

Abstract:338

SB-65

**MELANOM HASTALARINDA İMMÜN YAN ETKİLERİN
ÖNGÖRÜLMESİ: IL-7 RS16906115 POLİMORFİZMİ VE LENFOSİT
DİNAMİKLERİNİN ROLLERİ**

Fatma Pınar Açar¹, Caner Acar¹, Aslı Geçgel¹, Haydar Çağatay Yüksel¹, Oğuzcan
Özkan¹, Gökhan Şahin¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (İCİ'ler), malign melanomun tedavi paradigmasını değiştirmiştir; ancak, sıklıkla immün ilişkili advers olaylar (irAE'ler) ile ilişkilidir. Son yıllarda genetik faktörlerin, özellikle interlökin-7 (IL-7) geni varyasyonlarının, bu toksisitelerin gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmada, IL-7 genindeki rs16906115 polimorfizminin irAE gelişim riski ile ilişkisini değerlendirmek ve lenfosit stabilite indeksinin (LSI) irAE'leri öngörmedeki potansiyel rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada, anti-programlanmış hücre ölümü proteini-1 (anti-PD-1) ± sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) tedavisi alan 96 malign melanom hastası değerlendirildi. Hastaların rs16906115 polimorfizmi açısından genotiplemesi yapıldı ve irAE gelişim riskleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Ayrıca, başlangıç lenfosit sayısı ve LSI'nin irAE gelişimi ile ilişkisi incelendi.

Bulgular

Genotipleme analizinde rs16906115 için minör alel frekansı %8,3 olarak saptandı. Minör alel taşıyıcılarının referans alel taşıyanlara kıyasla tüm derecelerde irAE gelişme açısından anlamlı derecede daha yüksek risk taşıdığı belirlendi (düzeltilmiş odds oranı [OR] 3,93, %95 güven aralığı [GA] 1,13–13,64; p = 0,031). Alt grup analizlerinde endokrin, kutanöz olmayan, multiple, düşük dereceli ve erken başlangıçlı (<3 ay) irAE'lerde riskin belirgin olarak arttığı gözlemlendi. Başlangıç lenfosit sayısı ve LSI, genel olarak irAE gelişimi ile ilişkili bulunmazken, yüksek LSI düzeyinin erken (<3 ay) steroid gerektiren irAE gelişiminde anlamlı bir risk faktörü olduğu tespit edildi (düzeltilmiş OR 3,79, %95 GA 1,14–12,61; p = 0,030).

Sonuç

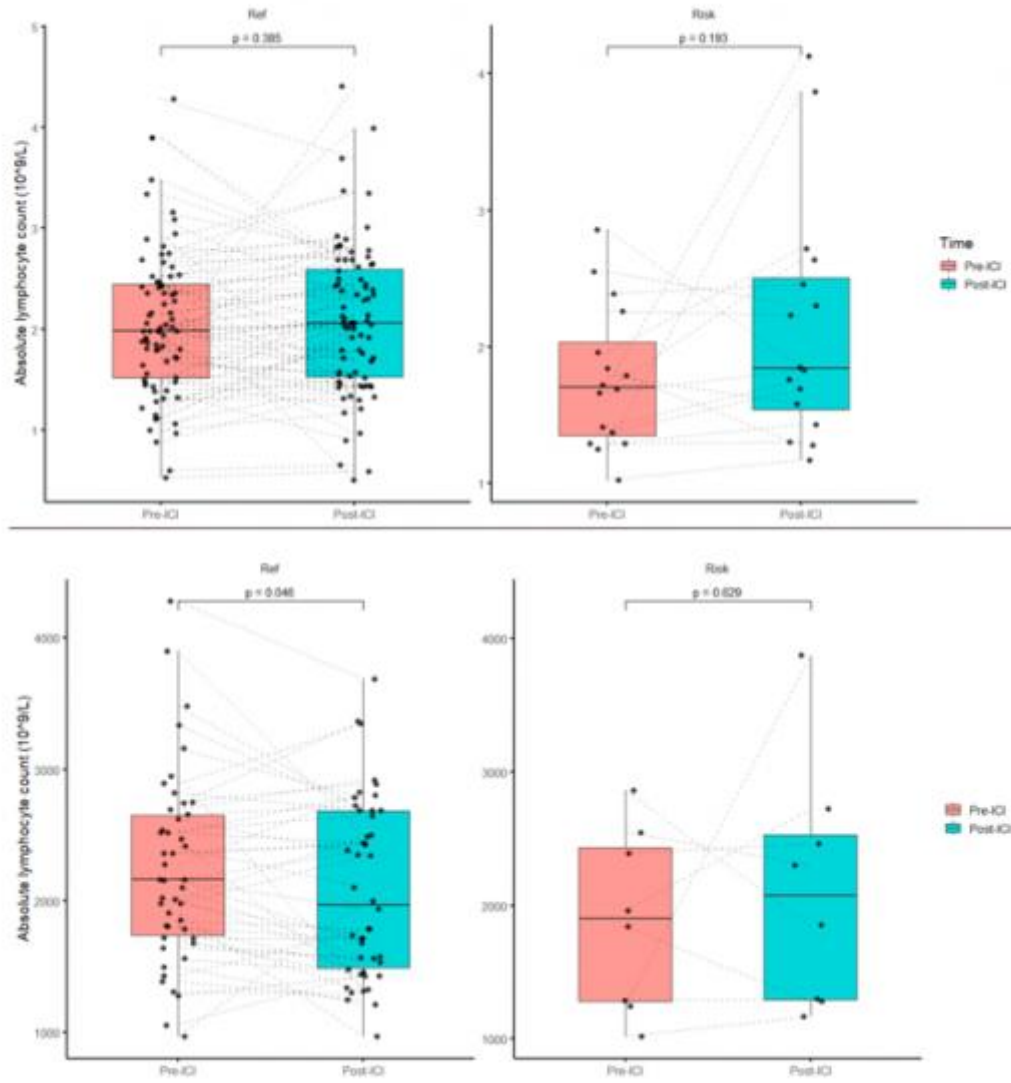
Bu çalışma, rs16906115 minör alel taşıyıcılığının irAE gelişim riskini artırabileceğini gösteren önceki Avrupa verilerini desteklemektedir. Ayrıca, LSI'nin erken dönemde steroid gerektiren irAE'leri öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olabileceği belirlenmiştir. Bulguların doğrulanması ve IL-7 rs16906115 testinin klinik kullanımdaki potansiyel rolünün netleştirilmesi için farklı popülasyonlarda prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça:

