

[Abstract:0112][S-010]

Renal hücreli karsinomda prognostik ve prediktif yeni bir biyobelirteç: B7-H3

Faruk Recep Özalp¹, Kutsal Yörükoğlu², Eda Çalışkan Yıldırım¹, Mehmet Uzun¹, Hüseyin Salih Semiz¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Patoloji, İzmir

Amaç: Renal hücreli karsinom(RCC) immunojenik bir tümör olup yeni keşfedilen tedaviler sonrası özellikle son dekatta genel sağkalım süresinde çok önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Gelişmelere rağmen tümörün immün sistem kaçışı, immunoterapiye direnç gelişmesi klinisyenler için büyük sorun teşkil etmektedir. Bu durum immünoterapiye yanıtı predikte etmemize yarayacak bulgular aramaya itmektedir. B7-H3 yolağının kaçış mekanizmalarında biri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada B7-H3 ekspresyonunun, tedavi yanıtı ve sağkalım ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

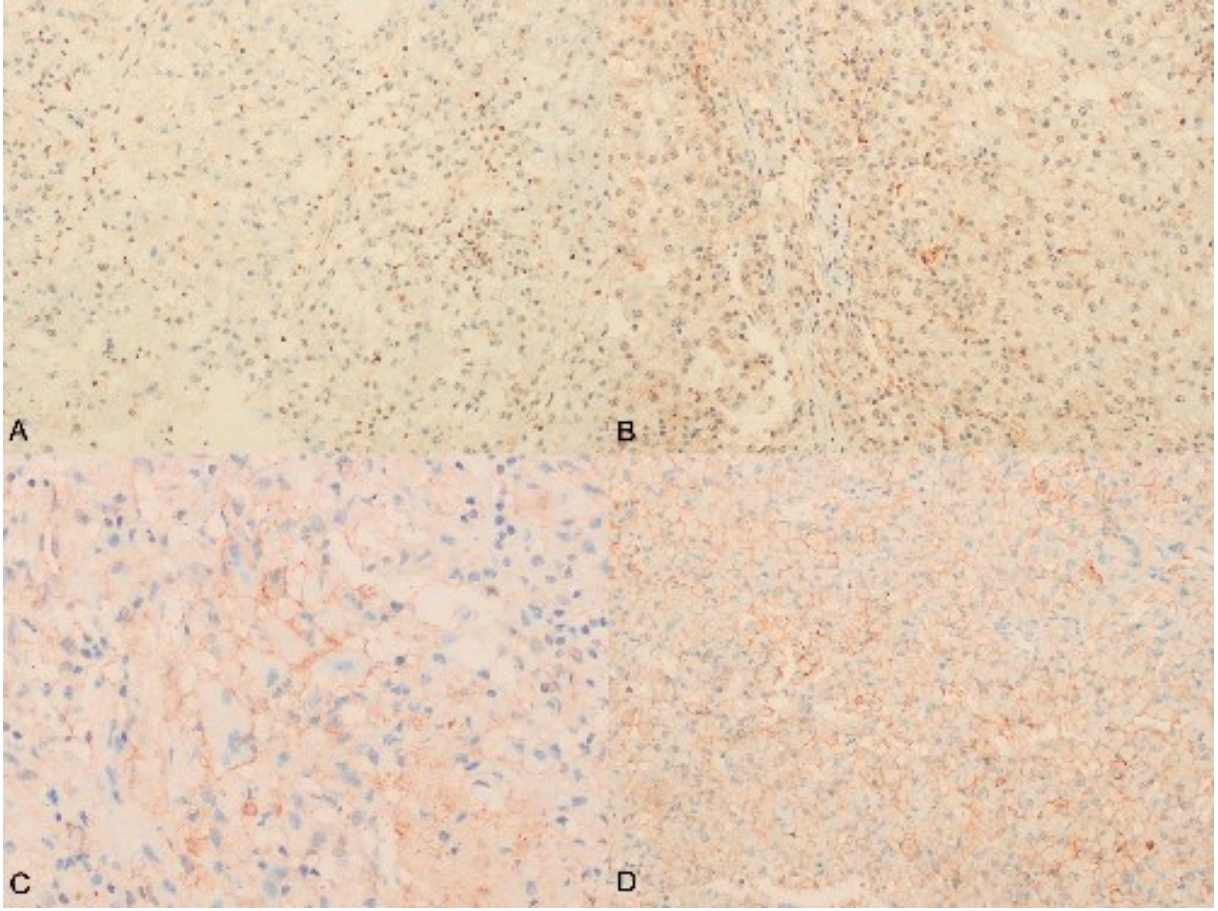
Gereç-Yöntem: Toplamda 24'ü kadın, 60'ı erkek olmak üzere 84 metastatik böbrek kanseri hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalıksız sağkalımları, 1-2. sıra tedaviler altında progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri, IMDC skorları incelendi.Ek olarak RCC'de B7-H3 ekspresyonunun immunohistokimyasal incelenmesi amaçlandı. Tümör hücrelerinin membran boyanması üzerinden analiz edildi ve skorlandı. %10'un üzerinde tam ve yoğun membran boyanması 3+ olarak değerlendirilirken, eksik veya zayıf membran boyanması 1+ veya 2+ olarak kaydedilmiş ve B7-H3 ekspresyon düzeyi ile diğer bulgular analiz edilmiştir.

