



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Ruolo di Profilo Lipidico e Composizione
Corporea in Correlazione Agli Outcome Clinici dei
Pazienti con Neoplasia Solida in Stadio Avanzato
Trattamenti con Immunoterapia**

**Relatore: Chiar.ma
Rossana Berardi**

**Tesi di Laurea di:
Luca Santamaria**

A.A. 2023/2024

Indice

Abstract pagina 3

Introduzione pagina 8

Materiali e Metodi pagina 15

Risultati pagina 20

Caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti dello studio retrospettivo pagina 20

Caratteristiche immuno-metaboliche-lipidiche al baseline pagina 23

Caratteristiche della Composizione Corporea generale pagina 29

Associazione tra parametri del profilo circolante nutrizionale e immunologico ed esiti clinici pagina 26

Associazione delle caratteristiche clinico-patologiche e metaboliche agli esiti clinici pagina 34

Associazione tra parametri BC ed esiti clinici pagina 37

Discussione pagina 43

Bibliografia pagina 47

Abstract

Introduzione e obiettivi

Obiettivo della presente tesi sperimentale è quello di valutare l'impatto sull'autocome (progressione di malattia e sopravvivenza) dei fattori clinicopatologici, radiologici, immunitari (NLR), metabolici (diabete, ipertensione etc...) e nutrizionali (CONUT score), in una coorte retrospettiva di pazienti con tumori in stadio avanzato trattati con immunoterapia.

Materiali e Metodi

Sono stati raccolti i profili lipidici, compreso TC, TG, LDL, HDL, albumina, conta dei globuli bianchi, eventi cardiovascolari, diabete mellito, ipertensione, uso di statine al basale e BMI; parametri esaminati da pazienti all'inizio del trattamento con ICI. Lo stato nutrizionale è stato valutato utilizzando il punteggio CONUT, mentre i profili lipidici di base sono stati analizzati secondo le linee guida dell'American Heart Association. I punteggi di NLR e CONUT sono stati calcolati come indicatori di infiammazione e stato nutrizionale.

La tomografia computerizzata (TC) è stata utilizzata per stimare la composizione corporea, misurando vari indici di massa muscolare e grasso. Gli indici muscolari includono Skeletal Muscle Index (SMI), Psoas Muscle Index (PMI), Lean Psoas Muscle Area (LPMA) e Skeletal Body Index (SBI. Per quanto riguarda il grasso corporeo, la TC consente di misurare la Visceral Fat Area (VFA), la Subcutaneous Fat Area (SFA) e calcolare il rapporto tra grasso viscerale e sottocutaneo (VF/SF). Inoltre, viene calcolata la Total Fat Area (TFA), che rappresenta la somma di VFA e SFA.

Gli esiti clinici sono stati valutati utilizzando criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), con tasso di controllo di malattia (DCR), sopravvivenza libera da malattia (PFS) e sopravvivenza globale (OS) come misure di efficacia del trattamento.

Risultati

Il punteggio CONUT nei pazienti con un punteggio ≤ 4 , il DCR è significativamente più elevato rispetto a quelli con un punteggio >4 (70% vs 48%, $p < 0,001$). Nei pazienti con un punteggio CONUT ≤ 4 si è assistito a una PFS significativamente più prolungata (mediana PFS 14,8 versus 5,0 mesi, hazard ratio 0,47, IC al 95% 0,31-0,69, $p < 0,001$) e a una OS significativamente più prolungata rispetto a quelli con un punteggio CONUT > 4 (mediana OS 25,51 versus 7,04 mesi, HR 0,40, IC al 95% 0,26-0,60, $p < 0,001$). I pazienti con NLR

< 4 hanno presentato una PFS e una OS significativamente più prolungate (mediana PFS 13,61 versus 6,61 mesi, hazard ratio [HR] 0,66, IC al 95% 0,46-0,93, $p = 0,02$; mediana OS 35,8 versus 12,4 mesi, HR 0,53, IC al 95% 0,36-0,76, $p < 0,001$) rispetto a quelli con $NLR \geq 4$. Il controllo di malattia (DCR) è stato ottenuto nel 66% dei pz con ECOG 0-1 e nel 22% dei pazienti con ECOG uguale o $>$ di 2 ($p < 0,001$); la PFS è risultata pari a 10.72 mesi nei pazienti con ECOG tra 0-1 vs 2.73 mesi nei pazienti con ECOG ≥ 2 (HR 0.28, 95%CI 0.14-0.59, con $p < 0,001$). La OS è risultata pari a 21.93 mesi nei pazienti con ECOG pari a 0-1 vs 3.72 mesi nei pazienti con ECOG ≥ 2 (HR 0.25, 05%CI 0.12-0.50, $p < 0,001$).

I pazienti con un valore elevato di Contenuto di Tessuto Adiposo Intramuscolare hanno mostrato una PFS non significativamente differente rispetto a quelli con un valore basso, ma una OS significativamente inferiore (mediana di 11.9 mesi 35.8 mesi, hazard ratio 0.61, CI al 95% di 0.37-1.00, $p = 0.05$).

