

LK Hannes Vihinen

Antibioottihoidon vaikutus immunologisen syöpälääkehoidon tuloksiin levinneessä melanoomassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ kevätlukukausi 2022

LK Hannes Vihinen

Antibioottihoidon vaikutus immunologisen syöpälääkehoidon tuloksiin levinneessä melanoomassa

Tyks syöpätautien yksikkö

Kevätlukukausi 2022

Vastuuhenkilö: LT, Syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri Kalle Mattila

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Vihinen, Hannes: Antibiootihoidon vaikutus immunologisen syöpälääkehoidon tuloksiin levinneessä melanoomassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 11 s., 2 liites.

Syöpätaudit

Maaliskuu 2022

Immunologisia syöpälääkkeitä (immuuniaktivaation vapauttajia) käytetään levinneen melanooman hoidossa täsmälääkkeiden ja solunsalpaajien lisäksi. Immuuniaktivaation vapauttajat aktivoivat elimistön immuunijärjestelmän solut hyökkäämään ja tuhoamaan syöpäsoluja. Suoliston bakteerifloora (mikrobiomi) vaikuttaa immuunijärjestelmän toimintaan. Antibioottihoito häiritsee suoliston mikrobiomin tasapainoa ja saattaa siten heikentää immuuniaktivaation vapauttajien vastetta ja syöpäpotilaiden ennustetta. Aiemmissa tutkimuksissa on todettu, immuuniaktivaation vapauttajien vaste oli parempi niillä potilailla, joilla suoliston mikrobiomin diversiteetti oli runsas.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää, heikentääkö antibioottihoito immuuniaktivaation vapauttajia (PD-1/L1-vasta-aineita) saaneiden levinnyttä melanoomaa sairastavien potilaiden hoidon vastetta ja potilaiden ennustetta. Lisäksi tutkittiin, onko antibioottihoito itsenäinen hoitotulosta heikentävä riskitekijä.

Tutkimusaineisto koostui 228 melanoomapotilaasta, jotka olivat saaneet PD-1/L1-vasta-aineita TYKS:ssä, HUS:ssa TAYS:ssa, KYS:ssä ja Vaasan Keskussairaalassa vuosina 2014 – 2020. Aineisto kerättiin retrospektiivisesti sairaaloiden potilastietojärjestelmistä ja kanta-arkistosta. Potilaista kerättiin kliiniset piirteet, immunologinen lääkehoito, hoitovaste ja antibioottien sekä kortikosteroidien käyttö. Tutkimuksessa analysoitiin tilastollisin menetelmin, onko antibioottihoito yhteydessä huonompaan hoitovasteeseen ja elinaikaan. Tilastollisia analyyseja varten antibioottihoitoryhmäksi määriteltiin ne potilaat, jotka olivat saaneet antibioottihoitoa PD-1/L1-vasta-ainehoidon aloittamisen yhteydessä (3 kk ennen ensimmäistä PD-1/L1-hoitoa – 1 kk ensimmäisen hoidon jälkeen).

Tässä tutkimuksessa havaittiin, että antibioottihoitoa saaneilla melanoomapotilailla oli tilastollisesti merkitsevästi huonommat hoitovasteet (antibioottiryhmässä hoitovasteita 39% vs ei-antibioottiryhmässä 56%,  $p=0.027$ ) ja lyhyempi elinaika (antibioottiryhmässä elinajan mediaani 19.2 kk (95 %:n luottamusväli 12.0–26.4 kk) vs ei-antibioottiryhmässä 35.2 kk (22.7–47.7 kk),  $p=0.039$ ). Melanoomapotilailla havaittiin, että antibioottihoito ei ollut itsenäinen taudin etenemisvapaata elossaoloaikaa ja kokonaiselinaikaa heikentävä riskitekijä, kun monimuuttuja-analyyseissä huomioitiin myös muut tunnetut riskitekijät (mm. veren LDH-pitoisuus, melanooman BRAF-mutaatio, taudin levinneisyysaste (M-luokka) ja potilaan suorituskykyluokka).

Yhteenvedon voidaan todeta, että immuunijärjestelmän toiminnan säätely on monimutkaista ja immuuniaktivaation vapauttajien vasteeseen vaikuttavat monet potilaan ja syöpäkasvaimen ominaisuudet. Tämän tutkimuksen perusteella antibiootteja saaneet potilaat hyötyivät vähemmän PD-1/L1-vasta-ainehoidoista etenkin silloin, kun immuuniaktivaation vapauttajia oli käytetty myöhemmässä hoitolinjassa, mutta tulosten perusteella ei voitu osoittaa, että antibioottihoito olisi melanoomapotilailla itsenäinen hoidon tuloksia heikentävä riskitekijä.

Avainsanat: Melanooma, immunologinen syöpälääke, antibiootti

# SISÄLLYSLUETTELO

JOHDANTO	1
1.1 Melanooman ilmaantuvuus ja kuolleisuus Suomessa	1
1.2 Immuniaktivaation vapauttajat edenneen melanooman hoidossa	1
1.3 Täsmälääkkeet edenneen melanooman hoidossa	2
1.4 Suoliston mikrobiomi ja immuniaktivaation vapauttajat	2
1.5 Antibioottihoidon vaikutus immuniaktivaation vapauttajien vasteeseen	2
2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	3
2.1 Tutkimusaineisto	3
2.2 Tilastolliset analyysit	3
3. TUTKIMUKSEN TULOKSET	4
3.1 Tutkimuspotilaiden kliiniset tiedot	4
3.2 PD-1-vasta-ainehoidon tulokset	4
3.3 Hoitotulokset eroteltuna hoitolinjan mukaan	5
3.4 PD-1-vasta-ainehoidon vaste	5
3.5 PD-1-vasta-ainehoidon tulokset antibioottihoidon käytön mukaan eroteltuna	6
3.6. Monimuuttujamallin tulokset	8
4. POHDINTA	8
5. JOHTOPÄÄTÖKSET	9
VIITTEET	10
LIITTEET	12

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Melanooman ilmaantuvuus ja kuolleisuus Suomessa

Suomessa todettiin yhteensä 35443 uutta syöpää vuonna 2019. Ihomelanoomia diagnosoitiin Suomessa yhteensä 1808 tapausta (naisilla 869, miehillä 939). Ihomelanooma potilaiden suhteellinen elossaololuku ikävakioituna 1 vuoden kohdalla oli 97,67 (naisilla 97,93 ja miehillä 97,45) ja 5 vuoden kohdalla diagnoosista 92,82 (naisilla 93,75 ja miehillä 91,93). (Pitkäniemi J, Malila N, Tanskanen T, Degerlund H, Heikkinen S, Seppä K., 2021)

## 1.2 Immuuniaktivaation vapauttajat edenneen melanooman hoidossa

Immuno-onkologiset lääkkeet (immuuniaktivaation vapauttajat, immune checkpoint inhibitors = ICI) kuten ipilimumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat levinneen melanooman rutiinihoitoa ja ovat parantaneet potilaiden pitkäaikaista ennustetta (Schadendorf *et al.*, 2018).

