

Akciğer Kanseri ve Torasik Maligniteler

METASTATİK KHDAK'DA İLK BASAMAK İMMÜNÖTERAPİDE NLR VE PLR'NİN PFS VE OS ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sezen Koca¹, Berivan Akdoğan¹, Seher Selvi¹, Serdar Yılmaz¹, Berna Bozkurt Duman¹

¹Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji A.b.d.

Giriş-Amaç

Amaç: Metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) immünoterapi alan hastalarda programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1) tümör proporsiyon skoru (TPS) ile nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranının (PLR) progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerine etkisini değerlendirmek.

Yöntem: Tek merkezde metastatik KHDAK tanısı ile immünoterapi alan 117 hasta retrospektif olarak incelendi. Tedavi başlamadan önce inflamasyonu etkileyebilecek antibiyotik/antiviral/antifungal kullanımı, sistemik steroid veya eşzamanlı enfeksiyon bulgusu olan hastalar dışlandı. PD-L1 TPS <%1, %1–49 ve ≥%50 olarak sınıflandırıldı. NLR ve PLR bazal hemogramdan hesaplandı. Başlangıçta tümör PD-L1 TPS, NLR, PLR ölçümleri yapıldı; NLR≥5 ve PLR≥150 kesme değerleri literatür doğrultusunda kullanıldı. Kaplan–Meier ve log-rank testleri ile sağkalım karşılaştırmaları yapıldı; yaş, ECOG performans skoru, cinsiyet, PD-L1 ve tedavi grubu (immünoterapi monoterapisi [İÖ] vs kemoterapi+immünoterapi [KT+İÖ]) ile düzeltilmiş Cox modelleri kuruldu. İmmünoterapi ajanları kaydedildi ancak ajanlar arası karşılaştırma yapılmadı.

Bulgular: Medyan yaş 67 (IQR 63–71) yıl; %75.2 erkekti. PD-L1 TPS <%1 %29.1, %1–49 %34.2, ≥%50 %36.8 idi. İÖ monoterapi 46 (%39.3), KT+İÖ 71 (%60.7) hastada uygulandı. Tüm kohortta medyan PFS 9 ay, medyan OS 22 aydı. KT+İÖ ile İÖ monoterapi arasında PFS (8 vs 9 ay; p=0.070) ve OS (19 vs 23 ay; p=0.261) farkı anlamlı değildi. Çok değişkenli analizde PD-L1 ≥%50 daha iyi PFS ile ilişkiliydi (HR 0.27; %95 GA 0.11–0.66; p=0.004). NLR<5 olanlarda medyan PFS 15,0 ay iken NLR≥5'te 3,0 aydı (p<0,001); medyan OS sırasıyla 35,0 ve 13,0 ay olarak ölçüldü (p<0,001). PLR<150 grubu için medyan PFS 14,0 ay, ≥150 grubu için 4,0 ay (p<0,001); medyan OS ise 19,0 ve 10,0 ay (p<0,001) bulundu. Monoterapi grubunda NLR<5/≥5 için medyan PFS 14,0/4,0 ay (p<0,001), OS 30,0/9,0 ay (p<0,001) iken; KT+İÖ grubunda PFS 9,0/4,0 ay (p<0,001) ve OS 19,0/11,0 ay (p<0,001) olarak bulundu.

Sonuç: Tek merkez gerçek yaşam verilerinde PD-L1 yüksekliği daha iyi PFS ile; bazal NLR/PLR artışı ise daha kötü sağkalım ile ilişkili bulundu. NLR ve PLR, PD-L1'e ek olarak risk sınıflaması ve klinik izlemde kullanılabilecek düşük maliyetli, kolay erişilebilir prognostik göstergeler olabilir. Prediktif değeri doğrulamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma tek merkezde yürütülen retrospektif gözlemsel bir analizdir. Metastatik KHDAK tanısı ile immünoterapi tedavisi alan toplam 117 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik ve patolojik veriler elektronik hasta kayıtlarından elde edilmiştir.

