



NSCLC: Unabhängige prädiktive Marker für Langzeitansprechen auf kombinierte Immuntherapie identifizieren

Miriam Möller Wolfgang Schütte

Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Klinik für Innere Medizin II, Halle (Saale), Deutschland

Abstract aus Kei Sonehara, Ryota Ozawa, Mineyuki Hama et al., Predictive Factors Associated with Long-Term Response to Combination Immunotherapy in Patients with Untreated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicenter Retrospective Study; *Oncology*. 2023;101(7):425–434.

Keywords

Best objective response · C-reactive protein/albumin ratio · Combination immunotherapy · Long-term response · Non-small-cell lung cancer · Prognostic predictor

Abstract

Introduction: Combination immunotherapy is widely used in clinical practice as the first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, predictive factors associated with long-term response to combination immunotherapy have not been well investigated. Herein, we compared the clinical findings, including systemic inflammatory nutritional biomarkers, between responders and nonresponders to combination immunotherapy. In addition, we investigated the predictive factors associated with long-term response to combination immunotherapy.

Methods: This study included a total of 112 previously untreated advanced NSCLC patients who received combination immuno-

therapy at eight institutions in Nagano prefecture between December 2018 and April 2021. The responders were defined as those who achieved progression-free survival for 9 months or longer with combined immunotherapy. We evaluated predictive factors associated with long-term response, and the favorable prognostic predictors associated with overall survival (OS) using statistical analyses.

Results: The responder and nonresponder groups included 54 and 58 patients, respectively. Compared with the nonresponder group, the responder group had significantly younger age ($p = 0.046$), higher prognostic nutritional index (44.8 vs. 40.7, $p = 0.010$), lower C-reactive protein/albumin ratio (CAR) (0.17 vs. 0.67, $p = 0.001$), and a higher rate of complete plus partial response (83.3% vs. 34.5%, $p < 0.001$). The area under the curve and optimal cut-off value for CAR were 0.691 and 0.215, respectively. The CAR and best objective response were identified as independent favorable prognostic predictors associated with OS in the multivariate analyses.

© 2023 S. Karger AG, Basel

Transfer in die Praxis

Hintergrund

Das Lungenkarzinom ist weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache. Etwa 82% der Lungenkarzinome sind nicht kleinzellige Karzinome (non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) [1]. Durch die neuen Immuntherapeutika konnte die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem NSCLC entscheidend verbessert werden. Beispielsweise konnte in der KEYNOTE-024-Studie ein 5-Jahres-Überleben von 31,9% bei NSCLC-Patienten mit einem PD-L1-Status $\geq 50\%$ unter Therapie mit Pembrolizumab nachgewiesen werden [2]. In der Erstlinientherapie des NSCLC wird in der klinischen Praxis am häufigsten eine Kombination aus einer Immuntherapie und einer Chemotherapie verwendet. Das mediane progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) und das Gesamtüberleben (overall survival, OS) in der KEYNOTE-189-Studie betrug 9,0 und 22,0 Monate [3], in der KEYNOTE-407-Studie lag das mediane PFS und OS bei 8,0 und 17,1 Monaten [4]. In diesen Studien erhielten die Patienten eine kombinierte Immunchemotherapie je nach Histologie mit Pemetrexed oder NabPaclitaxel und Carboplatin.

Der einzige prädiktive Biomarker, der sich im klinischen Alltag etabliert hat, um die Effektivität einer Immuntherapie vorherzusagen, ist die PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Es war das Ziel der Studie von Kei Sonehara und Mitautoren, weitere potentielle prädiktive Marker zu identifizieren, welche auf das Langzeitsprechen auf eine kombinierte Immuntherapie hindeuten könnten.