Immuunijärjestelmän väistäminen on yksi syövän kasvamisen edellytys. Erityisesti T-lymfosyytit tunnistavat ja hävittävät syöpäsoluja. Syöpäsolut pyrkivät estämään immuunipuolustuksen toimintaa mm. muuttamalla vaikeammin tunnistettaviksi ja ilmentämällä pinnallaan puolustussoluja vaimentavia molekyylejä (mm. PD-1-ligandia).

Immunologiset tarkastuspisteet ovat solun pintaproteiineja ja näitä on lukuisia erilaisia. Immunologiset tarkastuspisteiden tarkoituksena on myös ehkäistä autoimmuunitulehduksia. Ne ohjaavat immuunireaktion aloitusta, kestoja ja laajuutta. Kliinisesti merkittävimpiä ovat sytotoksinen T-lymfosyytti antigeeni-4 (CTLA-4) ja ohjelmoitu solukuolemareseptori-1 (PD-1), joihin myös immunologiset lääkkeet vaikuttavat. CTLA-4 on T-solun pinnalla esiintyvä pintaproteiini, joka sitoutuessaan syöpäsolun pinnalla esiintyvään B7-pintaproteiiniin, aiheuttaa T-lymfosyytin inaktivaation siten, että T-solu ei tuhoa syöpäsolua. Ipilimumabi on CTLA-4-vasta-aine, joka estää CTLA-4- ja B7-pintaproteiinien interaktion, mikä johtaa T-solujen aktivaatioon ja immuunireaktioon syöpäsoluja vastaan. PD-1-pintaproteiini esiintyy aktivoituneiden T-solujen pinnalla. PD-1-pintaproteiinin interaktio syöpäsolun pinnalla esiintyvään PD-L1-pintaproteiinin kanssa aiheuttaa T-solun toiminnan heikentymisen. Nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat PD-1-vasta-aineita, jotka liittyessään T-solun PD-1-pintaproteiiniin aiheuttavat T-solun aktivaation syöpäsolua vastaan. (Carlino, Larkin and Long, 2021)

Ipilimumabi oli ensimmäinen immunologinen lääke, joka paransi kokonaiselinajan ennustetta edennyttä melanoomaa sairastavilla potilailla placeboon verrattaessa. Pembrolitsumabi ja nivolumabi tulivat myöhemmin markkinoille. Molemmilla lääkkeillä todettiin olevan parempi vaikutus kokonaiselinajan ennusteeseen kuin pelkällä ipilimumabilla, jolla hoidettaessa viiden vuoden elossaoloennuste oli 26 %:a potilaista. Pelkällä pembrolitsumabilla hoidettaessa sama luku oli 43 % ja nivolumabilla vastaavasti 44 %. (Carlino, Larkin and Long, 2021)

Uudet immunologiset lääkkeet ovat tehokkaita lääkkeitä, mutta immuuniaktivaation vapauttaminen aiheuttaa myös haittavaikutuksia. Haittavaikutukset eroavat solunsalpaajahoitojen tyypillisistä haittavaikutuksista. Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamat haittavaikutukset ovat tulehduksia, jotka jäljittelevät autoimmuunitulehduksia. Tulehdukset voivat kohdistua mihin elimeen tahansa. Haittavaikutukset vaihtelevat vakavuudeltaan lievistä vakavaan tai jopa kuolemaan johtaviin tulehduksiin. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ihon oireet (ihottuma, kutina), suolisto-oireet (ripuli, pahoinvointi), endokriiniset haitat (kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta) ja maksa-arvojen nousu. Harvinaisempia haittoja ovat keskushermoston ja ääreishermoston haitat, sydänhaitat (sydänlihaksen tulehdus), hematologiset haittavaikutukset, tyypin 1 diabeteksen puhkeaminen, aivolisäkkeen tulehdus, munuaistulehdus, silmätulehdus, hypokortisolismi, Steven-Johnsonin oireyhtymä, myastenia gravis, Guillain-Barren oireyhtymä ja epidermaalinen nekrolyysi. (Carlino, Larkin and Long, 2021; Hernberg *et al.*, no date)

### 1.3 Täsmälääkkeet edenneen melanooman hoidossa

Täsmälääkkeillä tarkoitetaan kasvaimelle ominaiseen geenimuunnokseen kohdennettuja lääkkeitä, joita ovat melanoomassa BRAF- ja MEK-estäjät.

Noin 50 % melanoomista on BRAF-syöpägeenin mutaatio. BRAF-mutaation määrittäminen on tärkeää, koska mutaation omaaville potilaille on mahdollista käyttää uusia täsmälääkkeitä, joita ovat BRAF-inhibiittorit (vemurafenibi, dabrafenibi ja enkorafenibi) ja MEK-inhibiittorit (kobimetinibi, trametinibi ja binimetinibi). Yksinään BRAF-inhibiittorin kanssa etenemisvapaa-aika kasvoi 7–9 kuukautta ja yhdistelmähoito BRAF-estäjän ja MEK-estäjän kanssa etenemisvapaa-aika kasvoi 11–14.9 kuukauteen. (Larkin *et al.*, 2014; Robert *et al.*, 2015; Dummer *et al.*, 2018; Schadendorf *et al.*, 2018). Paremmen tehon takia lääkkeitä pyritään käyttämään yhdistelmähoitona.

BRAF- ja MEK-estäjän yhdistelmähoito on hyvin siedetty. Yleisiä haittavaikutuksia on vatsaoireet kuten pahoinvointi, ripuli ja oksentaminen. Lisäksi muita haittavaikutuksia ovat väsymys, herkistyminen auringonvalolle, nivelkiput, maksa-arvojen ja munuaisarvojen nousu, lämpöily, päänsärky, perifeerinen turvotus, ihoreaktiot, hyperkeratoosi ja ihottuma. Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat retinopatia, sydämen vasemman kammion vajaatoiminta ja QT-ajan pidentyminen. (Schadendorf *et al.*, 2018)

### 1.4 Suoliston mikrobiomi ja immuuniaktivaation vapauttajat

Viime vuosina on tehty paljon tutkimusta suoliston mikrobiomin ja yleisen terveyden välisestä yhteydestä. Suoliston bakteeriflooralla (mikrobiomi) näyttäisi olevan yhteys potilaan immuunivasteeseen ja suolistobakteerien epätasapainolla on havaittu yhteyttä tulehduksellisiin ja maligneihin sairauksiin suolistossa. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että suoliston mikrobiomilla on vaikutusta immuuniaktivaation vapauttajien vasteeseen. Suoliston mikrobiomin korkea diversiteetti pidensi etenemisvapaata elinaikaa melanoomaa sairastavilla potilailla verrattaessa potilaisiin, joiden mikrobiomi oli yksipuolinen. (Gopalakrishnan *et al.*, 2018) Joidenkin tiettyjen suolistobakteerien on osoitettu liittyvän parempaan vasteeseen PD-1 vasta-aineita saaneilla potilailla. Näitä bakteereja olivat *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens*, *Enterococcus faecium*. (Matson *et al.*, 2018)