Bulgular: Düşük ve yüksek B7-H3 ekprese edenler arasında tüm grupta PFS açısından istatistiksel bir farklılık yoktur.(p=0.461). Hastaların %40,5(n=34) 2. veya 3 seri tedavi olarak nivolumab almıştır. Nivolumab alan hastalar içinde immunoterapi yanıtlarının B7- H3 ekspresyon derecesine göre değişimi incelenlediğinde objektif yanıt oranının (CR+PR) düşük ekspresyonu olanlarda daha fazla olduğu görülmüştür(46.2% vs 25%,p=0.42). Nivolumab alan grupta PFS, düşük B7H3 eksprese edenler median 8 ay iken yüksek eksprese edenlerde 2 ay olarak tespit edildi(p=0.037).OS açısından bakıldığında da düşük ve yüksek ekspresyon grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmaktadır.(51 ay vs 17 ay, p=0.01)

Sonuç: Bulgularımız, B7-H3 ekspresyonunun artmasıyla nivolumab ile ilişkili progresyonsuz sağkalımın azaldığını göstermektedir. Dolayısıyla B7-H3 ekspresyonunun RCC'de immünoterapiye yanıtı öngörmek için potansiyel bir belirteç olabileceğini öneriyoruz. Ancak daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Güncel literatürü değerlendirdiğimizde B7-H3, RCC'de immunoterapi yanıtını predikte eden bir belirteç olabilirliğinin yanında, küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda olduğu gibi antiPDL1 tedavi ile kombinasyon rejimi olarak kullanılacak ICI ya da ADCC için potansiyel bir hedef olabilir.

