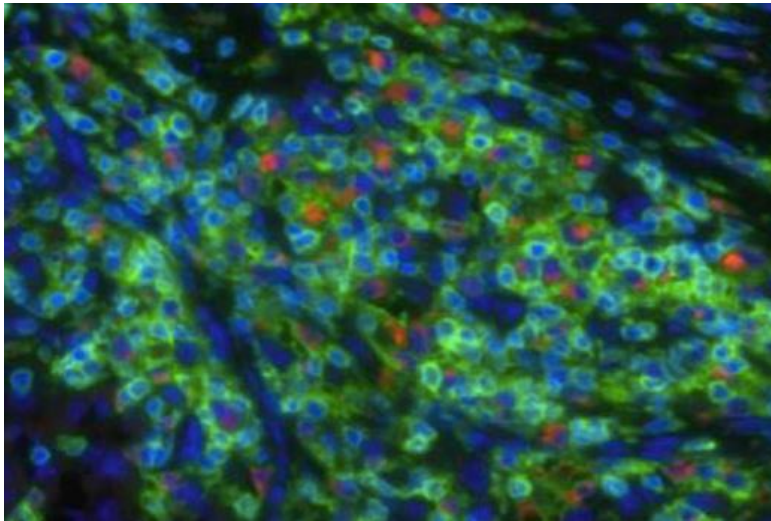


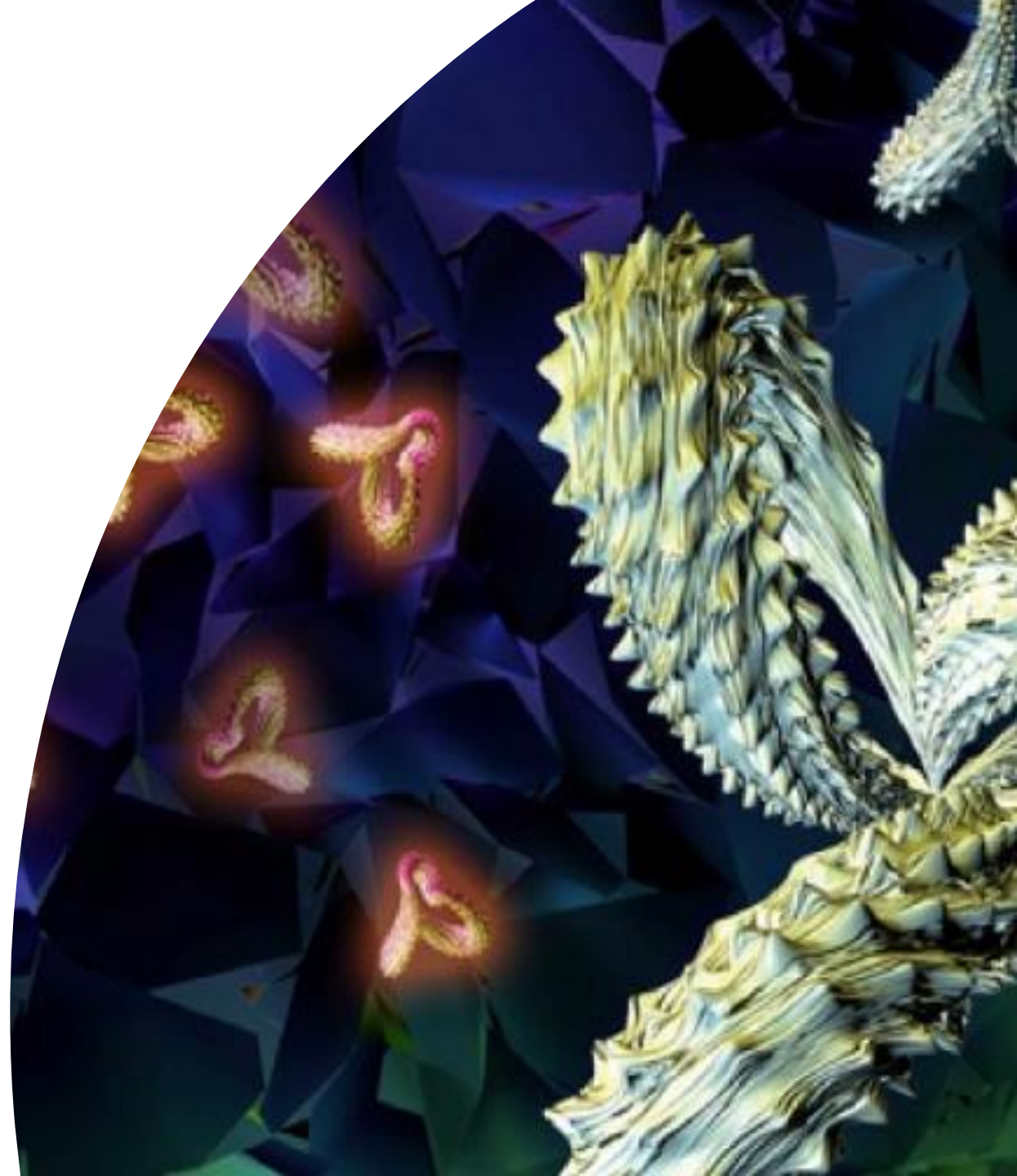
# Cancer-associated inflammation and Performance Status in the context of Immunotherapy