### 1.5 Antibioottihoidon vaikutus immuuniaktivaation vapauttajien vasteeseen

On esitetty, että antibioottien käyttö heikentää immunologisia lääkkeitä saavien potilaiden ennustetta. Tutkimuksessa, jossa oli mukana melanoomaa, ei-pienisoluista keuhkosityöpää ja muita syöpiä sairastavia potilaita todettiin, että antibioottihoitoa 30 päivän sisällä ennen immunologisen lääkehoidon aloitusta saaneiden potilaiden elossaoloaika oli lyhyempi kuin niiden, jotka eivät tarvinneet antibioottihoitoa. Jos antibiootteja annettiin samanaikaisesti immunologisen hoidon aikana, vaikutusta elinaikaan ei havaittu. (Pinato *et al.*, 2019)

Toisessa tutkimuksessa tutkittiin edennyttä munuaissyöpää ja ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita. Tässä tutkimuksessa vertailtiin potilaita, jotka olivat saaneet antibiootteja 30 päivää ennen immunologisen hoidon aloitusta potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet antibioottihoitoa ollenkaan. Potilaita oli yhteensä 360, joista 64 sai antibiootteja. Tutkimuksessa todettiin, että ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet antibioottia, elinaika ja aika taudin etenemiseen olivat selvästi huonompia kuin ei antibiootteja saaneiden potilaiden ryhmässä. Hoidon vasteeseen antibiootilla ei ollut vaikutusta. Munuaissyöpäpotilailla elinaika ja aika taudin etenemiseen olivat myös vastaavasti lyhyempiä antibioottia saaneiden potilaiden ryhmässä, kuin ei antibioottia saaneiden potilaiden ryhmässä. (Derosa *et al.*, 2018)

Vuonna 2019 julkaistiin meta-analyysi, jossa analysoitiin antibioottihoidon vaikutusta immunologista hoitoa saaneiden munuaissyöpä-, ei-pienisoluinen keuhkosityöpä- ja melanooma

potilaiden ennusteeseen. Analyysissä oli mukana 12 eri tutkimusta. Analyysin perusteella 11 tutkimuksessa todettiin antibiooteilla olleen negatiivista vaikutusta potilaiden ennusteeseen. (A. Elkrief *et al.*, 2019)

## 2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET JA MENETELMÄT

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko antibioottihoito yhteydessä PD-1/L1-vasta-aineita saaneiden levinnyttä melanoomaa sairastavien potilaiden hoitovasteisiin, taudin etenemiseen (PFS), tai kokonaiselinaikaan (OS). Lisäksi tavoitteena oli selvittää, onko antibioottihoito itsenäinen hoitotulokseen vaikuttava riskitekijä, vai selittyykö antibiootihoidon ja syövän hoitotuloksen yhteys jollain muulla riskitekijällä.

### 2.1 Tutkimusaineisto

Tutkimuksessa tarkasteltiin melanoomapotilaita, joita oli hoidettu immunologisilla lääkkeillä Turun, Helsingin, Tampereen ja Kuopion yliopistollisissa keskussairaaloissa sekä Vaasan keskussairaalassa aikavälillä 1.1.2014-31.12.2019. Potilaista, syövästä ja potilaiden saamista syöpälääkkeistä, antibiootihoidoista ja kortikosteroidihoidoista kerättiin saatavissa olevat tiedot sairaaloiden potilastietojärjestelmistä sekä kanta-arkistosta.

Kerättävät tiedot sisälsivät tunnetut melanoomaan liittyvät ennusteeseen vaikuttavat tekijät: melanooman sijainti, melanooman histologinen luokittelu, vartijaimusolmukestatus, TNM-luokitus (AJCC 8 –luokituksen mukaisesti) ja levinneisyys. Potilaista kerättäviä tietoja olivat demografiset piirteet: sukupuoli, ikä, diagnosointitiheys, tupakointitilasta, toimintakykyä kuvaava ECOG-suorituskykyluokka ja liitännäissairaudet.

Sairauskertomuksesta ja kanta-arkistosta kerättiin potilaan saaman lääkehoidon tarkemmat tiedot: immunologisten lääkkeiden, täsmälääkkeiden ja sytostaattien aloituksen ja lopetuksen päivämäärät, hoitoannokset, hoitosyklien lukumäärä ja hoidon haitat. Tieto syöpälääkehoidon vasteesta, taudin etenemisestä ja elinajasta sekä kuoleman syystä kerättiin. Immunologisten lääkkeiden haittojen hoidossa käytetään kortikosteroidihoitoja. Myös kortikosteroidin käyttöä koskevista tiedoista kerättiin lääkeannos, kuurin kesto, mihin kuuri oli määrätty sekä tieto immunologisen lääkehoidon jatkumisesta tai päättymisestä.

Antibiootihoidosta tarkemmin haettiin tiedot sairauskertomuksesta sekä kanta-arkistosta ajalta 1 vuosi ennen PD-1/L1-hoidon aloitusta sekä PD-1/L1-hoidon ajalta.

### 2.2 Tilastolliset analyysit

Tilastollisia analyysyjä varten potilaat jaettiin antibiootihoidon mukaan kahteen ryhmään. Toinen vertailuryhmä oli saanut antibioottia välillä 3 kk ennen immunologisen lääkehoidon aloitusta – 1 kk immunologisen lääkehoidon aloituksen jälkeen. Toinen ryhmä ei ollut saanut antibioottia immunologisen lääkehoidon aikana eikä 3kk ennen immunologisen lääkehoidon aloitusta.

Jatkuva-asteikollisista muuttujista on raportissa ilmoitettu mediaani ja vaihteluväli (suluissa). Luokka-asteikollisista muuttujista on raportissa ilmoitettu lukumäärä ja prosenttiosuus (suluissa). Elinaika (overall survival, OS) laskettiin kuoleman tai viimeisen seurantakäynnin päivämäärän ja ensimmäisen PD-1/L1-vasta-aineen antopäivän erotuksena. Taudin etenemisvapaa aika (progression-free survival, PFS) laskettiin taudin etenemisen tai viimeisen seurantakäynnin päivämäärän ja ensimmäisen PD-1/L1-vasta-aineen antopäivän erotuksena. Taudin etenemisvapaata elinaikaa ja potilaiden kokonaiselinaikaa kuvattiin Kaplan-Meier-käyrien avulla. Kaplan-Meier-analyysin mukaiset arviot taudin etenemisvapaasta ajasta ja kokonaiselinajasta esitetään 95 % luottamusvälin kanssa (suluissa) ja eri ryhmien välistä tilastollista eroa tutkittiin log-rank-testin

avulla. Pearsonin kaksisuuntaista Khin-neliö testiä käytettiin, kun arvioitiin luokka-asteikollisten muuttujien tilastollisia eroja ja jatkuva-asteikollisten muuttujien kohdalla käytettiin ANOVA-testiä. Coxin regressioanalyysiä käytettiin monimuuttuja-analyysinä, kun selvitettiin, kuinka tunnetut riskitekijät (ikä, melanooman histologinen tyyppi, sukupuoli, ECOG suorituskykyluokka, M-luokka, LDH, CPR, BRAF-mutaatio, hoitolinja, antibioottihoito ja kortikosteroidihoito) vaikuttavat taudin etenemiseen tai kuolemaan.