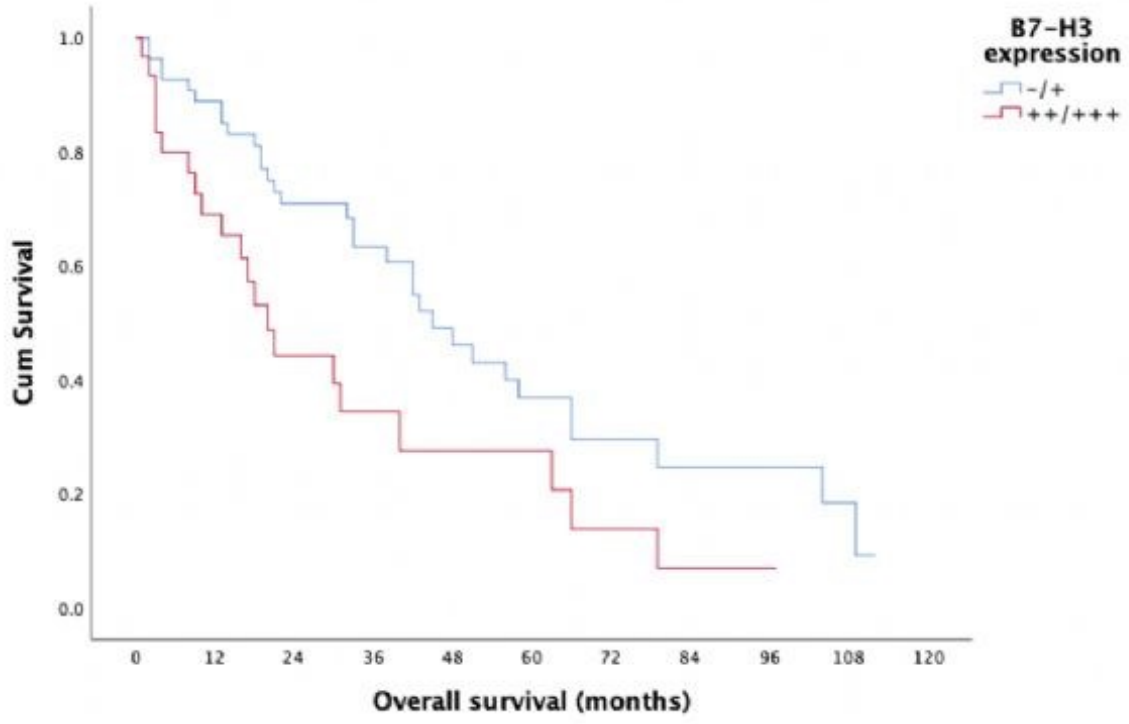
Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, İmmunoterapi, B7-H3

Şekil 1



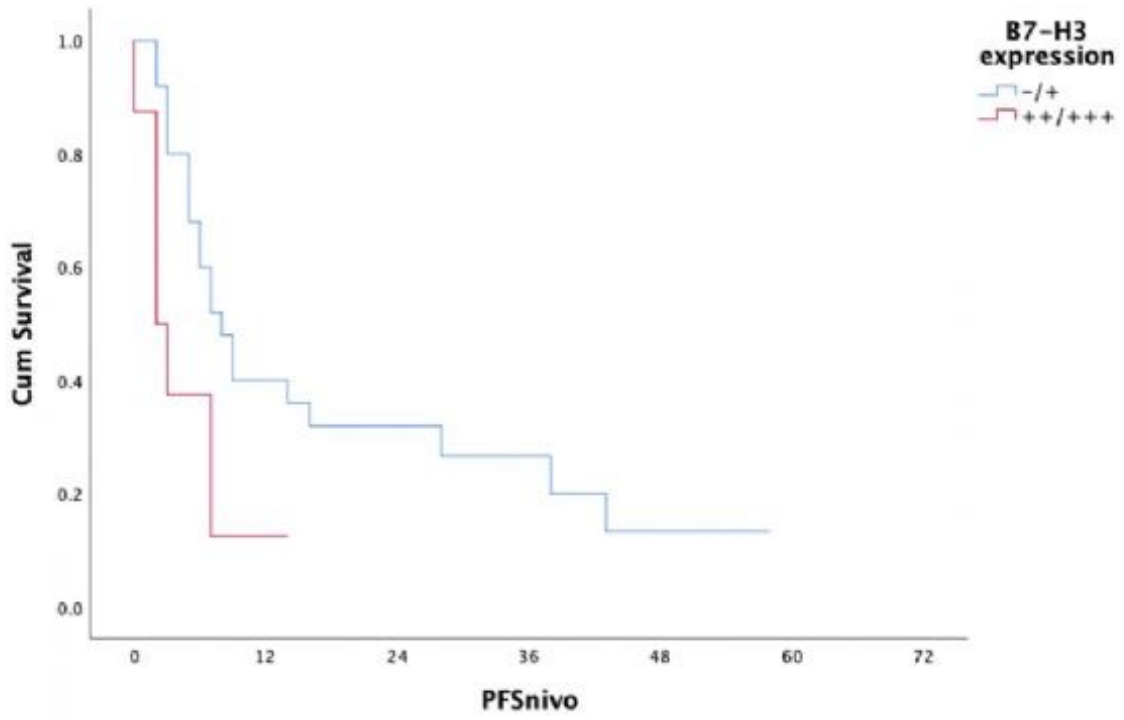
B7-H3 negatif boyanma (A); B7-H3 +1 boyanma (B); B7-H3 +2 boyanma (C); B7-H3 +3 boyanma