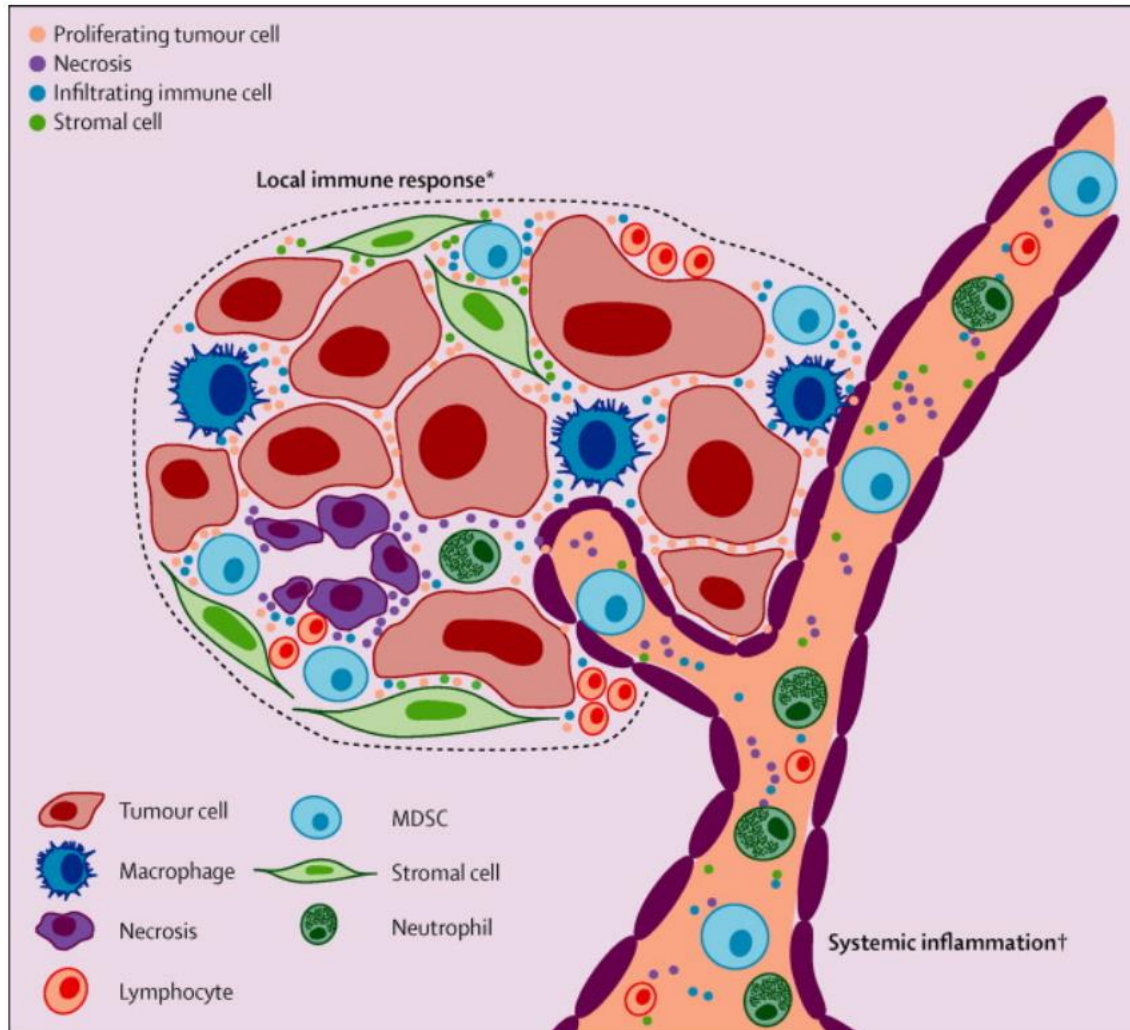
Anne Helene Køstner  
Overlege, Doktorgradsstipendiat  
Senter for Kreftbehandling