İnflamatuvar parametreleri etkileyebilecek potansiyel karıştırıcı faktörleri azaltmak amacıyla tedavi başlangıcından önce antibiyotik, antiviral veya antifungal tedavi kullanımı bulunan, sistemik steroid tedavisi alan veya eşzamanlı aktif enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastalarda tedavi başlangıcında PD-L1 tümör proporsiyon skoru değerlendirilmiş ve <%1, %1–49 ve ≥%50 olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı bazal hemogram

değerlerinden hesaplanmıştır. Literatürde yaygın olarak kullanılan kesme değerleri doğrultusunda NLR için 5 ve PLR için 150 eşik değerleri kullanılmıştır (4).

Hastalar uygulanan tedaviye göre immünoterapi monoterapisi (İÖ) veya kemoterapi ile immünoterapi kombinasyonu (KT+İÖ) alan hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Kullanılan immünoterapi ajanları kaydedilmiş ancak ajanlar arasında karşılaştırmalı analiz yapılmamıştır.

Progresyonsuz sağkalım tedavi başlangıcından hastalık progresyonu veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Genel sağkalım ise tedavi başlangıcından ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapılmış ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca yaş, ECOG performans skoru, cinsiyet, PD-L1 düzeyi ve tedavi grubu için düzeltilmiş çok değişkenli Cox regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 117 hastanın medyan yaşı 67 (63–71) yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların %75.2'si erkekti. PD-L1 tümör proporsiyon skoru dağılımı incelendiğinde hastaların %29.1'inde PD-L1 <%1, %34.2'sinde %1–49 ve %36.8'inde ≥%50 olarak saptanmıştır. Tedavi dağılımına bakıldığında hastaların 46'sı (%39.3) immünoterapi monoterapisi alırken 71'i (%60.7) kemoterapi ile immünoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmiştir.

Tüm hasta kohortunda medyan progresyonsuz sağkalım 9 ay ve medyan genel sağkalım 22 ay olarak hesaplanmıştır. Tedavi tipine göre yapılan karşılaştırmada kemoterapi ile immünoterapi kombinasyonu alan hastalar ile immünoterapi monoterapisi alan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (8 ay vs 9 ay; $p=0.070$). Benzer şekilde genel sağkalım açısından da iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (19 ay vs 23 ay; $p=0.261$).

Çok değişkenli analizde PD-L1 ekspresyonu ≥%50 olan hastalarda progresyonsuz sağkalımın anlamlı derecede daha iyi olduğu görülmüştür (HR 0.27; %95 GA 0.11–0.66; $p=0.004$).

Sistemik inflamasyon göstergeleri değerlendirildiğinde bazal NLR değeri <5 olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 15 ay iken $NLR \geq 5$ olan hastalarda bu süre 3 ay olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Genel sağkalım açısından bakıldığında ise $NLR < 5$ olan hastalarda medyan OS 35 ay iken $NLR \geq 5$ grubunda 13 ay olarak saptanmıştır ($p<0.001$).

Benzer şekilde trombosit/lenfosit oranı değerlendirildiğinde $PLR < 150$ olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 14 ay iken $PLR \geq 150$ olan hastalarda 4 ay olarak ölçülmüştür ($p<0.001$). Genel sağkalım analizinde ise $PLR < 150$ grubunda medyan OS 19 ay, $PLR \geq 150$ grubunda ise 10 ay olarak bulunmuştur ($p<0.001$).

Alt grup analizlerinde immünoterapi monoterapisi alan hastalarda $NLR < 5$ olan grupta medyan progresyonsuz sağkalım 14 ay iken $NLR \geq 5$ grubunda 4 ay olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Aynı grupta genel sağkalım sırasıyla 30 ay ve 9 ay olarak hesaplanmıştır ($p<0.001$). Kemoterapi ile immünoterapi kombinasyonu alan hastalarda ise $NLR < 5$ olan grupta medyan progresyonsuz sağkalım 9 ay, $NLR \geq 5$ grubunda 4 ay olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Bu grupta medyan genel sağkalım sırasıyla 19 ay ve 11 ay olarak hesaplanmıştır ($p<0.001$).

