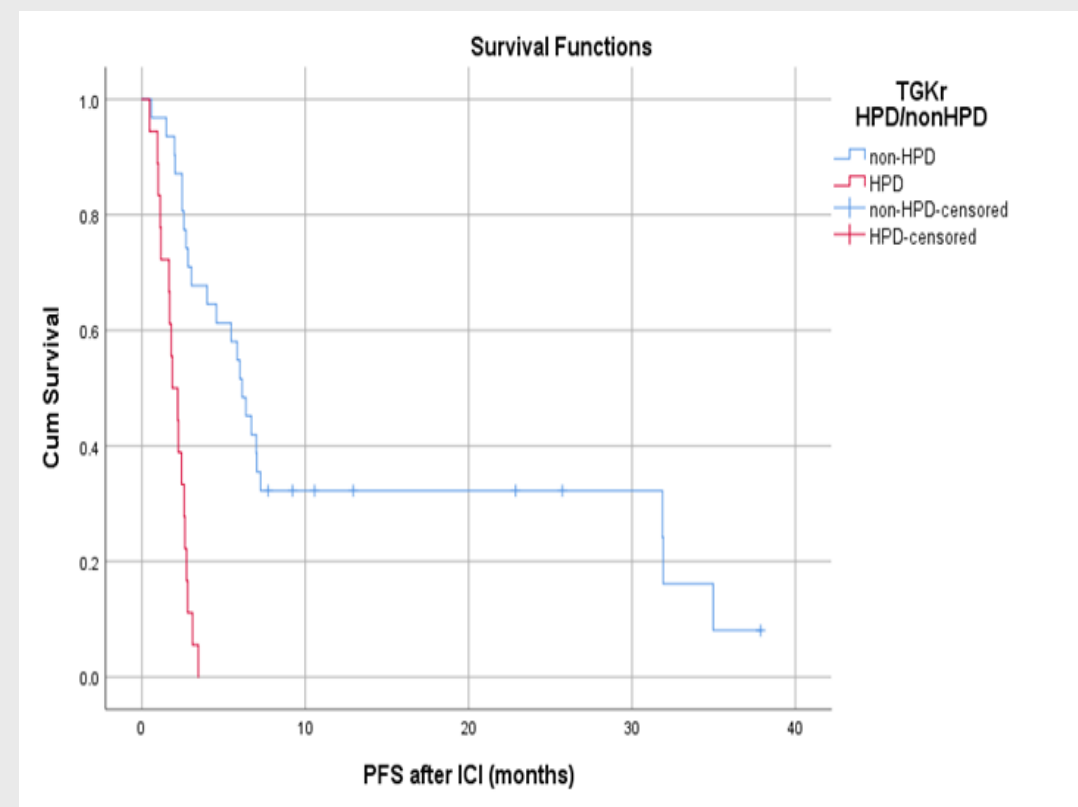


Figure 1. Συσχέτιση του τύπου της προόδου νόσου με PFS μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας

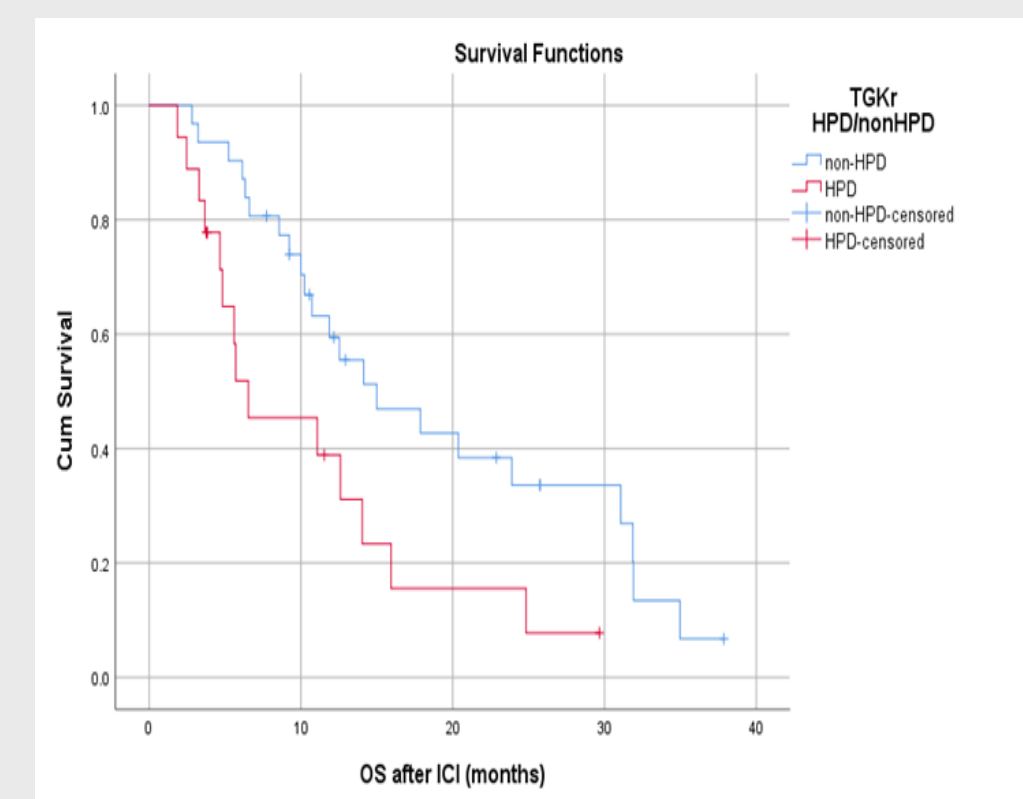


Figure 2 Συσχέτιση του τύπου της προόδου νόσου με ολική επιβίωση μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας

## Αποτελέσματα

- Η γονιδιακή ανάλυση αποκάλυψε ότι η ενίσχυση γονιδίων ήταν πιο συχνή στους ασθενείς με HPD.
- Η ενίσχυση του γονιδίου EGFR παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς με HPD, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα λόγω μικρού αριθμού ασθενών.
- Σε ασθενείς με HPD παρατηρήθηκε ενίσχυση των γονιδίων EGFR, CCND1 και KRAS, ενώ σε ασθενείς χωρίς HPD παρατηρήθηκε ενίσχυση των γονιδίων ERBB2 και CCND1.

Gene	HPD Mutated	Non-HPD Mutated	p-value
TP53	4 (50%)	7 (63.6%)	0.658
PI3K/PTEN/FAPI	2 (25%)	3 (27.3%)	1.000
RAS/EGFR	1 (12.5%)	2 (18.5%)	1.000
No mutation	1 (12.5%)	3 (27.3%)	0.603
Gene amplification	4 (50%)	2 (18.3%)	0.319
EGFR amplification	2 (25%)	0 (0%)	0.164
Categories	HPD Mutated	Non-HPD Mutated	p-value
Growth factors	4 (50%)	6 (54.5%)	1.000
DNA damage errors	5 (62.5%)	5 (62.5%)	0.650
Transcription factors Epigenetic	2 (25%)	3 (27.3%)	1.000
Ubiquitin Proteasome	0 (0%)	1 (9.1%)	1.000

Πίνακας 1: Γενετικές διαταραχές σε ασθενείς με HPD vs. ασθενείς χωρίς HPD.