# Oversikt

- **Tumor Immunologi - Cancer-assosiert Inflammasjon**
- **Systemisk inflammatorisk respons**  
Prognostisk og potensiell prediktiv verdi ved behandling med I-O?
- **ECOG Performance status**  
Betydningen av kompromittert PS ved I-O
- **Biomarkører og Pasient seleksjon**



# Cancer-related Inflammation



**Inflammation – Hallmark of cancer**

→ **cancer utvikling og progresjon**

## **Lokalisert tumor-assosiert inflammasjon**

Infiltrerende immun celler, stroma, cytokiner i TME

## **Systemisk immun respons**

Sirkulerende akutte fase reaktanter (CRP, albumin)

Sirkulerende immun celler (neutrofile, MDSCs),

Sirkulerende cytokiner (IL-6, TNF-alpha)

## **Kliniske manifestasjoner**

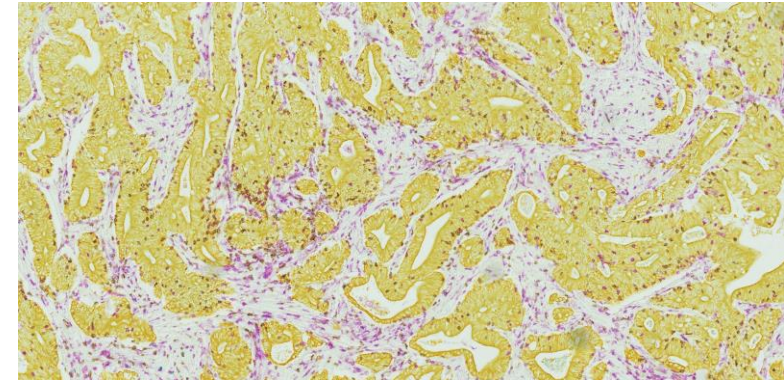
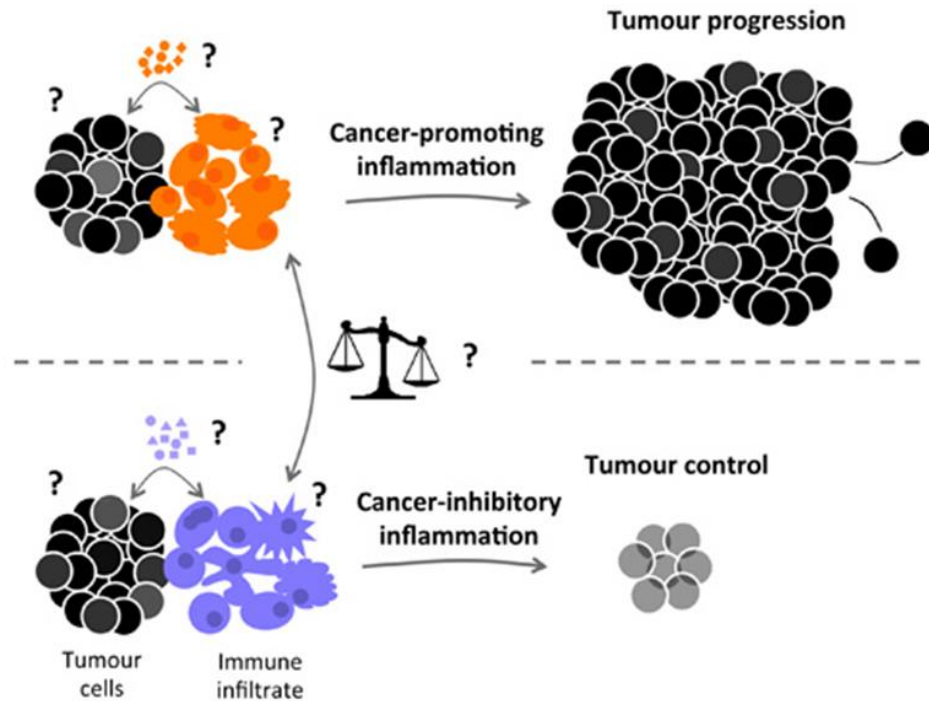
Vekttap, fatigue, svekket ernæringsstatus → **kakeksi**

