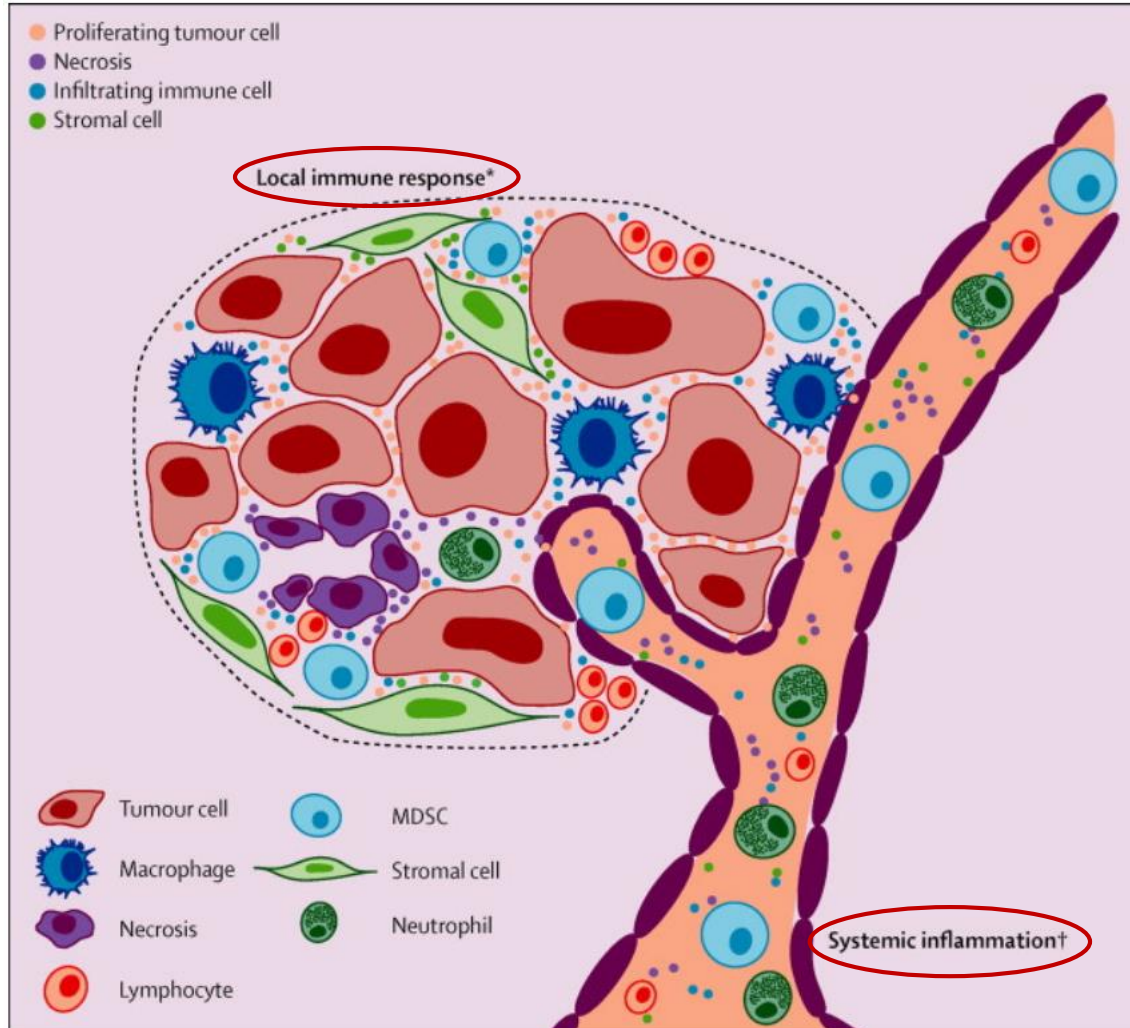


Betydning av Systemisk Inflammasjon og Performance Status ved Kreftsykdom



Anne Helene Køstner
Overlege, Doktorgradsstipendiat
Senter for Kreftbehandling
Sørlandet Sykehus