Ergebnisse der Studie

Es wurden insgesamt 112 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC retrospektiv analysiert. Das mediane Alter betrug 69 Jahre (47–75 Jahre), davon waren 97 Patienten (86,6%) Männer und 15 (13,4%) Frauen. Insgesamt 92 (82,1%) Patienten hatten einen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance Status von 0–1 und 20 Patienten (17,9%) hatten einen ECOG-Status von 2–3. Histopathologisch wiesen 83 Patienten (74,1%) ein Nicht-Plattenepithelkarzinom auf und 29 Patienten (25,9%) ein Plattenepithelkarzinom. 44 Patienten (39,3%) hatten ein Tumorstadium IVA, 49 Patienten (43,8%) ein Stadium IVB und 19 Patienten (17,6%) ein Rezidiv nach kurativer Operation. Die meisten Patienten erhielten als Therapie Pembrolizumab plus Carboplatin plus Pemetrexed oder NabPaclitaxel. Das mediane PFS von allen Patienten lag bei 9,9 Monaten (95%-Konfidenzintervall (KI) 7,6–12,6) und das mediane OS bei 23,6 Monaten (95%-KI 17,9–29,4). Das 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Überleben lag bei 68,7%, 48% und 36%. Die Patienten wurden anschließend in eine Responder-Gruppe (Ansprechen partielle Remission (partial remission, PR) oder komplette Remission (complete remission, CR)) und in eine Nonresponder-Gruppe (Ansprechen stabile disease (SD) oder Progress (progressive disease, PD)) unterteilt. Das mediane OS war in der Responder-Gruppe signifikant höher im Vergleich zur Nonresponder-Gruppe (not reached (NR) vs. 10,1 Monate (95%-KI 6,2–14,0), $p < 0,001$).

Weiterhin wurde bei den Patienten die Ratio aus C-reaktivem Protein (CRP) und Albumin bestimmt (C-reactive protein/albumin ratio, CAR). Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen. Die CAR der Responder-Gruppe war deutlich

niedriger als die der Nonresponder-Gruppe (0,17 (95%-KI 0,00–7,30) vs. 0,67 (95%-KI 0,00–12,56), $p = 0,001$).

Es wurden weitere Marker untersucht, wie beispielsweise der Prognostic Nutritional Index (PNI) – eine Kombination aus Serumalbuminkonzentration und Gesamtzahl der Lymphozyten im peripheren Blut –, und der Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), Serumalbuminkonzentration und Ratio des aktuellen Gewichtes zum idealen Körpergewicht. Hier konnte ebenfalls ein Zusammenhang zu einem Langzeitsprechen auf die kombinierte Immuntherapie nachgewiesen werden, jedoch erwiesen sich CAR und ein gutes initiales Therapieansprechen (Responder-Gruppe) im Vergleich als deutlich stärkere prädiktive Marker.

Bedeutend scheint vor allem das Serumalbumin zu sein. Ein erniedrigter Wert deutet auf eine Mangelernährung hin und bedingt so auch ein geschwächtes Immunsystem und damit einen Tumorprogress [5]. Ein erhöhtes CRP wiederum bedeutet ein hohes Level an proinflammatorischen Zytokinen, wie beispielsweise IL-6, welche in eine neoplastische Inflammation und Chemotherapieresistenz involviert sind [6].

Fazit für die Praxis

Die Immuntherapeutika haben die Prognose von NSCLC-Patienten in fortgeschrittenem und metastasiertem Tumorstadium deutlich verbessert. Bis auf PD-L1 gibt es aktuell noch keine relevanten in der klinischen Praxis etablierten prädiktiven Marker. In dieser Studie konnten ein gutes initiales Therapieansprechen (mindestens partielle Remission) und eine niedrige Ratio aus CRP und Serumalbumin als unabhängige prädiktive Marker für ein Langzeitsprechen auf eine kombinierte Immuntherapie identifiziert werden.

Disclosure Statement

Hiermit erklären wir, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf den vorliegenden Wissenstransfer bestehen.

Dieser Beitrag wurde erstveröffentlicht in *Kompass Pneumologie* 6-23

Literatur

- 1 Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(5):409–36.
- 2 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 . *J Clin Oncol*. 2021;39(21): 2339–49.
- 3 Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol*. 2021;32(7):881–895.
- 4 Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657–1669.
- 5 Ikeda S, Yoshioka H, Ikeo S, et al. Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *BMC Cancer*. 2017;17(1):797.
- 6 Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(12):773–89.

Korrespondenz an:

Dr. Miriam Möller, miriam.moeller@martha-maria.de