Feber

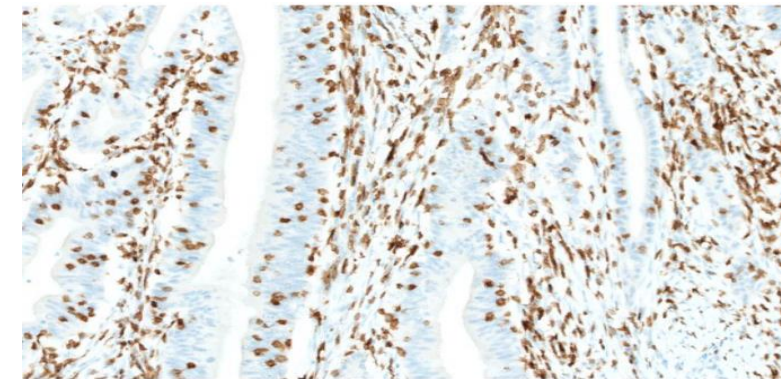
Nattesvette

Paraneoplastiske fenomener

# The double-Edged Sword of Tumor Immunology



Myeloid inflammasjon CD68+ makrofager CD66b+ neutrofile AHK 2020



Immunoscore CD3+ CCD8+ T-lymfocytter

Galon et al 2006

**Balanse mellom tumor-stimulerende og tumor-supprimerende egenskaper i TME**

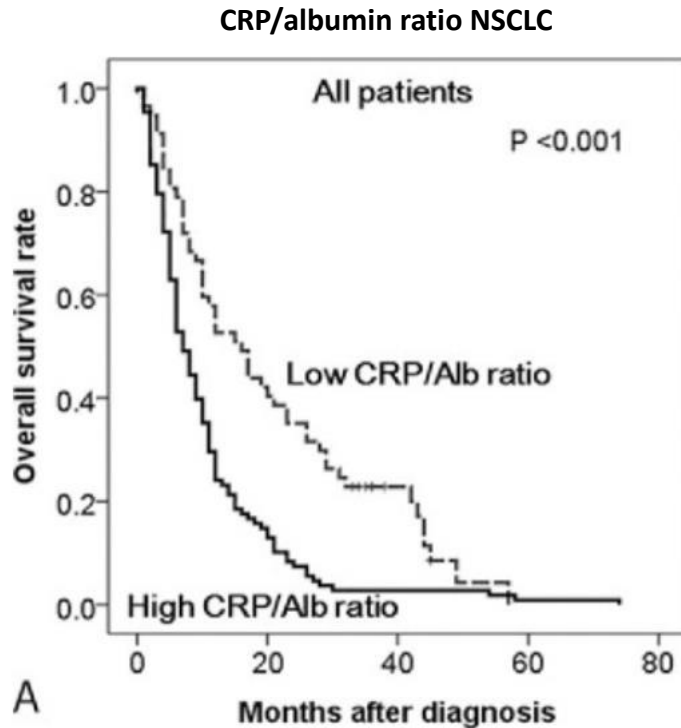
**Target for anti-cancer behandling – immun celler mer genetisk stabile enn tumor celler – favorabelt i forhold til resistens utvikling**