Bu çalışmada metastatik KHDAK hastalarında immünoterapi tedavisi sırasında bazal inflamatuvar biyobelirteçlerin klinik sonuçlarla anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle yüksek NLR ve PLR değerlerinin hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım açısından daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur.

İmmünoterapi tedavilerinin etkinliği tümör mikroçevresindeki immün yanıt ile yakından ilişkilidir. PD-1/PD-L1 inhibitörleri sitotoksik T-lenfosit aktivitesini artırarak antitümör yanıtı güçlendirir. Bu ajanların metastatik KHDAK tedavisinde etkinliği birçok faz III çalışma ile gösterilmiştir. KEYNOTE-024 çalışmasında PD-L1 ekspresyonu $\geq$ %50 olan hastalarda pembrolizumab monoterapisinin kemoterapiye kıyasla anlamlı sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (1). Benzer şekilde KEYNOTE-042 çalışması PD-L1 pozitif hastalarda pembrolizumabın kemoterapiye karşı sağkalım üstünlüğünü ortaya koymuştur (2). Ayrıca KEYNOTE-189 çalışmasında kemoterapi ile pembrolizumab kombinasyonunun metastatik non-skumöz KHDAK hastalarında kemoterapiye kıyasla hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı bildirilmiştir (3).

Bununla birlikte immünoterapiye verilen yanıtın yalnızca PD-L1 ekspresyonu ile açıklanamayacağı ve tümör mikroçevresindeki inflamatuvar durumun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Nötrofiller immünsüpresif sitokinler salgılayarak T-hücre yanıtını baskılayabilir ve tümör progresyonunu destekleyebilir. Bu nedenle yüksek NLR değerleri immünoterapi yanıtının azalması ile ilişkilendirilmektedir. Bagley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada immünoterapi tedavisi alan metastatik KHDAK hastalarında $NLR \geq 5$ olan grupta sağkalımın anlamlı derecede daha kötü olduğu bildirilmiştir (6). Daha geniş meta-analizlerde de yüksek NLR değerlerinin immünoterapi alan hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

PLR'nin prognostik değeri de trombositlerin tümör biyolojisindeki rolü ile açıklanabilir. Trombositler tümör hücrelerinin dolaşımında hayatta kalmasına katkıda bulunabilir, anjiyogenezi destekleyebilir ve metastatik yayılımı kolaylaştırabilir. Bu nedenle yüksek PLR değerleri tümör progresyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (5).

Çalışmamızda PD-L1 ekspresyonunun $\geq$ %50 olduğu hastalarda progresyonsuz sağkalımın daha iyi olması literatürdeki büyük klinik çalışmalar ile uyumludur. Ayrıca NLR ve PLR gibi sistemik inflamasyon göstergelerinin sağkalım ile ilişkili bulunması bu parametrelerin klinik pratikte kolay uygulanabilir prognostik biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Çalışma retrospektif ve tek merkezli bir analizdir ve hasta sayısı sınırlıdır. Bununla birlikte gerçek yaşam verilerini yansıtmaya ve inflamatuvar biyobelirteçlerin klinik pratikte kolay ve düşük maliyetle elde edilebilmesi çalışmanın önemli güçlü yönleri arasında yer almaktadır.