Tumor-assosiert Inflammasjon



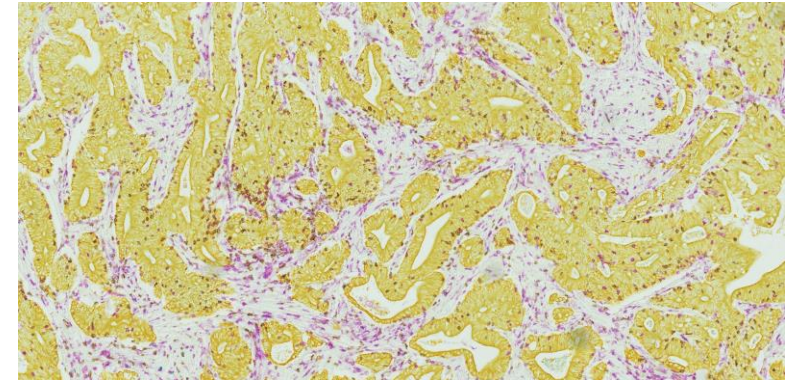
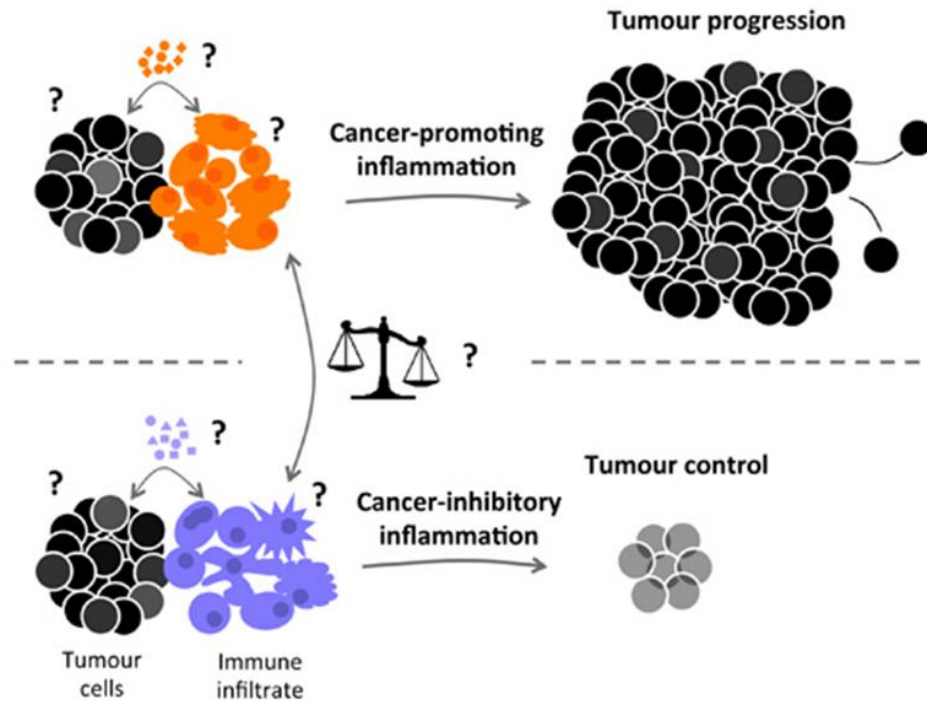
Inflammation – Hallmark of Cancer
→ **Cancer utvikling og progresjon**



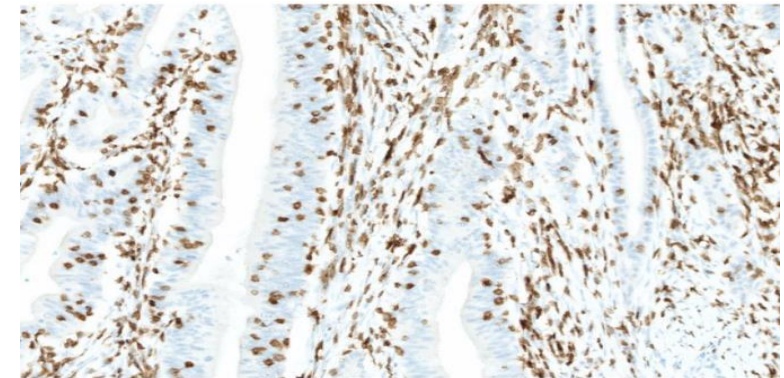
Lokalisert Tumor-assosiert Inflammasjon
Infiltrerende immun celler, fibroblaster,
tumor stroma, cytokiner, vekst faktorer
→ Tumor microenvironment (TME)