# Systemic Tumor-associated Inflammation

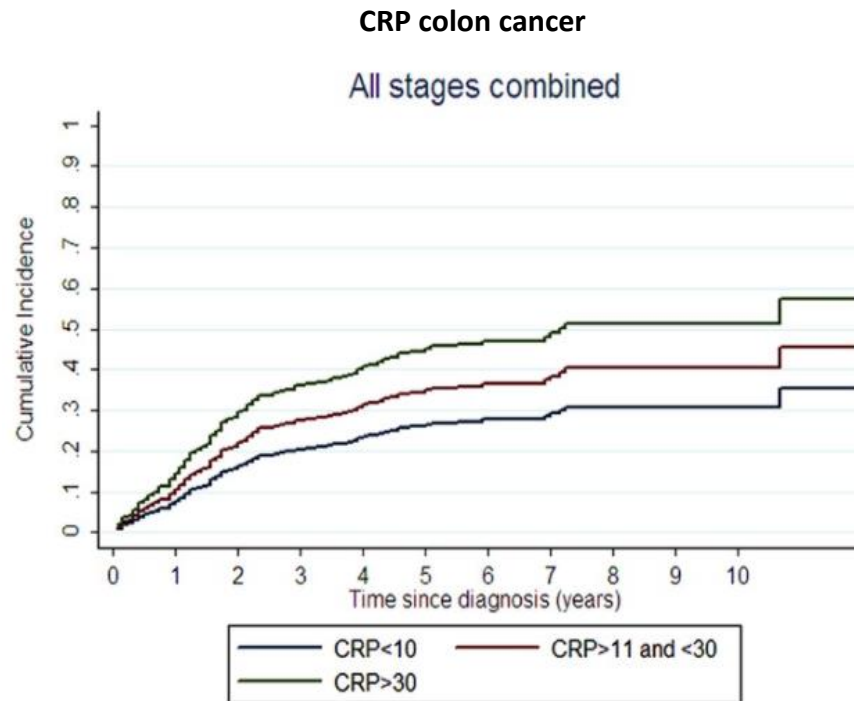
Systemisk inflammasjon har prognostisk verdi ved multiple cancer typer

Systemisk inflammatorisk respons (SIR) - sirkulerende immun celler, akutte fase reaktanter, cytokiner  
Neutrofile, lymfocytter, trombocytter, **CRP**, albumin, **IL-6**, LD

Neutrophil-lymphocyte ratio (**NLR**), platelet-lymphocyte ratio (PLR), Glasgow Prognostic Score (**GPS**)