### 3 TULOKSET

#### 3.1 Tutkimuspotilaiden kliiniset tiedot

PD-1/L1-vasta-aineita oli saanut tutkimuksen aikana yhteensä 239 potilasta. Tilastolisiin analyyseihin otettiin mukaan yhteensä 228 potilasta, joilla oli levinnyt ihomelanooma tai tuntematon primaarimelanooma. 11 potilasta jätettiin pois tutkimuksesta levinneen limakalvo- ja silmämelanooman vuoksi. Taulukossa 1. on esitetty potilaista kerätyt kliiniset tiedot.

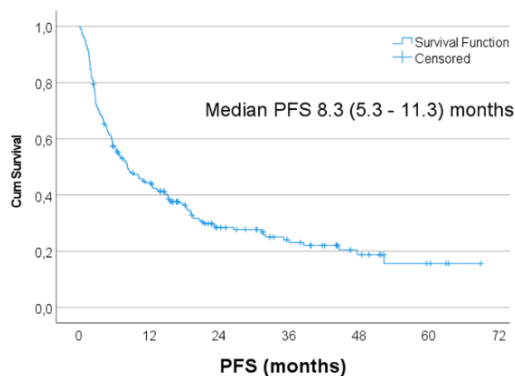
Tutkimuksessa olleiden potilaiden mediaani ikä oli 66 vuotta (24 – 84). Potilaista miehiä oli 134 (59 %) ja naisia 94 (41 %). Melanoomista 204 (90 %) oli ihomelanoomia, 24 (10 %) potilaan primäärimelanooman sijainti ei ollut tiedossa. Immuuniaktivaation vapauttajia (ICI) oli ensilinjan hoitona saanut 169 (74 %) potilaista.

Tutkimuspotilasta 155 (68 %) ei ollut saanut antibioottihoitoa (ABT) immuuniaktivaation vapauttajahoidon aloituksen yhteydessä (3kk ennen hoidon aloitusta – 1kk hoidon aloituksen jälkeen). ABT hoitoa oli saanut 73 (32 %) tutkimuksessa mukana olleista potilaista. ABT-ryhmässä 49 (67 %) potilaista oli saanut ICI hoitoa ensilinjassa ja 24 (33 %) myöhemmässä linjassa. Ei ABT -ryhmässä 120 (77 %) oli saanut ICI hoitoa ensilinjan hoitona ja 35 (23 %) myöhemmän linjan hoitona.

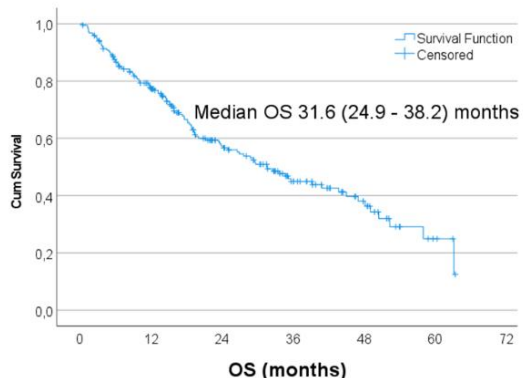
Tutkimuksessa 70 (31 %) potilasta oli saanut kortisonihoitoa immuno-onkologisen hoidon aikana ja 153 (67 %) ei kortisonihoitoa saanut. 5 (2 %) potilaalla ei kortisonihoidosta ollut tietoa.

#### 3.2 PD-1-vasta-ainehoidon tulokset.

Kuvaajassa 1 on esitetty PD-1-vasta-aineita saaneiden melanoomapotilaiden aika taudin etenemiseen ja kuvaajassa 2 on esitetty potilaiden kokonaiselinaika. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 8,3 kuukautta (5,3 – 11,3) hoidon aloituksesta. Mediaani kokonaiselinaika melanoomapotilailla oli 31,6 kuukautta (24,9 – 38,2, 95 % CI) hoidon aloituksesta.



Kuvaaja 1. aika taudin etenemiseen.



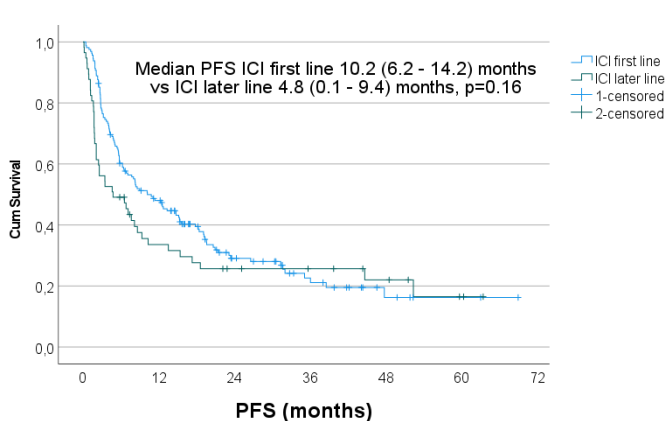
Kuvaaja 2. kokonaiselinaika.



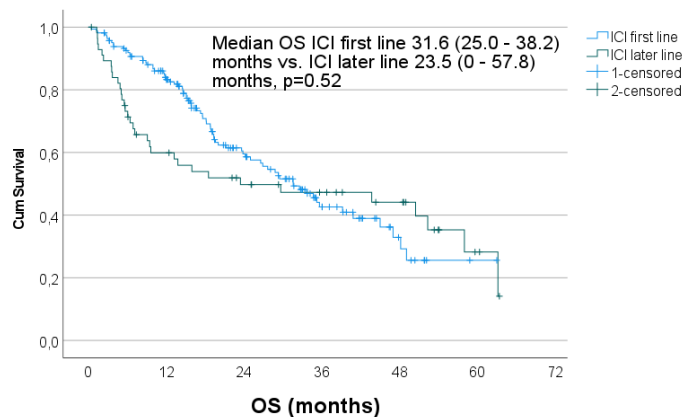
### 3.2 Hoitotulokset eroteltuna hoitolinjan mukaan

Kuvaajassa 3 on vertailtu kaikkien melanoomapotilaiden aikaa taudin etenemiseen immunologisen lääkehoidon hoitolinjan perusteella. Mediaani aika taudin etenemiseen oli 10,2 kuukautta (6,2–14,2) kun ICI hoito oli ensilinjan hoito. ICI:n ollessa myöhemmän linjan hoito mediaani PFS oli 4,8 kuukautta (0,1–9,4). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa  $p=0,16$ .