I pazienti con un valore elevato di Area di Massa Magra dello Psoas hanno mostrato sia una PFS significativamente più prolungata rispetto a quelli con un valore basso (mediana di 24.4 versus 7.2 mesi, hazard ratio 1.61, CI al 95% tra 1.00-2.60, $p = 0,05$) sia una OS significativamente più lunga (mediana di 35.8 versus 12.2 mesi, hazard ratio 1.69, CI al 95% di 1.69-2.79, $p = 0.04$).

Analisi e Discussione con le conclusioni

Tra i parametri del sangue periferico, il rapporto neutrofili/linfociti (NLR) è risultato un indicatore prognostico significativo, riflettendo l'infiammazione sistemica e offrendo preziose informazioni sulla risposta del paziente alla terapia con ICI.

Il punteggio CONUT, che valuta lo stato nutrizionale, si è rivelato utile nel predire degli esiti clinici, con outcome peggiore nei pazienti con punteggio CONUT elevato.

Dalla valutazione della composizione corporea emerge che la massa muscolare magra è un fattore prognostico chiave, mentre l'adipe non sembra influenzare significativamente la prognosi, se non negativamente per il grasso intramuscolare. Quindi la sarcopenia, caratterizzata dalla perdita di massa muscolare, può influire sull'efficacia dell'immunoterapia. Nonostante alcune limitazioni dello studio, come la natura retrospettiva e le dimensioni limitate della coorte, i risultati evidenziano l'importanza dello stato immuno-nutrizionale e della composizione corporea nella gestione ottimale dei pazienti oncologici trattati con ICI. Ulteriori ricerche sono necessarie per approfondire la

comprensione di questi fattori e identificare i pazienti con migliori probabilità di risposta al trattamento.

Parole Chiave

Immunoterapia, Composizione Corporea, NLR, CONUT

Indice delle figure e delle tabelle

Lista Figure:

- Figura 1:** Fattori intrinseci ed estrinseci che hanno un impatto sulla risposta all'immunoterapia nei pazienti con neoplasie solide [8], pag 10;
- Figura 2:** Evoluzione temporale delle conoscenze circa l'immunoterapia [8], pag.11;
- Figura 3:** DCR, PFS and OS in rapporto al CONUT score, pag. 33;
- Figura 4:** DCR, PFS e OS in rapporto al NLR al baseline, pag. 34;
- Figura 5:** PFS e OS dell'Area di Grasso Sottocutaneo, pag. 37;
- Figura 6:** PFS e OS dell'Area di Grasso Viscerale, pag. 38;
- Figura 7:** PFS e OS dell'Area di Grasso Totale, pag. 38;
- Figura 8:** PFS e OS del Rapporto tra grasso viscerale e sottocutaneo, pag. 39;
- Figura 9:** PFS e OS dell'Indice di Muscolatura Scheletrica, pag. 40;
- Figura 10:** PFS e OS dell'Indice di Muscolo Psoas, pag. 40;
- Figura 11:** PFS e OS del Contenuto di Tessuto Adiposo Intramuscolare, pag. 41;
- Figura 12:** PFS e OS dell'Area di Massa Magra dello Psoas, pag.41;
- Figura 13:** PFS e OS dell'Indice di Massa Scheletrica, pag. 42.

Lista Tabelle:

- Tabella 1:** Calcolo punteggio Conut Score, pag. 16;
- Tabella 2:** Caratteristiche clinico-patologiche, pag. 20/21/22/23;
- Tabella 3:** Profilo immuno-metabolico, pag. 24/25/26/27/28;
- Tabella 4:** Composizione Corporea generale, pag. 29/30;
- Tabella 5:** Composizione Corporea donne, pag, 30/31;
- Tabella 6:** Composizione Corporea uomini, pag 31/32;
- Tabella 7:** Analisi univariabili complete in base alle caratteristiche clinicopatologiche e metaboliche, pag. 35/36;
- Tabella 8:** Analisi multivariata per PFS e OS, pag. 37.

Elenco delle abbreviazioni/Glossario

BMI: Body Mass Index
CI: intervallo di confidenza
CONUT: Controlling Nutritional Status
CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DCR: Disease Control Rate
ICI: Inibitori Checkpoint Immunitario
irEAS: Immune Related Adverse Events
IT: ImmunoTerapia
HR: Hazard Ratio
OS: Sopravvivenza Globale
PD-1: Programmed cell Death protein 1
PD-L1: Programmed death-ligand 1
PFS: sopravvivenza free da progressione
RT: radioterapia
TKI: inibitori della tirosina chinasi