Systemisk Inflammasjon
Sirkulerende akutte fase reaktanter (**CRP**, albumin)
Sirkulerende immun celler (neutrofile, MDSCs),
Pro-inflammatoriske cytokiner (**IL-6**, TNF-alpha)

The double-Edged Sword of Tumor Immunology



Myeloid inflammasjon CD68+ makrofager CD66b+ neutrofile AHK 2020



Immunoscore CD3+ CD8+ T-lymfocytter

Galon et al 2006

Tumor-stimulerende versus Tumor-supprimerende immun respons og mikromiljø
Timing, varighet, setting er avgjørende: Akutt eller Kronisk Inflammasjon?

Systemisk Inflammasjon

Systemisk inflammatorisk respons (SIR) – økt produksjon av akutt fase proteiner og pro-inflammatoriske cytokiner
Neutrofile granulocytter, trombocytter, **CRP**, **IL-6**

Neutrophil-lymphocyte ratio (**NLR**), platelet-lymphocyte ratio (PLR),
Glasgow Prognostic Score (**GPS**) – score basert på nivå av serum-CRP og Albumin

Kliniske manifestasjoner av SIR

Metabolske effekter: Vekttap, fatigue, svekket ernæringsstatus → **Kakeksi**

Feber

Anemi

Nattesvette

Paraneoplastiske fenomener

SIR → induserer **pre-metastatisk nisje**: aktiv modulering av ulike organer/vev før metastasering
Fremme tumor progresjon før metastatisk sykdom



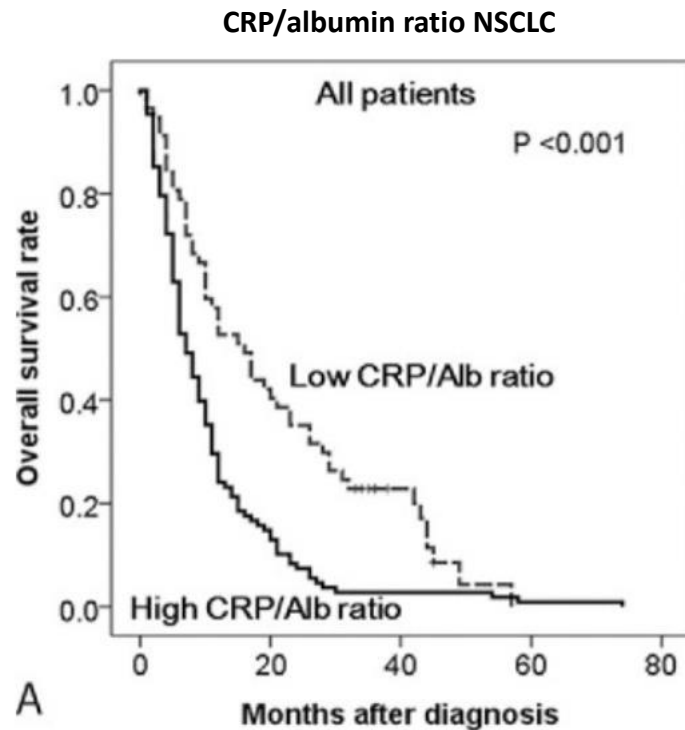
Kausalitet???