Kuvaajassa 4 on vertailtu kokonaiselinaikaa immunologisen lääkehoidon hoitolinjan perusteella. Mediaani kokonaiselinaika oli 31,6 kuukautta (25,0–38,2), kun ICI oli ensilinjan hoito. Mediaani kokonaiselinaika potilailla, joilla ICI oli myöhemmän linjan hoitona, oli 23,5 kuukautta (0–57,8). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa  $p=0,52$ .



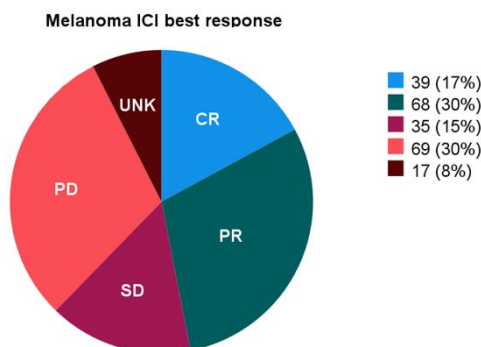
Kuvaaja 3. PFS ICI hoitolinjan perusteella.



Kuvaaja 4. OS ICI hoitolinjan perusteella.

### 3.3 PD-1-vasta-ainehoidon vaste

Kuvaajassa 5 on esitetty ympyrädiagrammina kaikkien tutkimuksessa olleiden potilaiden paras vaste immunologiselle lääkehoidolle. 39 (17 %) potilaalla paras vaste oli CR=täydellinen vaste, 68 (30 %) paras vaste oli PR=osittainen vaste. 35 (15 %) paras vaste oli SD=stabiili tauti ja 69 (30 %) paravaste oli PD=taudin progressio. 17 (8 %) potilaalla vaste oli tuntematon. Kaikkien potilaiden hoitovasteiden määrä (ORR=CR+PR) oli 47 %. Tautikontrolli (DCR=CR+PR+SD) oli 62 %.

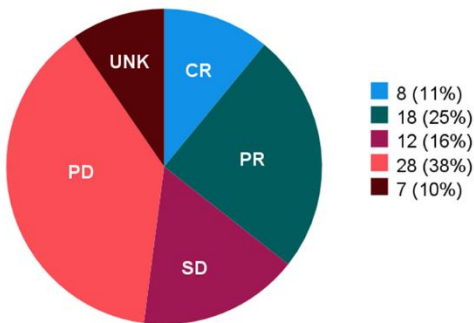


Kuvaaja 5. Paras vaste immunologiselle lääkehoidolle.

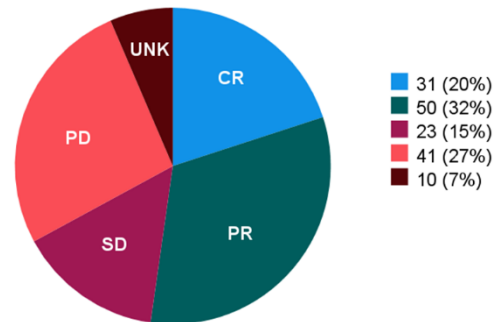
### 3.4 PD-1-vasta-ainehoidon tulokset antibioottihoidon käytön mukaan eroteltuna

Kuvaajassa 6 on esitetty ABT ryhmän potilaiden paras vaste immunologiselle hoidolle. Kuvaajassa 7 on esitetty ei ABT ryhmän paras vaste immunologiselle hoidolle. Tilastolliseen analyysiin otettiin mukaan 211 potilasta, joilla on radiologisesti määritelty vaste PD-1-vasta-ainehoidolle. ABT hoidolla oli negatiivinen vaikutus hoitovasteeseen. ABT ryhmän ORR oli 39 % (n=26), ei ABT ryhmän ORR oli 56 % (n=81). Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkittävä ero  $p=0,027$ . ABT hoidolla oli myös negatiivinen vaikutus tautikontrolliin. DCR oli ABT ryhmässä 58 % (n=38), ei ABT ryhmässä 72 % (n=104). Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero  $p=0,042$ .

ICI best responses in melanoma patients with ABT 3 months prior - 1 month post first ICI infusion



ICI best responses in melanoma patients without ABT

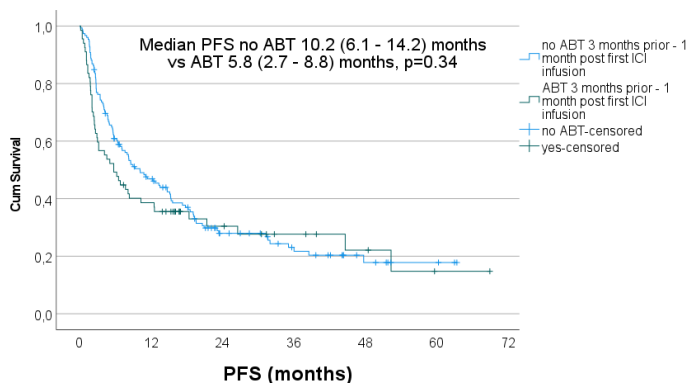


Kuvaaja 6. Paras vaste ICI hoidolle ABT ryhmässä      Kuvaaja 7 Paras vaste ICI hoidolle ei ABT ryhmässä

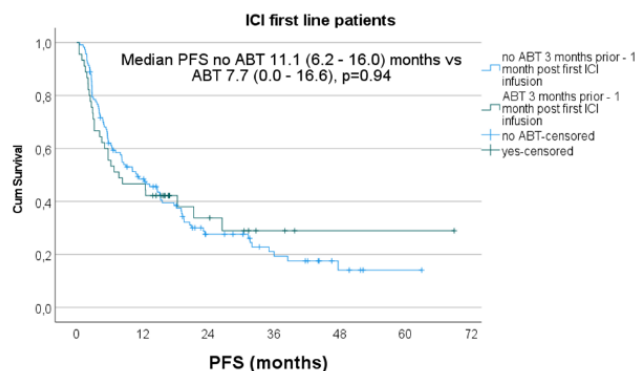
Kuvaajassa 8 on vertailtu ABT ryhmän ja ei ABT ryhmän aikaa taudin etenemiseen. Ei ABT ryhmässä mediaani PFS oli 10,2 kuukautta (6,1–14,2). ABT ryhmässä mediaani PFS oli 5,8 kuukautta (2,7–8,8). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa  $p=0,34$ .

Kuvaajassa 9 on vertailtu aikaa taudin etenemiseen ABT ja ei ABT ryhmien välillä potilailla, joilla immunologinen lääkehoito oli ensilinjan hoito. Ei ABT ryhmässä mediaani PFS oli 11,1 kuukautta (6,2–16,0). ABT ryhmässä mediaani PFS oli 7,7 kuukautta (0,0–16,6). Ryhmien välille ei tullut tilastollisesti merkitsevää eroa  $p=0,94$ .

