

Strategier för att optimera immunterapi vid avancerad icke-småcellig lungcancer:

Ett fokus på innovation

Behandlingslandskapet för avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) har genomgått ett paradigmskifte med introduktionen av immunterapi. Även om immunterapi har förbättrat överlevnadsresultaten kvarstår betydande utmaningar, såsom oförutsägbara patientresponser och livskvalitetsaspekter. Vår forskning syftade till att adressera dessa komplexiteter genom att förfina behandlingsstrategier och utveckla prognostiska och prediktiva verktyg för att förbättra individanpassad vård för NSCLC-patienter.

Immunterapins roll vid NSCLC

NSCLC står för cirka 85 % av all lungcancer och är fortfarande en ledande orsak till cancerrelaterad dödlighet världen över. Immunterapier som riktar sig mot PD-1/PD-L1- och CTLA-4 har revolutionerat behandlingen av avancerad NSCLC. Deras kliniska användning kompliceras dock av patientheterogenitet, variationer i immunsvaret och närvaron av hjärnmetastaser.

Vår forskning fokuserade på fyra huvudområden:

1. Kortikosteroider och immunterapi: utvärdering av kortikosteroidanvändningens inverkan på behandlingsresultat.
2. Effektivitet vid hjärnmetastaser: utforska effektiviteten av immunterapier i en patientundergrupp som ofta utesluts från kliniska studier.
3. Prediktiva bedömningsverktyg: identifiering av kliniska faktorer som påverkar intrakraniell sjukdomskontroll.



4. Prognostiska bedömningsverktyg: utveckling och validering av ett robust prognostiskt verktyg för NSCLC-patienter med hjärnmetastaser.

Viktiga resultat

Kortikosteroidanvändning

Vår studie analyserade 196 patienter med avancerad NSCLC behandlade med immunterapi vid Karolinska Universitetssjukhuset och fann att 46 % hade fått

kortikosteroider. Patienter som fick steroider för immunrelaterade biverkningar (irAEs) hade likvärdiga överlevnadsresultat jämfört med steroidnaiva patienter ($p=0,38$). Däremot var steroidanvändning i palliativt syfte associerad med en signifikant sämre överlevnad (Hazard Ratio (HR)=2,7; 95% CI, 1,5–4,9).

Utöver detta fann vi att patienter som behandlades med kortikosteroider för att hantera irAEs uppnådde förbättrad livskvalitet utan påverkan av behandlingsut-

Dessa resultat stärker argumentet att inkludera patienter med hjärnmetastaser i framtida kliniska studier och bredda behandlingsrekommendationerna.

fallet. Det är viktigt att poängtera att kortikosteroider bör användas när de är kliniskt nödvändiga. Många tidigare studier som undersökt effekten av kortikosteroider är sannolikt drabbade av "confounding by indication", vilket kan ha lett till missvisande resultat.

Immunterapi och hjärnmetastaser

Hjärnmetastaser är vanliga bland patienter med avancerad NSCLC och är ofta förknippade med dålig prognos och begränsade behandlingsalternativ. I vår studie på 280 patienter med hjärnmetastaser visade sig singel immunterapi vara effektiv med en intrakraniell objektiv svarsfrekvens (ORR) på 24 %. Medianöverlevnaden för hela kohorten var 6,9 månader, men bland patienter som svarade på behandlingen ökade den till 12,6 månader.

Ett viktigt fynd var att tidigare strålbehandling förbättrade svarsfrekvensen signifikant. Patienter som hade genomgått strålbehandling innan immunterapi hade en intrakraniell ORR på 32 %, jämfört med 17 % hos de som inte hade fått strålbehandling. Detta tyder på att kombinationen av strålbehandling och immunterapi kan vara en framgångsrik strategi för denna patientgrupp.

Vidare noterades att patienter med små hjärnmetastaser (<10 mm) hade en högre sannolikhet att svara på behandlingen jämfört med de med större metastaser (≥10 mm). Detta understryker vikten av tidig upptäckt och behandling av hjärnmetastaser.

Dessa resultat stärker argumentet att inkludera patienter med hjärnmetastaser i framtida kliniska studier och bredda behandlingsrekommendationerna.