Inflammasjon → Cancer → Inflammasjon

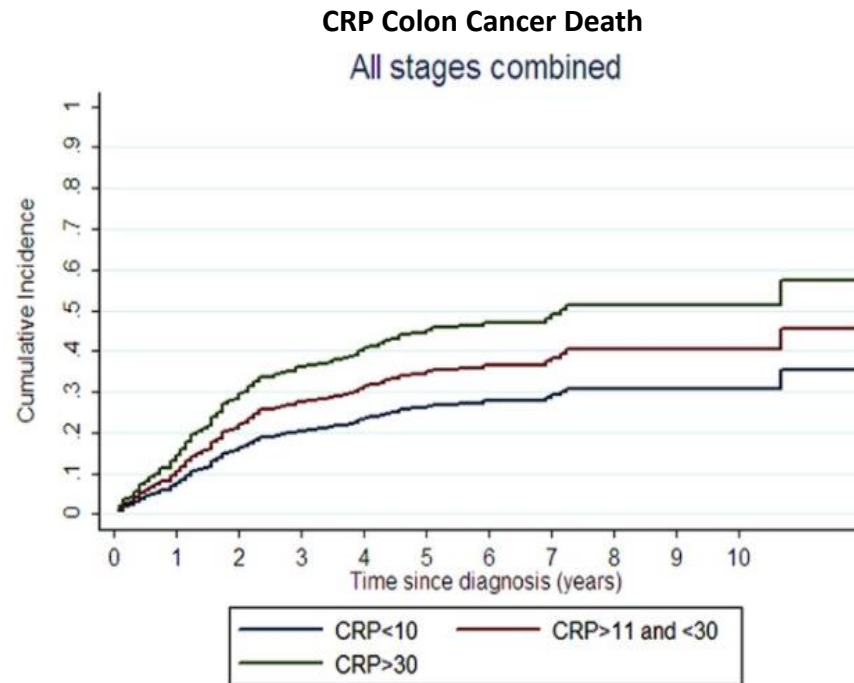


Systemisk inflammasjon har **negativ** prognostisk verdi ved multiple cancer typer

Tilstedeværelse av systemisk inflammasjon reduserer overlevelsen med ca. 50 %
estimert for en heterogen gruppe pasienter med både resektable og avanserte svulster