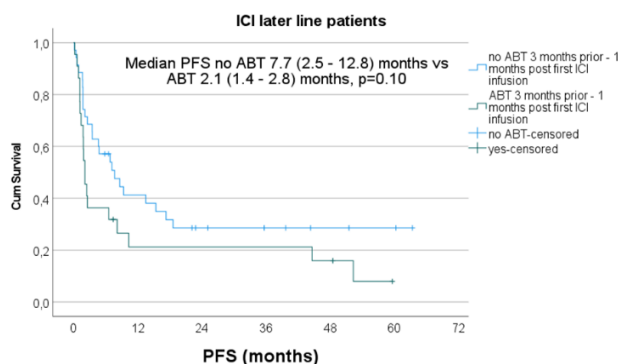
Kuvaajassa 10 on vertailtu aikaa taudin etenemiseen ABT ja ei ABT ryhmien välillä potilailla, joilla immunologinen lääkehoito oli myöhemmän linjan hoito. Ei ABT ryhmässä mediaani PFS oli 7,7 kuukautta (2,5 – 12,8, 95 % CI). ABT ryhmässä mediaani PFS oli 2,1 kuukautta (1,4 – 2,8, 95 % CI). Ryhmien välille ei tullut tilastollisesti merkitsevää eroa  $p=0,10$ .



Kuvaaja 8. PFS ABT vs. ei ABT ryhmien välillä.



Kuvaaja 9. PFS ABT vs. ei ABT, ICI 1. hoitolinja.

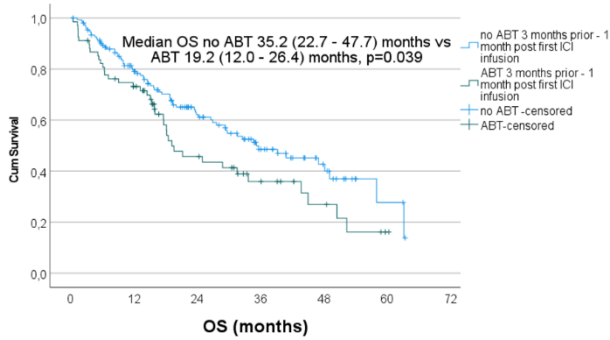


Kuvaaja 10. PFS ABT vs. ei ABT, ICI myöhempi hoitolinja.

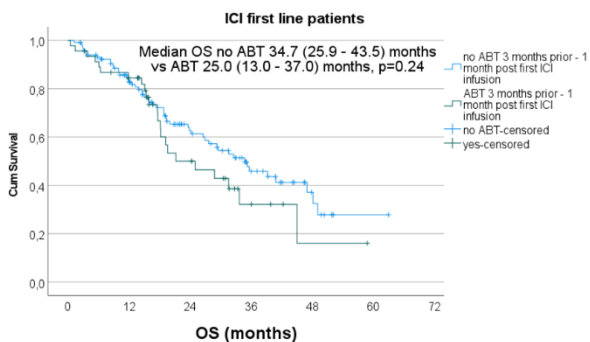
Kuvaajassa 11 on verrattu ABT ryhmän ja ei ABT ryhmän potilaiden kokonaiselinaikaa. Ei antibioottia saaneiden ryhmässä mediaani OS oli 35,2 kuukautta (22,7–47,7). Antibioottia saaneiden ryhmässä mediaani OS oli 19,2 kuukautta (12–26,4). Ryhmien välille tuli tilastollisesti merkitsevä ero  $p=0,039$ . Antibioottia saaneilla potilailla oli siis lyhyempi kokonaiselinaika kuin ei antibioottia saaneilla potilailla.

Kuvaajissa 12 ja 13 on vertailtu immunologisen lääkehoidon hoitolinjan vaikutusta kokonaiselinaikaan ABT ja ei ABT ryhmien välillä. Kuvaajassa 12 on ICI on ensilinjan hoitona. Mediaani kokonaiselin aika ei ABT ryhmässä oli 34,7 kuukautta (25,9–43,5). ABT ryhmässä mediaani kokonaiselinaika oli 25,0 kuukautta (13,0–37,0). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa  $p=0,24$ .

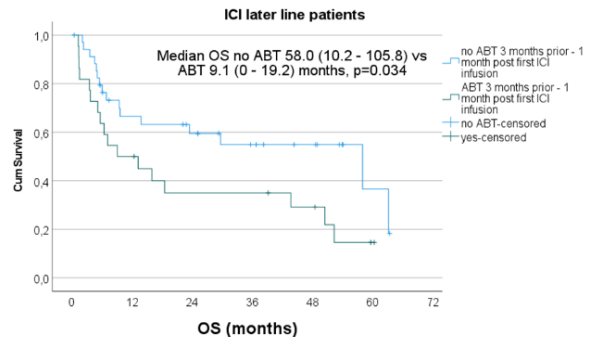
Kuvaajassa 13 on vertailtu ABT ja ei ABT ryhmien välillä kokonaiselinaikaa, kun ICI on myöhemmän linjan hoitona. Ei antibioottia saaneiden ryhmässä mediaani OS oli 58,0 kuukautta (10,2–105,8). Antibioottia saaneiden ryhmässä mediaani OS oli 9,1 kuukautta (0–19,2). Ryhmien välille tuli tilastollisesti merkitsevä ero  $p=0,034$ .



Kuvaaja 11. Kokonaiselinaika ABT vs. ei ABT ryhmien välillä.



Kuvaaja 12. OS ABT vs. ei ABT, ICI 1. hoitolinja.



Kuvaaja 13. OS ABT vs. ei ABT, ICI myöhempi hoitolinja.

### 3.6. Monimuuttujamallin tulokset

Monimuuttujamallin avulla selvitetiin, onko antibioottihoito itsenäinen riskitekijä taudin etenemisen tai kuoleman suhteen. Taulukossa 2 on monimuuttujamallin tulokset tunnettujen taudin etenemisvapaan ajan osalta. Monimuuttuja-analyysin perusteella miessukupuoli oli ainoa tilastollisesti merkitsevä itsenäinen riskitekijä taudin etenemisen suhteen.

Taulukossa 3. on esitetty monimuuttuja-analyysin tulokset elinajan osalta. Analyysin perusteella itsenäisiä riskitekijöitä olivat miessukupuoli, korkeampi levinneisyysaste (M-stage) ja korkea CRP.

Antibioottihoito ei ollut itsenäinen riskitekijä melanoomapotilailla taudin etenemisen tai kuoleman osalta, kun huomioitiin muut tunnetut riskitekijät.