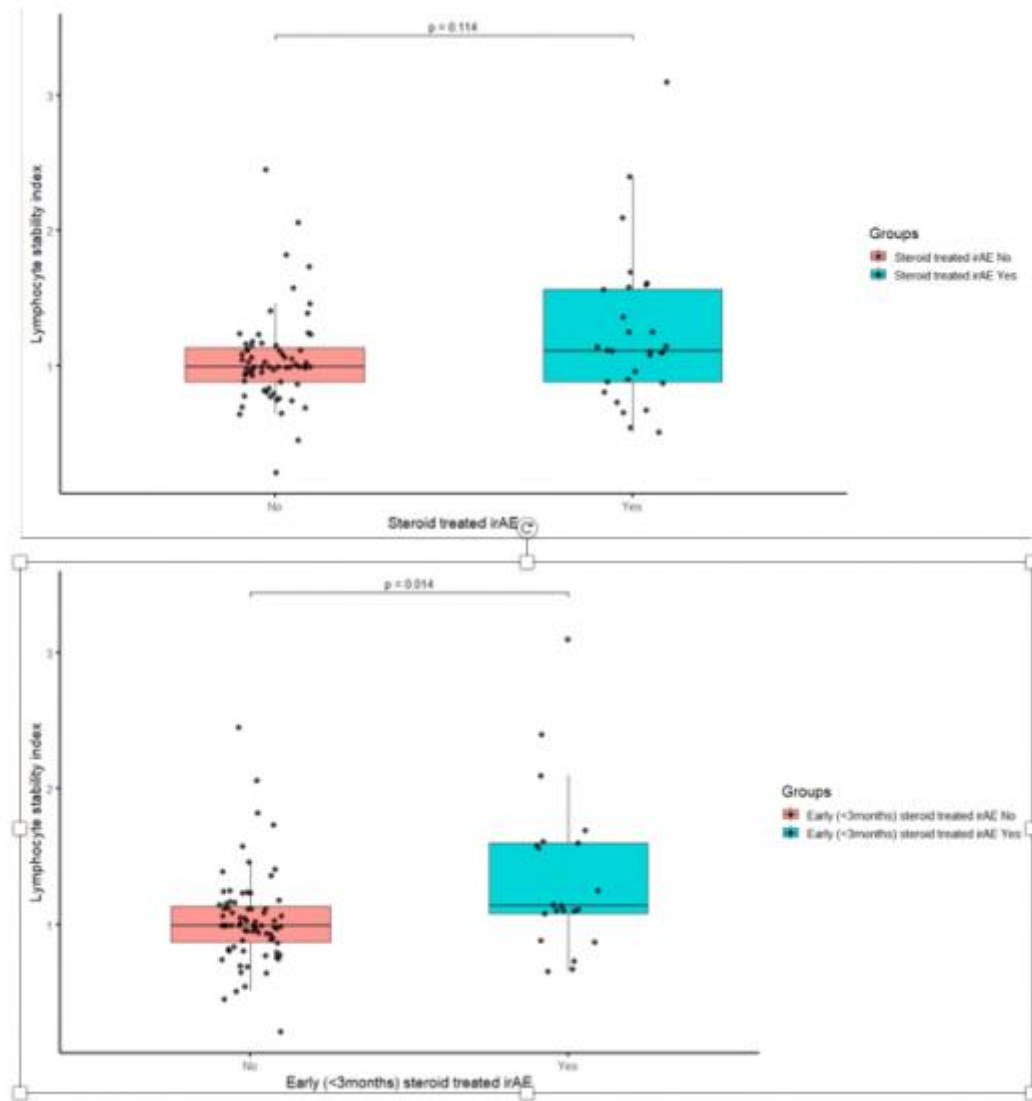
1. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al (2018) Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1480–1492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30700-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9)
2. Groha S, Alaiwi SA, Xu W, et al (2022) Germline variants associated with toxicity to immune checkpoint blockade. *Nat Med* 28:2584–2591. <https://doi.org/10.1038/S41591-022-02094-6>
3. Taylor CA, Watson RA, Tong O, et al (2022) IL7 genetic variation and toxicity to immune checkpoint blockade in patients with melanoma. *Nat Med* 28:2592–2600. <https://doi.org/10.1038/S41591-022-02095-5>
4. Mazzucchelli R, Durum SK (2007) Interleukin-7 receptor expression: intelligent design. *Nature Reviews Immunology* 2007 7:2 7:144–154. <https://doi.org/10.1038/nri2023>
5. Miyamoto H, Kondo Y, Itobayashi E, et al (2024) Evaluation of the associations of interleukin-7 genetic variants with toxicity and efficacy of immune checkpoint inhibitors: A replication study of a Japanese population, based on the findings of a European genome-wide association study. *Hepatology* 78:54. <https://doi.org/10.1111/HEPR.14092>