Koh et al. Medicine 2017

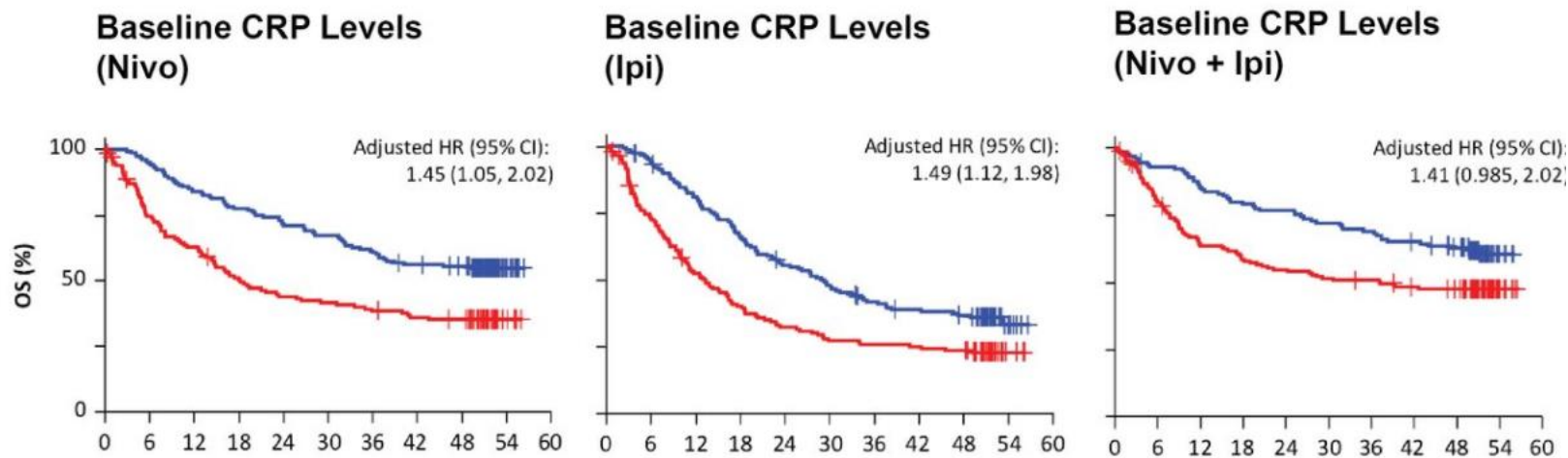


Kersten et al. Acta Oncologica 2013

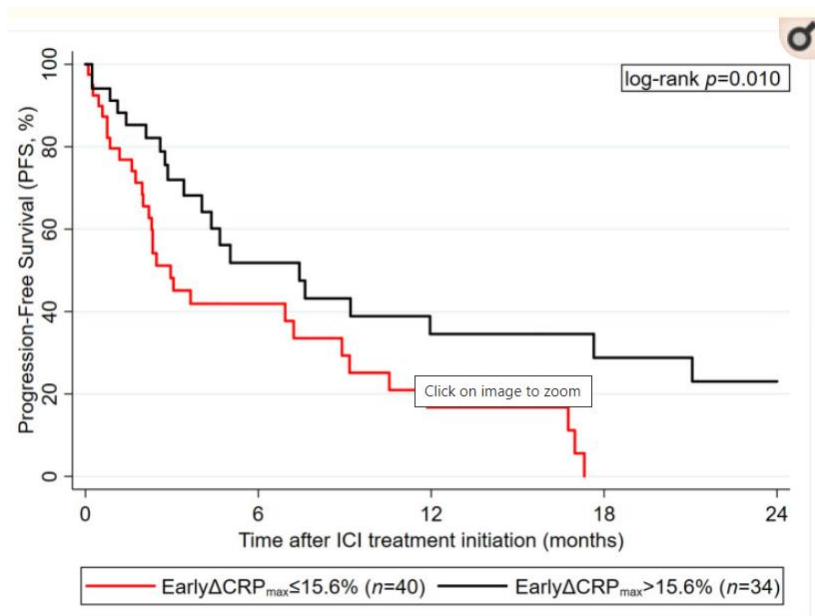


CRP – indikator for en uhensiktsmessig
tumor-host immunologisk interaksjon?

CRP - Prediktiv verdi ved Immunterapi?



Laino et al J for Immunotherapy of Cancer 2020



Riedl et al Cancers 2020



Baseline forhøyet CRP negativ prediktiv faktor for OS ved mono- og kombinasjons immunterapi ved malignt melanom

Baseline IL-6 og NLR også signifikante prediktorer i multivariat analyse

Monitorering av CRP under behandling med PD-1/PD-L1 blokkade ved NSCLC

Early CRP decline (8 uker etter behandlingsstart)
Positivt korrelert med forbedret PFS

Prediktiv for behandlings respons på I-O?
Korrelerer med sykdoms aktivitet

Albumin

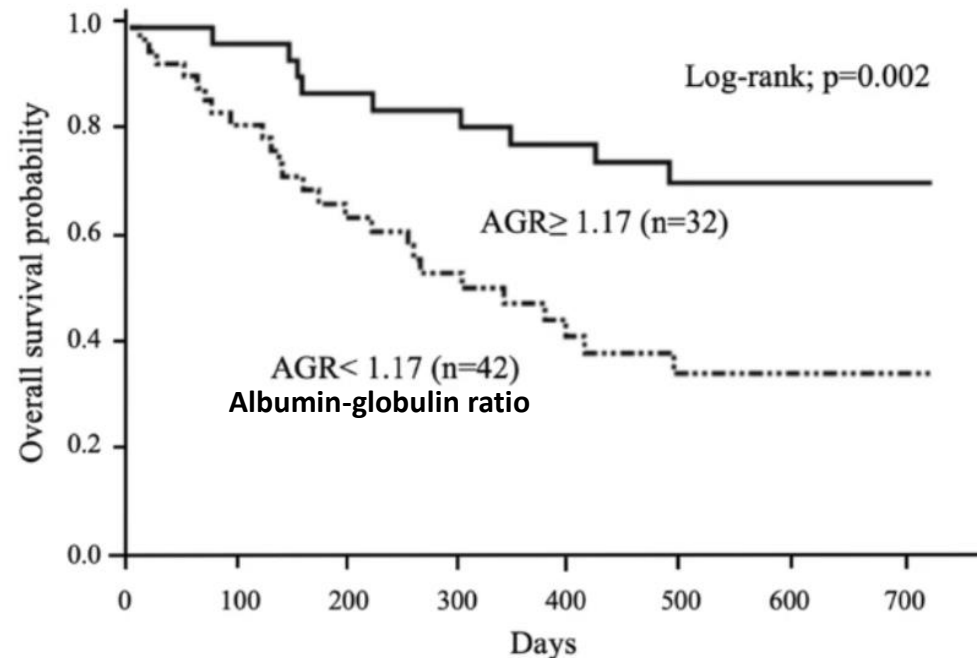
Indikator for **ernæringsstatus** ↓ serum albumin reflekterer malnutrisjon

Inflamasjon → supprimert syntese og akselerert katabolsk tilstand

Assosiert med **poor cancer outcome** (RFS, OS, recurrence rate)

Immunologiske implikasjoner – svekket cellulær og humoral immunitet og fagocytose → påvirke anti-tumor immun responsen?