Metastatik KHDAK hastalarında immünoterapi tedavisi sırasında PD-L1 yüksekliği daha iyi progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bazal NLR ve PLR değerlerinin yüksek olması ise hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım açısından daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Bu bulgular NLR ve PLR'nin PD-L1'e ek olarak klinik risk sınıflamasında kullanılabilecek düşük maliyetli ve kolay erişilebilir prognostik belirteçler olabileceğini göstermektedir. Bu parametrelerin immünoterapi yanıtını öngörmedeki prediktif değerinin ortaya konulabilmesi için daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

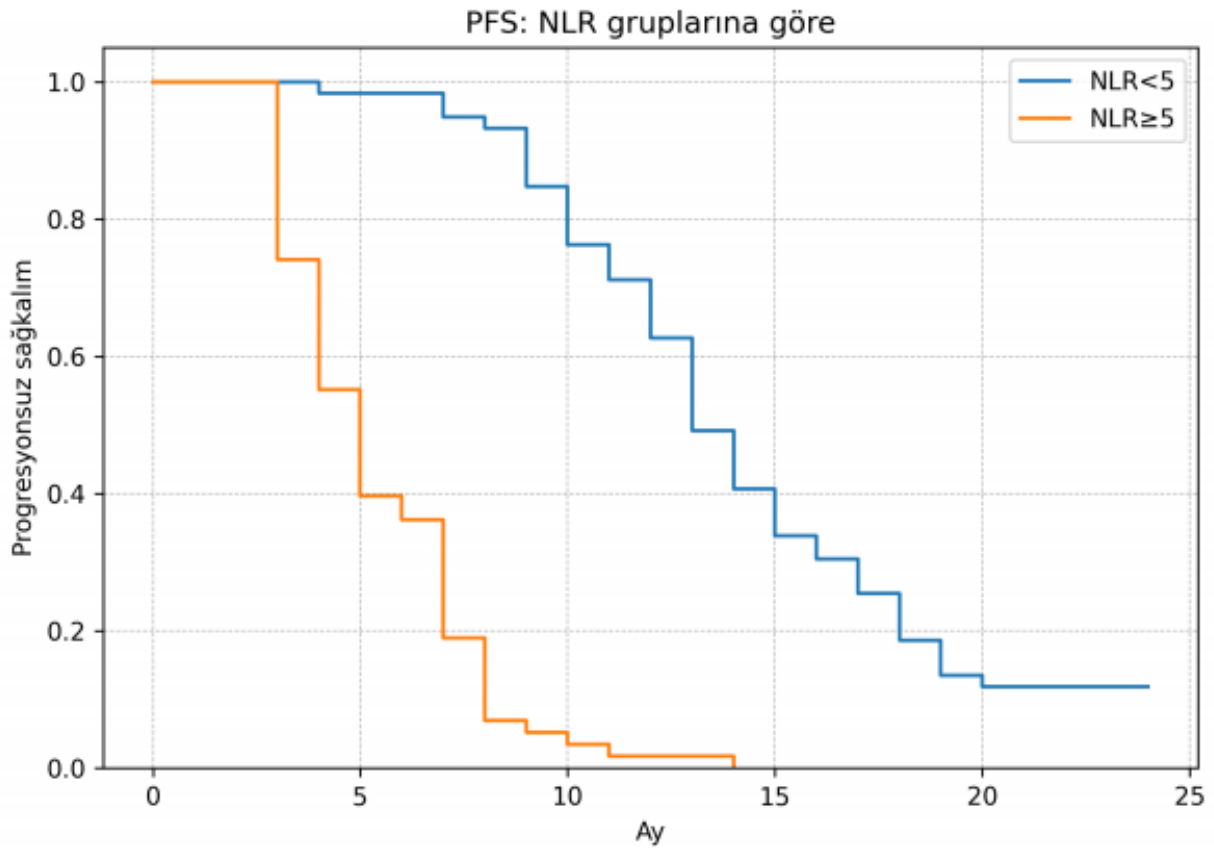
1. Reck M, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive NSCLC. **N Engl J Med.** 2016.

2. Mok TSK, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in PD-L1-expressing NSCLC (KEYNOTE-042). **Lancet**. 2019.
3. Gandhi L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic NSCLC (KEYNOTE-189). **N Engl J Med**. 2018.
4. Templeton AJ, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. **J Natl Cancer Inst**. 2014.
5. Guo D, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in cancer. **Oncotarget**. 2016.
6. Bagley SJ, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes with immune checkpoint inhibitors in NSCLC. **Lung Cancer**. 2017.