Anahtar Kelimeler: İmmün kontrol noktası inhibitörleri, Genetik polimorfizm, Malign melanom

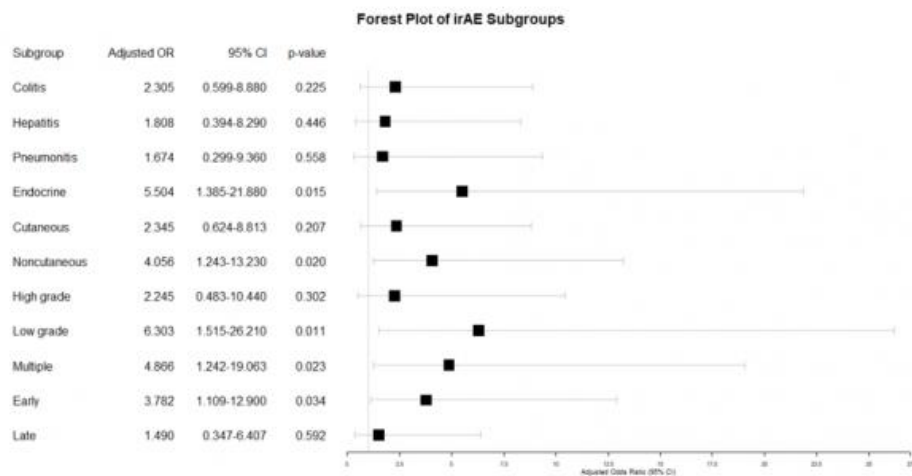
Resim Açıklaması: Lenfosit sayısı



Resim Açıklaması: Lenfosit Stabilite indeksi



Resim Açıklaması: irAE subgrup analizi



Tablolar

Tablo1: Demografik ve klinik özellikler

rs16906115		CC (n=80)	CT (n= 16)	Toplam (n=96)	p
Yaş	Medyan	54.0 (44.8 - 63.0)	53.5 (45.8 - 67.0)	54.0 (45.0-63.2)	0.764
Cinsiyet	Erkek	50 (62.5)	11 (68.8)	61 (63.5)	0.850
	Kadın		5 (31.2)	35 (36.5)	
Histolojik tip	Yüzeyel	22 (27.5)	1 (6.2)	23 (24.0)	0.249
	Nodüler	13 (16.2)	5 (31.2)	18 (18.8)	
	Akral	6 (7.5)	1 (6.2)	7 (7.3)	
	Belirtilmemiş	35 (43.8)	9 (56.2)	44 (45.8)	
	Uveal	4 (5.0)	0 (0.0)	4 (4.2)	
Braf mutasyonu	Yok	57 (71.2)	6 (37.5)	63 (65.6)	0.021
	Var	23 (28.8)	10 (62.5)	33 (34.4)	
ICI tipi	Anti PD-1	46 (57.5)	8 (50.0)	54 (56.2)	0.783
	Nivo-ipi	34 (42.5)	8 (50.0)	42 (43.8)	
ICI tedavi şekli	Adjuvan	29 (36.2)	5 (31.2)	34 (35.4)	0.924
	Metastatik	51 (63.8)	11 (68.8)	62 (64.6)	
Lenfosit sayısı	Ortanca	1980 (1500 - 2470)	1705 (1350 - 2035)	1910 (1470-2430)	0.119