Kliniska prediktorer för intrakraniell kontroll

I en annan studie identifierade vi viktiga faktorer som yngre ålder, tidigare strålbehandling och närvaro av hjärnmetastaser vid diagnos som prediktorer för bättre

intrakraniell sjukdomskontroll. Patienter under 70 år uppvisade högre sannolikhet för intrakraniell sjukdomskontroll (Odds Ratio (OR)=6,2; 95% CI, 1,3–30,2).

Att förstå dessa prediktorer gör det möjligt att bättre anpassa behandlingar och maximera patientnytta. Framtida arbete bör fokusera på att inkludera biomarkörer som kan öka precisionen i stratifiering av patienter.

Dessutom visade vi att histologisk subtyp, i form av adenokarcinom, var associerad med bättre resultat jämfört med andra histologiska subtyper, vilket ytterligare betonar vikten av individanpassad behandling.

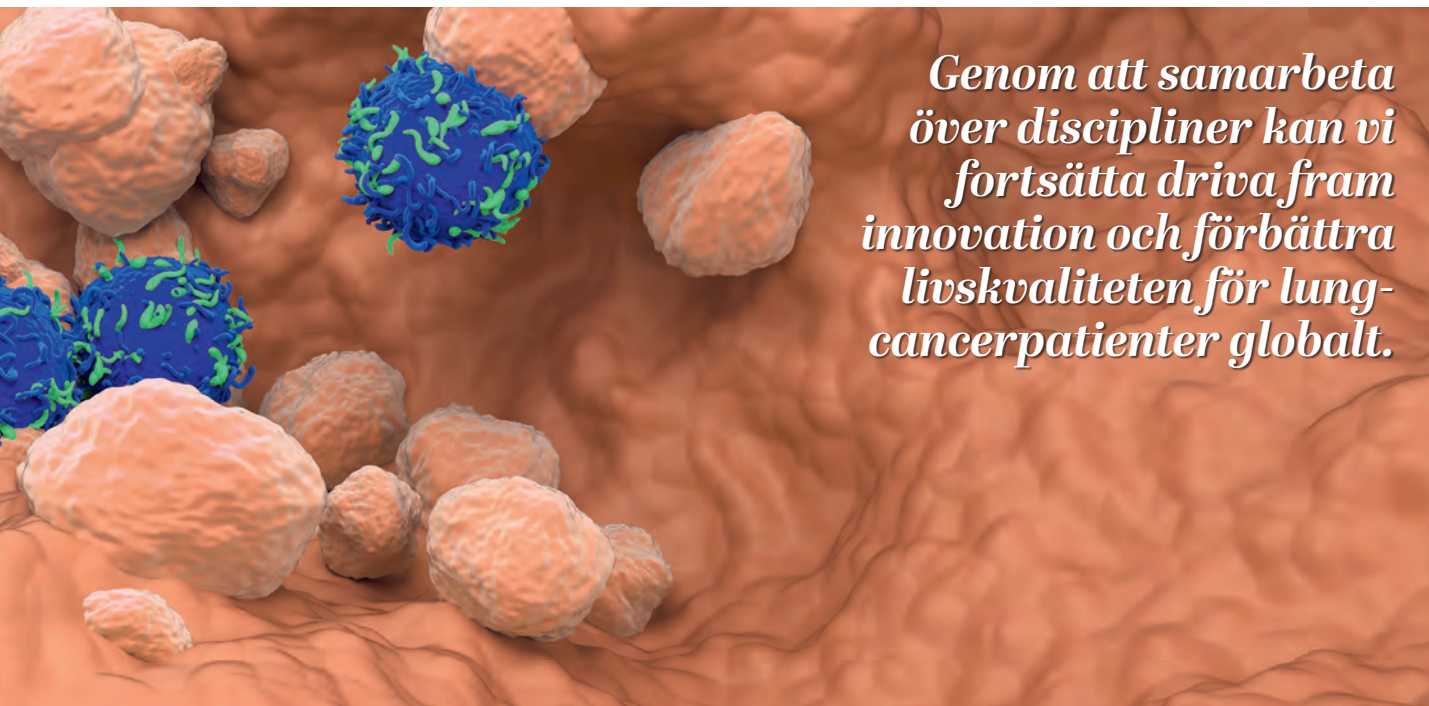
BLIP Score: ett nytt prognostiskt verktyg

I ett annat projekt utvecklade vi en Brain-Lung Immunotherapy Prognostic (BLIP) score. Denna modell integrerar kliniska och molekylära faktorer och stratifierar patienter i två prognostiska grupper: "Good" och "Poor" prognos. Patienter i "Good"-gruppen hade en medianöverlevnad på 15 månader jämfört med 7 månader för "Poor"-gruppen (HR=0,4; $p<0,0001$).