Şekil 2



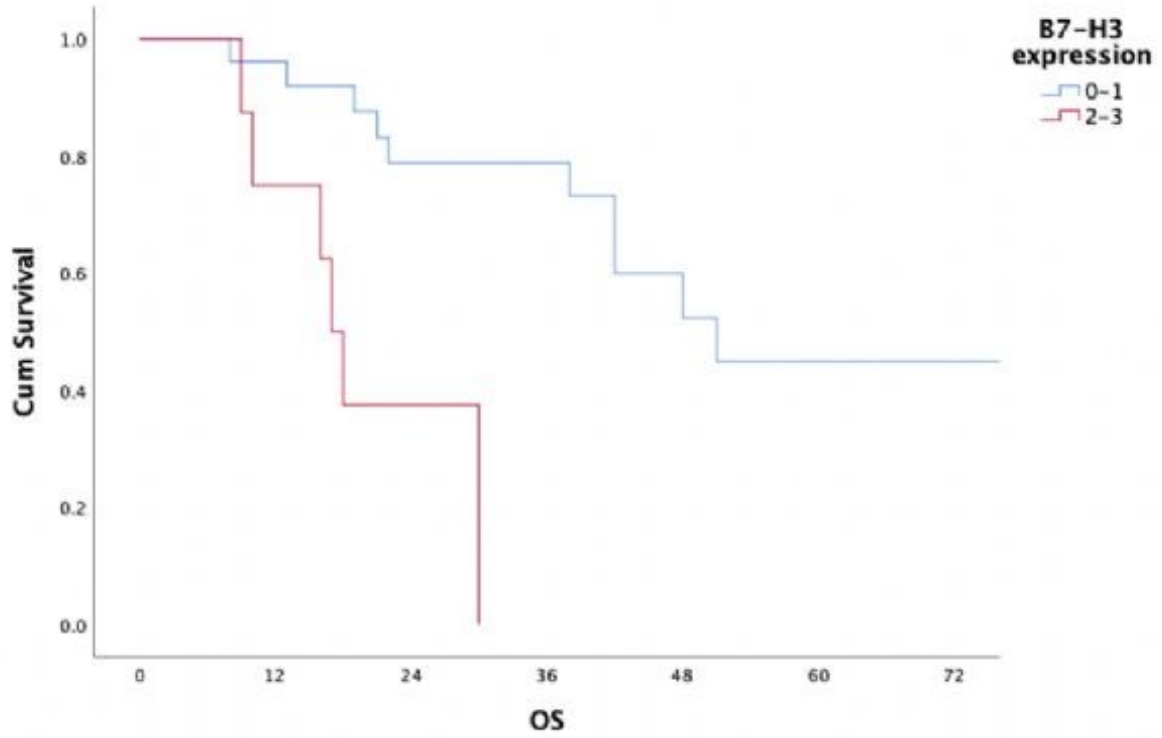
B7-H3 ekspresyonuna göre genel sağkalım

Şekil 3



Nivolumab alan hastalar için PFSnivo

Şekil 4



Nivolumab alan hastalar için OS

Tablo 1:Hasta Özellikleri

	Tüm popülasyon(n=84)	CD276 -/+ (n=54)	CD276 ++/+++ (n=30))
Yaş	64+10	65+10	63+9
Cinsiyet(n(%))			
Erkek	60(71.4)	38(70.4)	22(73.3)
Kadın	24(28.6)	16(29.6)	8(26.7)
Karnofsky(n(%))			
<70%	25(29.8)	17(31.5)	8(26.7)
>70%	59(70.2)	38(68.5)	22(73.3)
Histoloji(n(%))			
Clear cell	59(70.2)	41(75.9)	18(60)
Non-clear cell	25(29.8)	13(24.1)	12(40)
Nefrektomi(n(%))	56(66.7)	38(70.4)	18(60)
Evre(n(%))			
Evre I	3(3.6)	2(3.7)	1(3.3)
Evre II	10(11.9)	8(14.8)	2(6.7)
Evre III	22(26.2)	13(24.1)	9(30)
Evre IV	49(58.3)	31(57.4)	18(60)

IMDC(n(%))			
İyi	8(9.5)	7(13)	1(3.3)
Orta	49(58.3)	32(59.3)	17(56.7)
Kötü	27(32.1)	15(27.8)	12(40)
İlk sıra tedavi(n(%))			
Tedavi yok	5(6)	3(5.6)	2(6.7)
IFN	5(6)	4(7.4)	1(3.3)
Sunitinib	38(45.2)	26(48.1)	12(40)
Pazopanib	34(40.5)	21(38.9)	13(43.3)
Cabozantinib	2(2.4)	0(0)	2(6.7)
İmmunoterapi(%)			
İkinci sıra	34(40.5)	26(48.1)	8(26.7)
Üçüncü sıra	30(35)	23	7
	4 (4.7)	3	1

Tablo 2:Nivolumab alan grupta PFSnivo için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