## 4 POHDINTA

Immuuniaktivaation vapauttajat ovat merkittävästi parantaneet levinnyttä melanoomaa sairastavien potilaiden elinaikaa kansainvälisissä monikeskustutkimuksissa, ja PD-1-vasta-aineet ovat olleet hoidon kulmakivi Suomessakin vuodesta 2015 lähtien. Suurissa kansainvälisissä satunnaistetuissa hoitotutkimuksissa PD-1-vasta-ainehoitoa saaneilla melanoomapotilailla mediaaniaika taudin etenemiseen on ollut 6,9–8,3 kuukautta ja kokonaiselinajan mediaani 23,8–36,9 kuukautta (Larkin *et al.*, 2019; Hamid *et al.*, 2019). Hoitovasteita saaneiden potilaiden osuus on ollut 41 % (Hamid *et al.*, 2019). Suomalaisten melanoomapotilaiden hoitotulokset vastaavat yllättävän lääketutkimuksissa saavutettuja tuloksia. Tässä tutkimuksessa todettiin, että Suomessa PD-1-vasta-aineita saaneilla

levinnyttä melanoomaa sairastavilla potilailla hoitovasteiden määrä oli 47 %, mediaaniaika taudin etenemiseen oli 8,3 kuukautta ja kokonaiselinajan mediaani oli 31,6 kuukautta.

Antibiootit vaikuttavat suoliston mikrobiomiin ja suoliston mikrobiomi puolestaan vaikuttaa monin tavoin elimistön immuunijärjestelmän toimintaa. Laajan systemaattisen katsauksen mukaan antibioottihoito on ollut yhteydessä huonompiin hoitotuloksiin immuuniaktivaation vapauttajia saaneilla syöpäpotilailla (Arielle Elkrif *et al.*, 2019). Pienessä retrospektiivisessä tutkimuksessa immuuniaktivaation vapauttajia saaneilla melanoomapotilailla antibioottihoitoa saaneilla potilailla todettiin vähemmän hoitovasteita ja lyhyempi taudin etenemistä elinaika (Arielle Elkrif *et al.*, 2019). Toisessa tutkimuksessa oli mukana yhteensä 303 eri syöpiä sairastavaa potilasta (201 (66 %) melanoomapotilasta, 56 (18 %) ei-pienisoluisista keuhkosityöpäpotilasta ja 46 (15 %) munuaissyöpäpotilasta). 94 (31 %) potilasta oli saanut antibioottihoitoa immuuniaktivaation vapauttajahoidon yhteydessä. Tutkimuksessa todettiin, että antibioottihoitoa (2 viikkoa ennen – 6 viikkoa immunologisen hoidon aloituksen jälkeen) saaneilla potilailla aika taudin etenemiseen ja kokonaiselinaika oli lyhyempi, kuin potilailla, jotka eivät saaneet olleet saaneet antibioottihoitoa (Tinsley *et al.*, 2018).

Tässä tutkimuksessa antibioottihoitoa saaneilla potilailla nähtiin vähemmän hoitovasteita ja tautikontrolli oli huonompi kuin niillä potilailla, jotka eivät olleet käyttäneet antibiootteja PD-1-vasta-ainehoidon aloittamisen yhteydessä. Tilastollisesti merkitsevää eroa taudin etenemistä ajan (PFS) osalta ei todettu ABT ja ei-ABT ryhmien välillä. Antibioottihoito ei ollut myöskään itsenäinen riskitekijä taudin etenemiseen monimuuttuja-analyyseissä, kun muut riskitekijät huomioitiin. Sen sijaan antibioottia saaneiden melanoomapotilaiden ryhmässä kokonaiselinaika (OS) oli tilastollisesti merkitsevästi huonompi kuin ei antibioottia saaneilla potilailla. Erityisesti silloin kun PD-1-vasta-ainehoito annettiin ensilinjan jälkeen myöhemmässä hoitolinjassa, antibioottia saaneilla potilailla kokonaiselinaika oli selvästi lyhyempi. Jos PD-1-vasta-ainehoito oli annettu ensilinjassa, tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä ei todettu. Monimuuttuja-analyyseissä ei kuitenkaan voitu osoittaa, että antibioottihoito olisi itsenäinen riskitekijä, joka vaikuttaa PD-1-vasta-aineilla hoidettujen melanoomapotilaiden elinaikaan.

Tutkimuksen rajoitteena oli retrospektiivinen tutkimusasetelma, jonka vuoksi osa tutkittavien tiedoista jäi puuttumaan muun muassa levinneisyysasteen (M-stage) sekä veren LDH ja CRP pitoisuuksien osalta. Retrospektiivisen asetelman vuoksi käytettävissä ei ollut uloste- tai verinäytteitä, joiden perusteella olisi voitu arvioida antibioottien suoraa vaikutusta suoliston mikrobiomiin. Puutteista huolimatta tämän tutkimuksen tulokset vahvistivat aiempaa havaintoa siitä, että antibioottihoitoa saaneilla potilailla hyöty PD-1-vasta-ainehoidoista jää vähäisemmäksi.

## 5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Immuunijärjestelmän toiminta on monimutkaisesti säädelty ja antibioottihoitoon vaikutus immuuniaktivaation vapauttajien vasteeseen voi olla potilaskohtainen ja monen eri riskitekijän summa. Tämän tutkimuksen perusteella antibioottihoitoa PD-1-vastaa-ainehoidon aloituksen yhteydessä saaneilla melanoomapotilailla saavutetaan vähemmän hoitovasteita ja heidän elinaikansa on lyhyempi kuin niillä potilailla, jotka eivät ole saaneet antibioottihoitoa. Ero eliniässä oli selkeämpi ensilinjan jälkeen PD-1-vasta-aineilla hoidettujen potilaiden joukossa. Antibioottihoito ei kuitenkaan ollut itsenäinen riskitekijä taudin etenemisen tai kuoleman osalta monimuuttuja-analyyseissä, kun muut tunnetut riskitekijät huomioitiin. Tämän tutkimuksen ja aiempien samansuuntaisten tutkimustulosten perusteella suosittelemme punnitsemaan empiirisestä antibioottihoitosta saatavat hyödyt tarkkaan sellaisilla syöpäpotilailla, joilla ei ole selkeää osoitusta bakteri-infektiosta ja joille voidaan joutua käyttämään immuuniaktivaation vapauttajia.

## VIITTEET

- Carlino, M.S., Larkin, J. and Long, G.V. (2021) 'Immune checkpoint inhibitors in melanoma', *The Lancet*, 398(10304), pp. 1002–1014. doi:10.1016/S0140-6736(21)01206-X.
- Derosa, L. *et al.* (2018) 'Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer', *Annals of Oncology*, 29(6), pp. 1437–1444. doi:10.1093/annonc/mdy103.
- Dummer, R. *et al.* (2018) 'Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF -mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial', *The Lancet Oncology*, 19(5), pp. 603–615. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6.
- Elkrief, Arielle *et al.* (2019) 'Antibiotics are associated with decreased progression-free survival of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors', *Oncoimmunology*, 8(4), p. e1568812. doi:10.1080/2162402X.2019.1568812.
- Elkrief, A. *et al.* (2019) 'The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor?', *Annals of Oncology*, 30(10), pp. 1572–1579. doi:10.1093/annonc/mdz206.
- Gopalakrishnan, V. *et al.* (2018) 'Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients', *Science*, 359(6371), pp. 97–103. doi:10.1126/science.aan4236.
- Hamid, O. *et al.* (2019) 'Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001', *Annals of Oncology*, 30(4), pp. 582–588. doi:10.1093/annonc/mdz011.
- Hernberg, M. *et al.* (no date) 'Immuuniaktivaation vapauttajien haittavaikutukset', p. 4.
- Larkin, J. *et al.* (2014) 'Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma', *New England Journal of Medicine*, 371(20), pp. 1867–1876. doi:10.1056/NEJMoa1408868.
- Larkin, J. *et al.* (2019) 'Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma', *New England Journal of Medicine*, 381(16), pp. 1535–1546. doi:10.1056/NEJMoa1910836.
- Matson, V. *et al.* (2018) 'The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients', *Science*, 359(6371), pp. 104–108. doi:10.1126/science.aao3290.
- Pinato, D.J. *et al.* (2019) 'Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer', *JAMA Oncology*, 5(12), p. 1774. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2785.
- Pitkäniemi J, Malila N, Tanskanen T, Degerlund H, Heikkinen S, Seppä K. (no date) 'Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 96.' Suomen Syöpäyhdistys, Helsinki 2021.
- Robert, C. *et al.* (2015) 'Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib', *New England Journal of Medicine*, 372(1), pp. 30–39. doi:10.1056/NEJMoa1412690.

