

ABSTRAKT

Úvod: Incidence skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) zaznamenává celosvětově setrvale vzrůstající trend, navzdory známým rizikovým faktorům a primární prevenci tohoto onemocnění. Vzhledem k absenci screeningových programů je sekundární prevence neúčinná, proto je oblastí klinického a vědeckého zájmu terciární prevence. V této souvislosti se jeví žádoucí nalezení nových prognostických faktorů, které by pomohly přispět ke zlepšení výsledků a naplnění cílů terciární prevence. Výzkum v oblasti imuno-onkologie a studium imunitních biomarkerů v nádorovém mikroprostředí (TME) nabízí v tomto ohledu nové perspektivy. Jejich využití pro odhad prognózy onemocnění je v éře personalizované medicíny perspektivou pro optimalizaci terapeutických postupů s cílem zlepšení celkových výsledků léčby s pozitivním dopadem na terciární prevenci onemocnění.

Pacienti a metody: Pro hodnocení prognostického potenciálu imunitních biomarkerů v TME u pacientů s HNSCC byla iniciována monocentrická prospektivní kohortová studie „ONKOL-01-Head and neck“ na Onkologické klinice FN Ostrava Poruba od června 2020. Do studie byli zařazováni dospělí pacienti ve věku 18 až 90 let s histologicky verifikovaným HNSCC v lokalitách: dutina ústní, nosní, orofarynx, larynx a hypofarynx; v klinickém stádiu nemoci I–IVb, indikovaní k radikální radioterapii nebo radiochemoterapii. Ze studie byli vyloučeni pacienti s jiným histologickým typem než HNSCC, ale také pacienti se vzdálenými metastázami, synchronními či duplicitními malignitami, recidivujícími nádory nebo pacienti po předchozí léčbě zářením či chemoterapií. Podmínkou zařazení byla dostupnost bioptických vzorků nádorové tkáně v parafinových blocích. Přítomnost imunitních biomarkerů byla hodnocena v nádorové tkáni imunohistochemickou analýzou. Primární cíl studie hodnotil vztah mezi expresí ligandu receptoru programované smrti 1 (PD-L1), tumor infiltruujících lymfocytů (TIL) a parametrem celkového přežití (OS). Sekundární cíle hodnotily parametry specifických nádorových přežití. Asociace mezi přítomností biomarkerů a mírou přežití byly hodnoceny pomocí hrubých a adjustovaných poměrů rizika (cHR, resp. aHR), získaných z Coxovy regrese proporcionálních rizik.

Výsledky: Z celkového počtu 55 zařazených pacientů do studie v období od 1. června 2020 do 9. srpna 2022, došlo v průběhu mediánu sledování 19,7 měsíců k 21 (38,2 %) úmrtím z jakékoli příčiny a k 15 (27,3 %) úmrtím v souvislosti s nádorovým onemocněním. Celkové přežití (OS) dosahovalo 61,8 % a nádorově specifické přežití (DSS) 72,7 %. Z výsledků byla prokázána statisticky signifikantní asociace mezi mírou přežití pacientů a $\geq 10\%$ rozdílem v expresi PD-L1 na imunitních a nádorových buňkách (vysoká exprese PD-L1_{IC}) jak v univariantní, tak v multivariantní analýze. Současně byla také potvrzena silná asociace mezi OS a kompozitním biomarkerem vysoké exprese PD-L1_{IC} spolu s vysokou infiltrací CD8⁺ TIL nad mediánem počtu elementů nebo zvýšenou denzitou TIL > 30 %, jak demonstrovaly aHR 0,08 (95% CI, 0,01 až 0,52), resp. 0,07 (95% CI, 0,01 až 0,46). Podobné výsledky byly prokázány i u dalších specifických nádorových přežití.

Závěr: Výsledky této studie prokázaly silný prognostický potenciál imunitních biomarkerů (vysoké PD-L1_{IC} ve spojení se zvýšenou denzitou TIL infiltrace) u pacientů s pokročilými HNSCC podstupujících definitivní léčbu radioterapií nebo radiochemoterapií. Metodika hodnocení biomarkerů a použitá definice vysoké exprese PD-L1_{IC} a zvýšené denzity TIL se jeví jako přesná a spolehlivá, a mohla by být proto zavedena do klinické praxe pro účely budoucích studií. Prognostický potenciál kombinace biomarkerů by mohl být využit pro stratifikaci pacientů do rizikových skupin dle prognózy přežití, což by umožnilo optimalizovat dispenzární protokoly a upravit léčebné postupy.

Registrace studie: Studie byla registrována na *Clinicaltrials.gov* – NCT05941676.

Grant: institucionální podpora Fakultní nemocnice Ostrava – RVO-FNOs/2021.