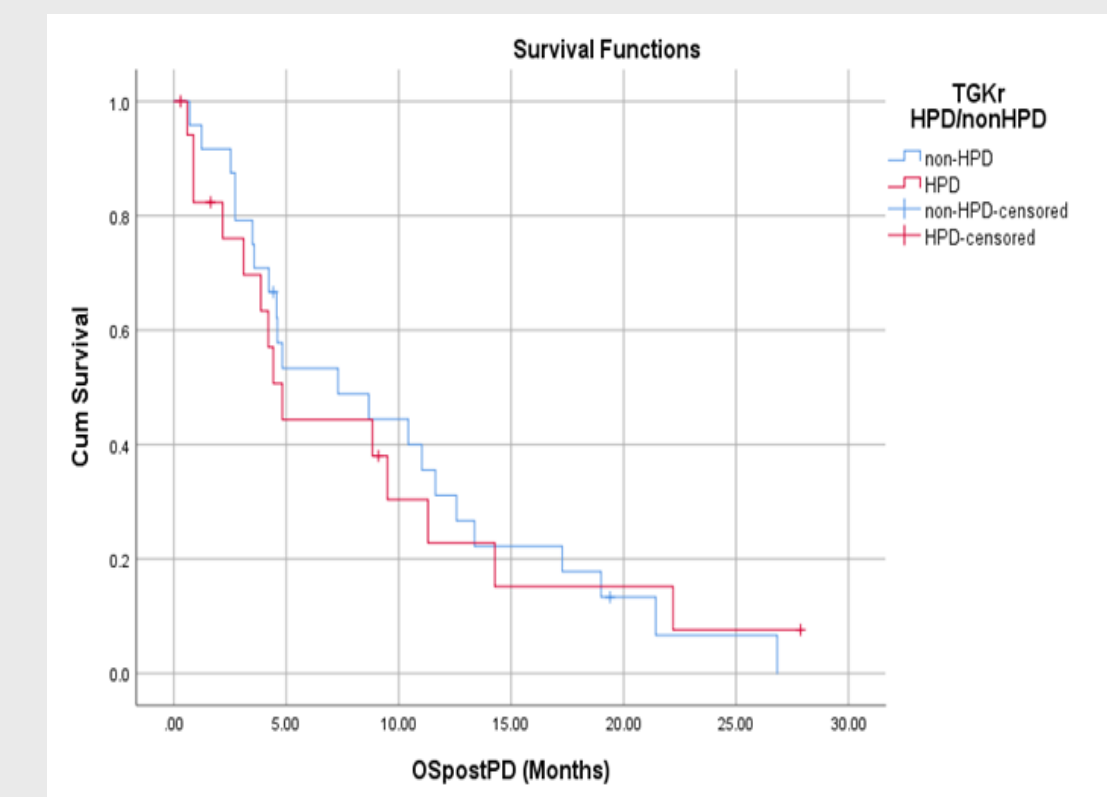


Figure 3 Συσχέτιση του τύπου της προόδου νόσου με την επιβίωσης μετά την πρόοδο νόσου

## Συζήτηση

- Στη δική μας κοόρτη, η συχνότητα της HPD ήταν 15.4%, ενώ σε μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με ΠΚΚΤ, η συχνότητα της HPD ήταν 29%.
- Για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία, η ομάδα μας βρήκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της HPD με χειρότερη επιβίωση .
- Δεν υπάρχει επικρατούσα άποψη για τον βέλτιστο ορισμό της HPD
- Σε μια ανάλυση των μεθοδολογιών των ορισμών της HPD, βρέθηκε διαφορετική συχνότητα της HPD ανάλογα με τον ορισμό.
- Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν βρεθεί περιορισμένες συσχετίσεις της HPD με κλινικές και παθολογοανατομικές παραμέτρους.
- Σε αντίθεση με προηγούμενες αναφορές, δε βρήκαμε ενίσχυση του γονιδίου MDM2 σε ασθενείς με HPD.

## Συμπεράσματα

- Από τη μελέτη μας προκύπτει ότι το 15.4% των ασθενών με μεταστατικό/υποτροπιάζοντα ΠΚΚΤ εμφάνισαν υπέρ-πρόοδο νόσου μετά από χορήγηση ανοσοθεραπείας, γεγονός που συσχετίστηκε με χειρότερη ελεύθερη εξέλιξης νόσου και ολική επιβίωση.
- Η ενίσχυση του γονιδίου EGFR ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με HPD.

## Βιβλιογραφία

1. Saada-Bouzid, E.; Defaucheux, C.; Karabajakian, A.; Coloma, V.P.; Servois, V.; Paoletti, X.; Even, C.; Fayette, J.; Guigay, J.; Loirat, D.; et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Ann. Oncol. **2017**, *28*, 1605–1611.
2. Kato, S.; Goodman, A.; Walavalkar, V.; Barkauskas, D.A.; Sharabi, A.; Kurzrock, R. Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. Clin. Cancer Res. **2017**, *23*, 4242–4250.