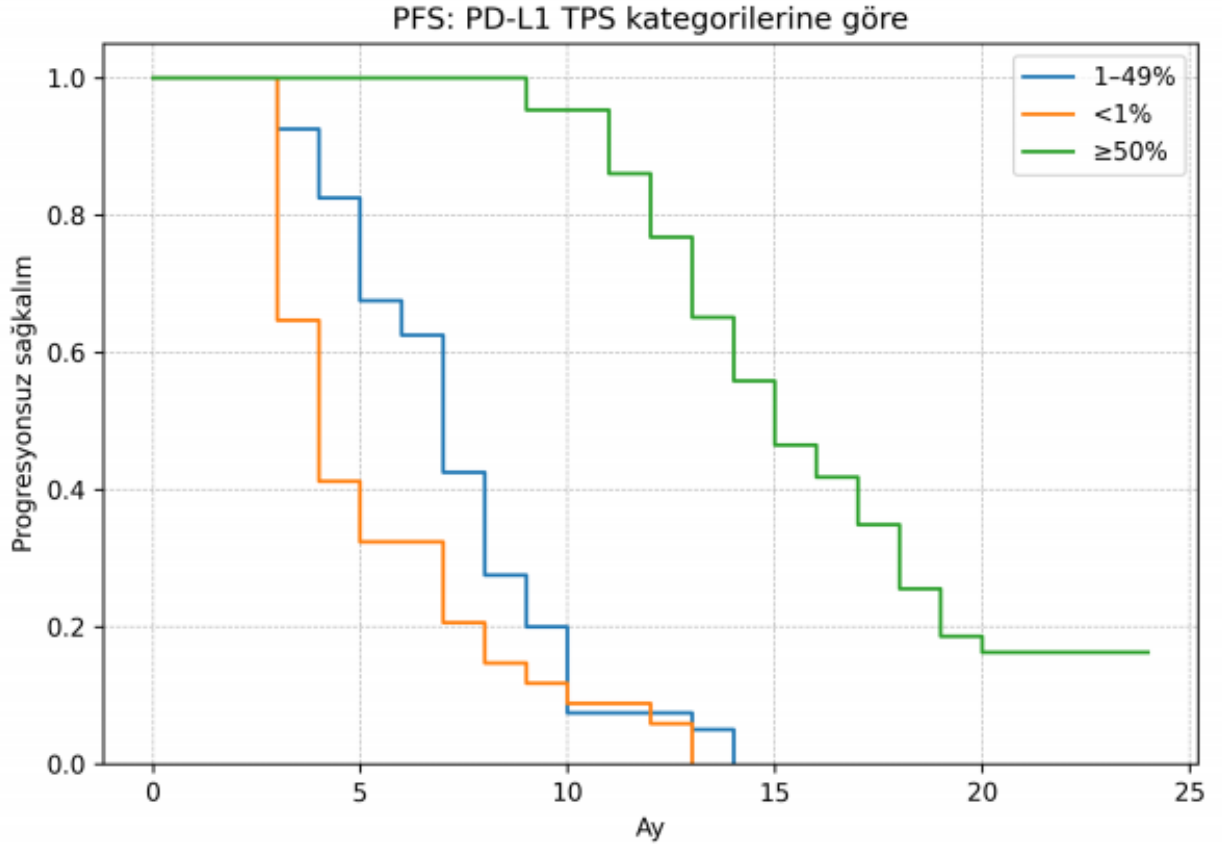
Anahtar Kelimeler : KHDAK, immunoterapi, NLR, PLR, PFS, OS

Resimler :

Resim Açıklaması: PFS: NLR gruplarına göre (cut-off 5)



Resim Açıklaması: PFS: PD-L1 TPS kategorilerine göre



Resim Açıklaması: PFS: PLR gruplarına göre (cut-off 200)