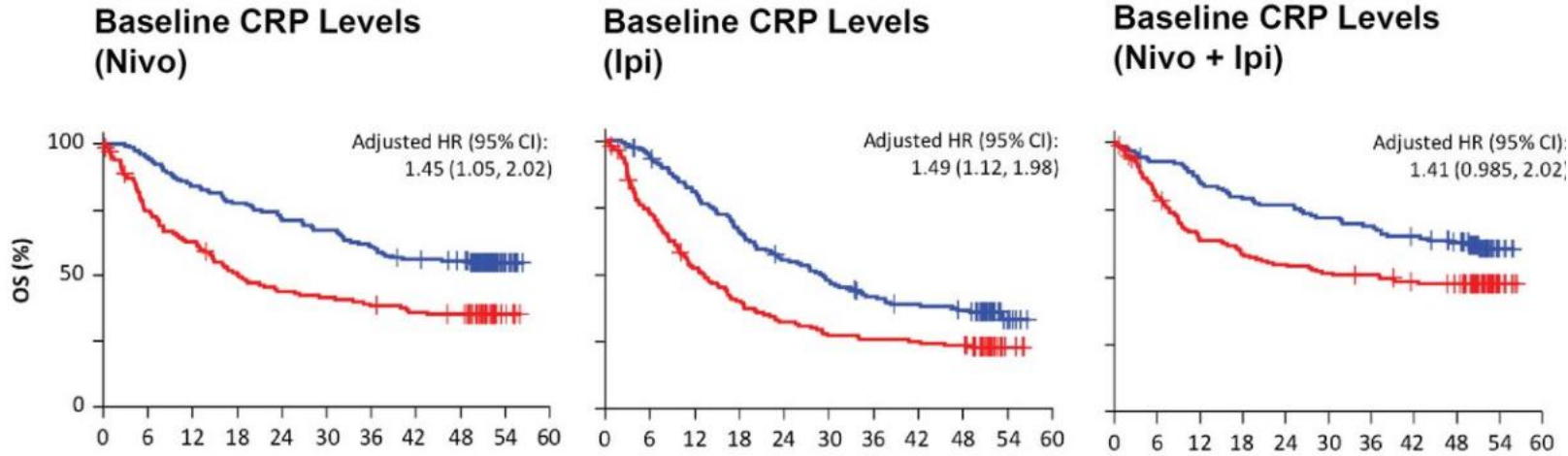
Koh et al. Medicine 2017



Kersten et al. Acta Oncologica 2013

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

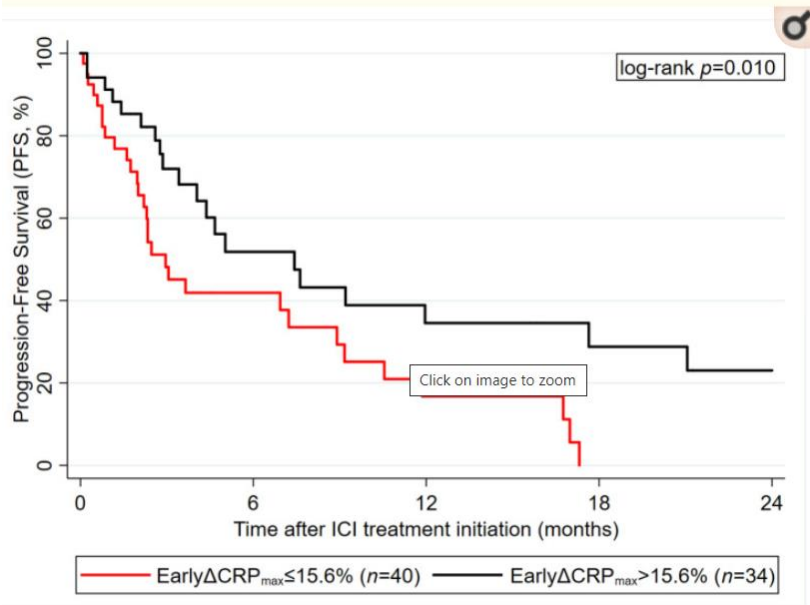
# CRP - Prediktiv verdi ved I-O?