Prediktiv verdi ved Immunterapi?



Nakanishi et al. Int J of Clinical Oncolgy 2020

NSCLC

Albumin-globulin ratio prediktiv markør for respons på PD-1 blokkade

AGR uavhengig prediktor for sykdoms kontroll (DC=PR+SD)

Lav CRP/albumin ratio og NLR også signifikant

Begrenset hypoalbuminemi ved tidlig sykdomsstadium – prognostisk verdi først ved høyere stadier?

Performance Status

Karnofsky PS		ECOG/WHO/ Zubrod PS	
100	Normal. Ingen plager eller subjektive tegn på sykdom.	0	I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning.
90	Klarer normal aktivitet, sykdommen gir lite symptomer.	1	Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid.
80	Klarer med nød normal aktivitet. Sykdommen gir en del symptomer.		
70	Klarer seg selv, ute av stand til normal aktivitet eller aktivt arbeid.	2	Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid.
60	Trenger noe hjelp, men klarer stort sett å tilfredsstille egne behov.		
50	Trenger betydelig hjelp og trenger stadig medisinske tiltak.	3	Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid.
40	Ufør, trenger spesiell hjelp og omsorg.		
30	Helt ufør, men fare for død er ikke overhengende.	4	Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol.
20	Svært syk, understøttende behandling nødvendig.		
10	Moribund, dødsprosessen i rask frammarsj.		
0	Død	5	Død

Performance Status

Sterk prognostisk faktor for overlevelse ved en rekke ulike kreft typer og stadier

Avgjørende for behandlingsvalg, toksisitets monitorering, studie inklusjon

Sekundært til **tumor byrde** og/eller tumor-assosiert **inflammasjon** eller **komorbiditet** eller **aldersbetinget** funksjonstap

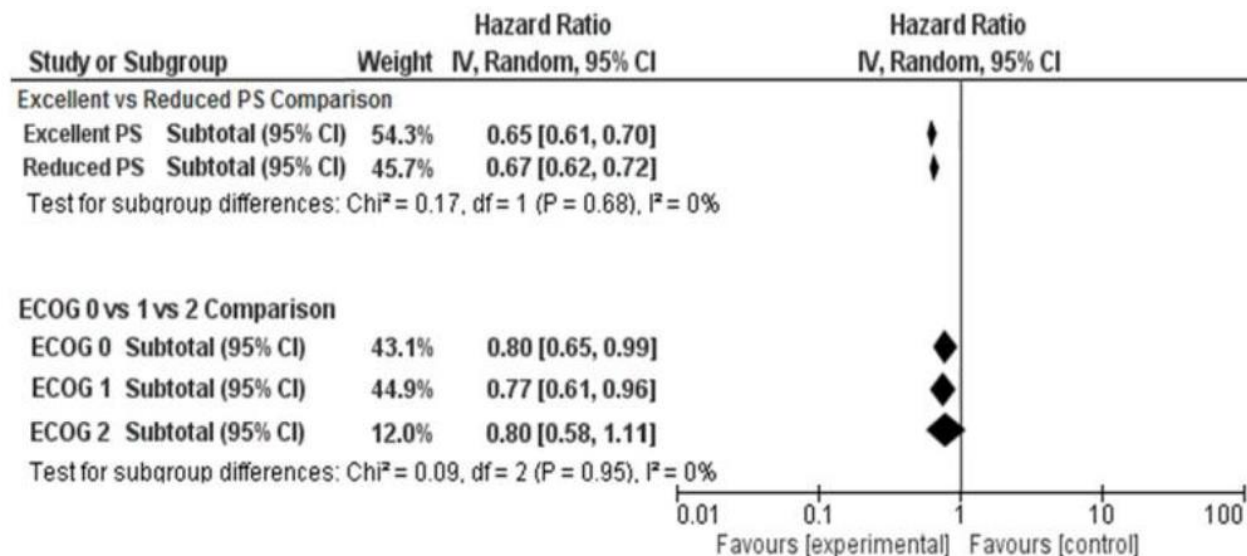
Klar prognostisk verdi blant pas. med kompromittert PS og tydelig funksjonstap, mer begrenset prognostisk verdi ved pas i god allmenntilstand (ECOG PS 0-1)