Schadendorf, D. *et al.* (2018) 'Melanoma', *The Lancet*, 392(10151), pp. 971–984.  
doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31559-9).

Tinsley, N. *et al.* (2018) 'Cumulative antibiotic use and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer.', *Journal of Clinical Oncology*, 36(15\_suppl), pp. 3010–3010.  
doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.3010.

LIITTEET

Taulukko 1. Tutkimuspotilaiden kliiniset tiedot

Muuttuja	Iho tai ei tiedossa oleva primaari melanooma n=228 (100 %)	ABT 3 kk ennen – 1 kk jälkeen ensimmäisen ICI annoksen n=73 (32 %)	Ei ABT n= 155 (68 %)	Pearson Chi-square test (2-sided) ei ABT vs ABT
Mediaani ikä (min – max)	66 (24 – 84)	64 (24 – 80)	67 (34 – 84)	
ikä keskiarvona (IQR)	64 (58 – 71)			
Ikä <65 vuotta Ikä ≥65 vuotta	109 (48 %) 119 (52 %)	39 (53 %) 34 (47 %)	70 (45 %) 85 (55 %)	p=0,24
Ihomelanooma Ei tiedossa	204 (90 %) 24 (10 %)	64 (88 %) 9 (12 %)	140 (90 %) 15 (10 %)	p=0,54
Mies Nainen	134 (59 %) 94 (41 %)	43 (59 %) 30 (41 %)	91 (59 %) 64 (41 %)	p=0,98
ECOG 0 ECOG ≥ 1	133 (58 %) 95 (42 %)	36 (49 %) 37 (51 %)	97 (63 %) 58 (37 %)	p=0,058
M1a M1b M1c M1d ei tiedossa	39 (17 %) 41 (28 %) 60 (26 %) 19 (8 %) 69 (30 %)	15 (21 %) 3 (4 %) 22 (30 %) 6 (8 %) 27 (37 %)	24 (16 %) 38 (25 %) 38 (25 %) 13 (8 %) 42 (27 %)	p=0,006
LDH normaali LDH koholla ei tiedossa	80 (35 %) 72 (32 %) 76 (33 %)	18 (25 %) 26 (36 %) 29 (40 %)	62 (40 %) 46 (30 %) 47 (30 %)	p=0,074
CRP normaali CRP koholla ei tiedossa	86 (38 %) 55 (24 %) 86 (38 %)	20 (27 %) 21 (28 %) 32 (44 %)	66 (43 %) 34 (22 %) 54 (35 %)	p=0,080
BRAFv600 posit. negat. ei tiedossa	124 (54 %) 92 (40 %) 12 (5 %)	36 (49 %) 31 (43 %) 6 (8 %)	88 (57 %) 61 (39 %) 6 (4 %)	p=0,30
ICI ensimmäinen hoitolinja ICI myöhempi hoitolinja	169 (74 %) 59 (26 %)	49 (67 %) 24 (33 %)	120 (77 %) 35 (23 %)	p=0,098
Kortisonin käyttö (>10 mg prednisolon) ICI aikana Ei kortisonia ei tiedossa	70 (31 %) 153 (67 %) 5 (2 %)	30 (41 %) 41 (56 %) 2 (3 %)	40 (26 %) 112 (72 %) 3 (2 %)	p=0,054



Taulukko 2. Monimuuttujamallin tulokset taudin etenemisen suhteen.

Riskitekijä	Sig.	HR PD	95,0 % CI
Ikä: < 65 vuotta / ≥65 vuotta	0,20	0,75	0,49–1,16
ihomelanooma / primääri ei tiedossa	0,31	1,38	0,74–2,57
Sukupuoli: mies / nainen	0,007	0,54	0,35–0,85
ECOG 0 / ≥ 1	0,21	0,72	0,43–1,21
M Stage: M1a / M1b / M1c / M1D	0,10	1,21	0,96–1,52
LDH taso: normaali / koholla	0,62	1,12	0,72–1,73
CRP taso: normaali / koholla	0,25	1,31	0,83–2,06
BRAFv600: positiivinen / negatiivinen	0,25	1,29	0,83–1,99
ICI ensimmäinen linja / ICI myöhempi linja	0,82	1,07	0,62–1,84
ABX 3 kk ennen - 1 kk ICI aloituksen jälkeen: kyllä / ei	0,91	0,97	0,60–1,57
Kortsinohoito ICI aikana (> 10 mg prednisolon) kyllä /ei	0,29	1,35	0,78–2,34

Sig= p-arvo, HR= riskisuhde (Hazard ratio), 95% CI = 95% luottamusväli,

Taulukko 3. Multivariaabeli analyysi kuoleman suhteen

Riskitekijä	Sig.	HR kuolema	95,0 % CI
Ikä: < 65 vuotta / ≥65 vuotta	0,89	0,96	0,56–1,66
ihomelanooma / primääri ei tiedossa	0,64	1,21	0,55–2,68
Sukupuoli: mies / nainen	0,003	0,43	0,24–0,75
ECOG 0 / ≥ 1	0,69	0,89	0,50–1,59
M Stage: M1a / M1b / M1c / M1D	<0,001	1,78	1,34–2,36
LDH taso: normaali / koholla	0,48	0,82	0,47–1,43
CRP taso: normaali / koholla	0,011	2,03	1,18–3,50
BRAFv600: positiivinen / negatiivinen	0,34	1,31	0,76–2,25
ICI ensimmäinen linja / ICI myöhempi linja	0,45	0,79	0,43–1,46
ABX 3 kk ennen - 1 kk ICI aloituksen jälkeen: kyllä / ei	0,59	1,17	0,66–2,01
Kortsinohoito ICI aikana (> 10 mg prednisolon) kyllä /ei	0,12	1,65	0,88–3,08

Sig= p-arvo, HR= riskisuhde (Hazard ratio), 95% CI = 95% luottamusväli,