Laino et al J for Immunotherapy of Cancer 2020

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

Baseline IL-6 og NLR også signifikante i multivariat analyse



Riedl et al Cancers 2020

Monitorering av CRP under behandling med PD-1/PD-L1 blokkade ved NSCLC  
Early CRP decline – 8 weeks after initiation of ICI

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

## Albumin – Prediktiv verdi ved I-O?

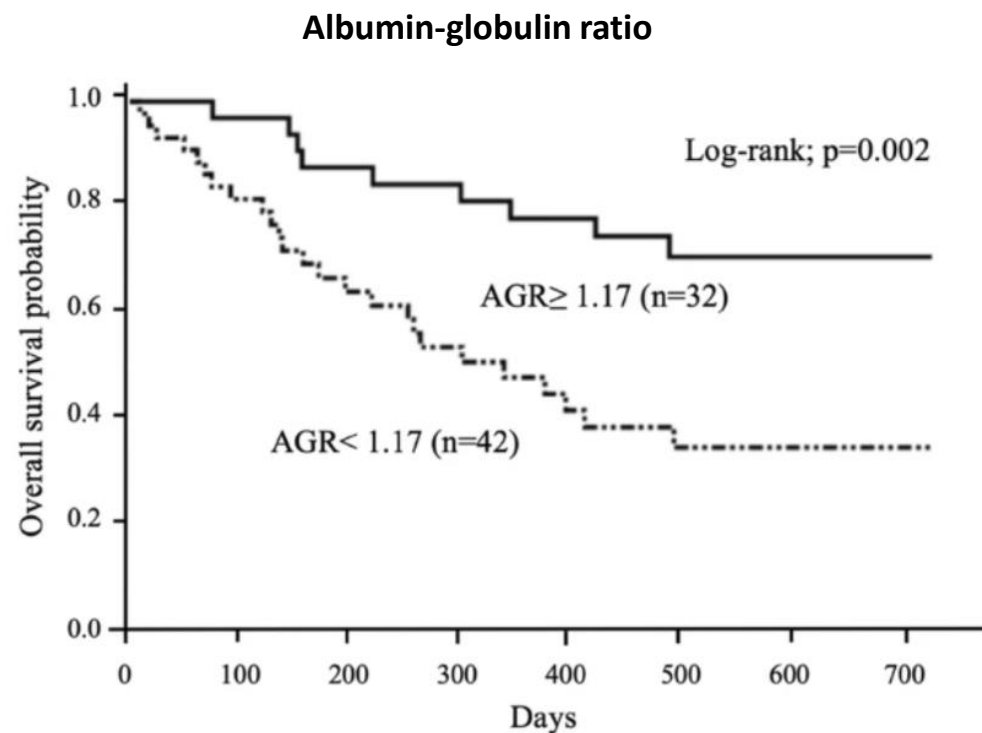
Indikator for **ernæringsstatus** ↓s-albumin reflekterer malnutrition

Supprimert syntese ved **inflammasjon** og akselerert katabolsk tilstand. Lever sykdom, aldring, stress kan influere

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

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

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



### 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 signifikante prediktorer for DC i univariat analyse

# Performance Status

## Validert prognostisk faktor ved cancer pas - Veiledende for behandlingsvalg

Kompromittert PS er forbundet med økt toksisitet, redusert RR, PFS og OS ved kombinasjonskjemo (lunge cancer, CRC)

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

ECOG PS  $\geq 2$  Heterogen pasient populasjon

Tradisjonelt ikke inkludert i kliniske studier - lite evidens for effekt av I-O

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

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

ECOG-status subjektiv vurdering

Funksjonelle assessments  
Fitness and frailty

On-going studier med I-O til  
PS 2 og **eldre** pas  
Behov for real-world data



# Biomarkører og Pasient Seleksjon I-O context

Stor tumor og pasient relatert heterogenitet blant cancer pasienter

## Biomarkører for effekt av I-O

PD-L1 ekspresjon

Tumor mutational burden (TMB)

MSI-high

T-celle profil i TME

Gut microbiota? BMI?

} Vevs-basert, kompliserte (fullt validerte?) analyser

Biomarkører assosiert med **systemisk inflammasjon** potensielt prediktiv verdi i I-O context

Non-invasive, lett tilgjengelige lab.verdier → implementeres i en behandlingsalgoritme

## Reflekterer spesifikke «immunologiske features» som potensielt kan targeteres?

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