Kompromittert PS er forbundet med økt toksisitet, redusert RR, PFS og OS ved kombinasjonskjemoterapi (Lunge kreft, CRC)

Begrenset kunnskap om effekt og toleranse ved nyere kreftbehandling (lav-dose regimer, targetert molekyllær behandling, I-O) til pasienter i ECOG ≥ 2



Prognostisk og Prediktiv Betydning av Performance Status



Meta-analyse 66 studier >44.000 Pasienter
 ECOG 0 vs.1 vs.2
 System behandling 2006-2015:
 Kjemoterapi, Targetert- eller anti-androgen behandling

Cheng et al. ESMO Open 2017

TABLE 1. Immature and Incomplete Results of ICIs in Advanced NSCLC With ECOG PS 2

First Author	Trial	Drug	Setting	PD-L1 Stratification (%)	No. of Patients	ORR (%)	mPFS (months)	mOS (months)	6-Month OS (%)	Grade 3/4 Toxicity (%)
Popat ⁴¹	Phase II–CheckMate-171	Nivolumab	≥ 2 L	No	98	11	—	5.4	—	6
Spigel ⁴²	Phase III–IV–CheckMate-153	Nivolumab	≥ 2 L	No	108	NR	—	—	41	12
Juergens ⁴³	EAP–CheckMate 169	Nivolumab	≥ 2 L	No	31	NR	—	5.9	—	12
Fujimoto ⁴⁴	Retrospective	Nivolumab	≥ 2 L	No	94	11	—	—	—	5
Middleton ⁴⁰	Phase II–PePS2	Pembrolizumab	1/2 L	< 1	27	19	3.3	9.8	—	28
				1-49	15	33	6.8	NR	—	
				≥ 50	15	47	8.5	16.6	—	
				Unknown	3	—	—	—	—	

ECOG PS ≥ 2 **Heterogen** pasient populasjon
 Tradisjonelt ikke inkludert i kliniske studier -
 Behov for real-world data

On-going studier med I-O til PS 2 og **eldre**
 pasienter

Passro et al JCO 2019

Performance Status

Not Broken, But Time for an Upgrade?

JCO 2020

Snap-shot av allmenntilstand og funksjonsnivå

Evaluerer av PS - Stor variasjon blant klinikere og kliniker-pasient

Behov for mer objektiv og dynamisk vurdering av funksjonsstatus

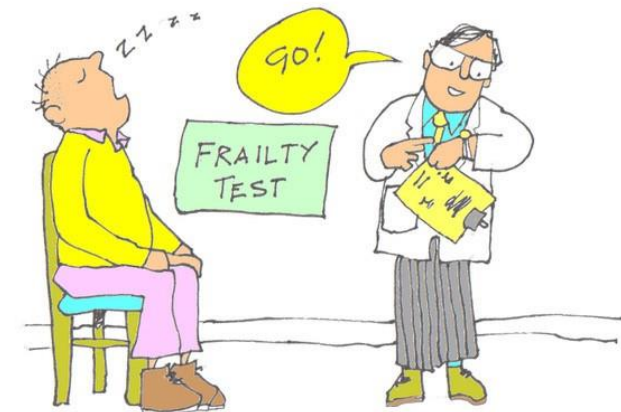
Funksjonelle Assessments forbedre prognostisering og risiko startifisering?

Fitness and Frailty

GA – helhetlig bilde av funksjon, ernæring, kognitiv kapasitet, sosialt nettverk, polyfarmasi

Up-and-Go-Test

Skrittmåling



Pasient Seleksjon og Biomarkører

Stor tumor- og person-relatert heterogenitet blant kreft pasienter

Markører for **systemisk inflammasjon** sterk prognostisk og potensielt prediktiv verdi

Reflekterer spesifikke «immunologiske features» som potensielt kan targeteres?

Rasjonale for anti-inflammatorisk behandling for bedre anti-tumor effekt og symptom lindring?

Andre mer eller mindre validerte biomarkører

PD-L1 ekspresjon

Tumor Mutational Burden (TMB)

MSI-status

T-celle signaturer i TME

Gut microbiota?

} Vevs-baserte, kompliserte tester

Inflammasjons markører er non-invasive, lett tilgjengelige lab.verdier

Implementeres i en behandlingsalgoritme

Bør inngå i vurdering og staging av kreftpasienter for en fullt **Persontilpasset Tilnærming**