BLIP-score visade hög grad av robusthet med en area under ROC-kurvan på 0,87 och erbjuder kliniker ett pålitligt verktyg för att optimera behandlingsstrategier vid immunterapi hos patienter med hjärnmetastaser. Modellen validerades externt med en oberoende kohort av patienter och visade konsekventa resultat, vilket bekräftar dess kliniska användbarhet i olika miljöer.

Kritisk analys av tillgängliga studier

Trots framstegen inom immunterapi lider många studier av inneboende begränsningar som försvårar deras kliniska tillämpning. Ett återkommande problem är "confounding by indication", särskilt i retrospektiva analyser där patienter med mer aggressiva sjukdom oftare behandlas med kortikosteroider, vilket kan snedvrida resultaten. Få studier har tillräckligt justerat



Genom att samarbeta över discipliner kan vi fortsätta driva fram innovation och förbättra livskvaliteten för lungcancerpatienter globalt.

för detta, vilket lyfter fram behovet av mer rigorösa metoder.

Dessutom har många viktiga studier exkluderat patienter med hjärnmetastaser eller dålig performance status, vilket begränsar deras generaliserbarhet. Dessa exklusioner resulterar i en urvalsbias som minskar relevansen för den bredare patientpopulationen som ses i klinisk praxis. Våra studier fyller dessa luckor genom att inkludera patienter som ofta förbises i kliniska prövningar.

När det gäller biomarkörer har PD-L1-uttryck varit den mest använda prediktiva faktorn, men dess begränsningar är välkända. Tumörheterogenitet och variation i mönster mellan biopsiplatser gör det svårt att tolka dess kliniska betydelse. Vår forskning går utöver traditionella biomarkörer genom att utveckla BLIP-score, vilket erbjuder ett mer omfattande verktyg som integrerar kliniska och molekylära data.

Sammanfattningsvis, medan tidigare studier har lagt grunden för immunterapi framgångar, understryker våra resultat vikten av att sätta in dessa fynd i sammanhanget av verkliga kliniska förhållanden och att utveckla verktyg som direkt förbättrar patientvården.

Kliniska implikationer och framtida inriktningar

Vår forskning har betydande

kliniska implikationer:

- Förbättrad stratifiering och individualisering av immunterapi.
- Integrering av kliniska markörer för bättre precision.
- Främjande av kombinationsterapier med immunterapi och andra modaliteter.

Framtida arbete bör inkludera prospektiva studier för att validera våra prognostiska och prediktiva verktyg i olika populationer och ytterligare utforska deras potential att förbättra behandlingsresultaten. Ett viktigt mål

är att utveckla automatiserade verktyg för att underlätta implementeringen av BLIP-score i klinisk praxis.

En uppmaning till handling

Som kliniska onkologer och forskare strävar vi efter att översätta dessa insikter till förbättrad patientvård. Genom att samarbeta över discipliner kan vi fortsätta driva fram innovation och förbättra livskvaliteten för lungcancerpatienter globalt.

Tack: Detta arbete möjliggjordes av stöd från Karolinska Universitetssjukhuset, Karolinska Institutet, Cancerfonden, Vetenskapsrådet, Region Stockholm, och Radiumhemmets Forskningsfonder. Vi tackar även alla patienter vars deltagande inspirerar vår forskning.

Länk till avhandling:



Text **MARCUS SKRIBEK**

Specialistläkare i Onkologi och Postdoktor, Karolinska Universitetssjukhuset & Karolinska Institutet
marcus.skribek@ki.se



Text **GEORGIOS TSAKONAS**

Överläkare i Onkologi och Postdoktor, Karolinska Universitetssjukhuset & Karolinska Institutet
georgios.tsakonas@ki.se



Text **SIMON EKMAN**

Överläkare i Onkologi och Professor, Karolinska Universitetssjukhuset & Karolinska Institutet
simon.ekman@ki.se