	Tek değişkenli analiz HR(%95)	P değeri	Çok değişkenli analiz HR(%95)	P değeri
Yaş (<70 vs >70)	1.2(0.56-2.90)	0.55	1.35(0.51-3.60)	0.53
Cinsiyet(kadın vs erkek)	2.44(0.94-6.34)	0.06	0.71(0.20-2.52)	0.6
Denovo vs relaps	0.90(0.41-1.98)	0.8	0.92(.33-2.57)	0.88
IMDC risk grubu (İyi-orta vs kötü)	0.67(0.27-1.6)	0.39	0.34(0.09-1.22)	0.1
Nefrektomi(evett vs hayır)	0.67(0.30-1.48)	0.32	0.44(0.12-1.58)	0.21
Berrak vs berrak hücre dışı	1.85(0.79-4.33)	0.15	1.89(0.66-5.41)	0.23
B7-H3 ekspresyonu	2.40(0.97-5.93)	0.05	3.95(1.40-11.1)	0.009

Tablo 3:Nivolumab alan grupta OS için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

	Tek değişkenli analiz HR(%95 CI)	P değeri	Çok değişkenli analiz HR(%95 CI)	P değeri
Yaş (<70 vs >70)	1.14(0.36-3.57)	0.81	0.61(0.11-3.43)	0.58
Cinsiyet(kadın vs erkek)	0.40(0.12-1.27)	0.12	0.65(0.15-2.89)	0.58
Denovo vs relaps	1.55(0.50-4.83)	0.44	1.73(0.40-7.52)	0.46
IMDC risk grubu (İyi-orta vs kötü)	1.32(0.41-4.21)	0.63	0.46(0.09-2.22)	0.33

Nefrektomi(evet vs hayır)	0.49(0.18-1.33)	0.16	0.44(0.10-1.88)	0.27
Berrak vs berrak hücreli dışı	2.37(0.85-6.59)	0.09	3.27(0.84-12.7)	0.08
B7-H3 ekspresyonu(düşük vs yüksek)	6.48(1.90-22.07)	0.003	12.3(2.2-66.3)	0.003