Introduzione

Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI), farmaci raggruppati sotto il termine semplificante di “immunoterapia”, hanno trasformato, in ambito oncologico, il panorama dei trattamenti disponibili per le neoplasie solide, negli ultimi 20 anni. Ogni giorno il sistema immunitario elimina cellule con mutazioni potenzialmente dannose, tra cui quelle cancerogene, bloccando la formazione di tumori; ciò si riassume nel termine Immunosorveglianza. Il trattamento chemioterapico delle neoplasie è solitamente indirizzato all'uccisione delle cellule tumorali. Gli ICI spostano il bersaglio terapeutico sul sistema immunitario, al di fuori della cellula neoplastica, riattivando o aumentando l'immunosorveglianza. Gli ICI agiscono legandosi alle proteine del checkpoint immunitario, associate ai linfociti T citotossici proteina 4 (CTLA-4), proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1) e proteina della morte programmata Ligando 1 (PD-L1) – prevenendo la loro attivazione [1]. In questo modo si ostacola l'immunoediting (o immunocorrezione), quel processo di evasione immunitaria mediata dal tumore, che gli permette di sopravvivere e crescere senza essere ostacolato dall'attività del sistema immunitario. Si promuove così lo sviluppo di una risposta antitumorale immunomediata. Il trattamento con ICI è ormai ordinario e integrato nelle linee guida di differenti tipi di neoplasie a seconda dello stadio, soprattutto quello di malattia avanzata, in cui osserviamo risposte inaspettatamente durevoli in termini di sopravvivenza libera da malattia e in rari casi di guarigione.

Nonostante ciò, l'immunoterapia (IT) rimane altamente eterogenea in termini di efficacia e di tossicità, caratterizzata da una significativa variabilità individuale, difficilmente prevedibile e che mostra diverse correlazioni con eventi avversi (irAE), aumentando il numero di patologie autoimmuni, prima rare, che oggi si incontrano nei pazienti trattati. Quindi in alcuni pazienti non solo è un trattamento non efficace, ma può risultare tossico [2].

In un sottogruppo di paziente che inizialmente risponde al trattamento immunoterapico, si possono sviluppare poi dei meccanismi di resistenza (resistenza acquisita); ciò ha molte cause tra le quali la perdita di visibilità delle cellule tumorali rispetto alle cellule immunitarie, la soppressione delle cellule T mediate dalle cellule tumorali, la transizione epitelio-mesenchimale; quindi la ricerca si sta concentrando anche sul superamento questa resistenza tramite l'individuazione dei meccanismi correlati ad essa dal punto di

vista clinico-patologico, molecolare e immunitario, per definire una strategia terapeutica che possa prolungare il beneficio dell'immunoterapia.[3]

La ricerca si è concentrata su varie sfaccettature degli Inibitori dei Checkpoint Immunitari, tra cui i trattamenti combinati, per aumentare il numero di pazienti che possano beneficiarne più a lungo, associando chemioterapia citotossica, agenti anti-angiogenici, radioterapia (RT); intendendo essere più mirati e abbattendo le resistenze, si massimizza l'effetto antitumorale dell'attività del sistema immunitario e si offre un trattamento più durevole rispetto immunoterapie in monoterapia [4].

Con l'acquisizione di maggiori conoscenze, l'immunoterapia non è più solo destinata agli stadi avanzati di malattia, dati non ancora pubblicati hanno riportato che nei pazienti con NSCLC in stadio IB-IIIa gli inibitori del checkpoint immunitario usati come neoadiuvanti in associazione a chemioterapia aumentano il tasso di risposta patologica completa rispetto alla sola chemioterapia. Numerosi ampi studi clinici di fase III sono ancora in corso con la strategia immunitaria nello scenario clinico (neo)adiuvante stadio IB-IIIa [5].

Il panorama terapeutico del melanoma non resecabile allo stadio III e IV è stato rivoluzionato dalle immunoterapie, oltre che dalla target-therapy. L'immunoterapia con monoterapia anti-PD-1 o ipilimumab più nivolumab è stato studiato in pazienti con metastasi cerebrali da melanoma e risultati sono a favore della combinazione con un tasso di risposta globale del 46% nei pazienti asintomatico, durata della risposta ragionevole e sopravvivenza libera da progressione superiore al 50% a 18 mesi. [6]

Nel carcinoma renale a cellule chiare metastatico, la prima linea è ormai divenuta la combinazione di nivolumab e ipilimumab; la seconda linea dopo un inibitore delle tirosinchinasi è il nivolumab, tuttavia, il trattamento di seconda linea è stato radicalmente modificato dalla relazione di due ampi studi che hanno mostrato un miglioramento della sopravvivenza dall'associazione tra nivolumab e cabozantinib; infine ritroviamo il nivolumab anche in terza linea [7].

Nuovi studi stanno cercando di chiarire l'impatto dei fattori estrinseci dell'ospite sulla risposta e sulla tossicità dell'ICI. Considerando lo stato di salute individuale, la dieta, lo stile di vita, BMI, il consumo di tabacco, alcool e altre sostanze che creano dipendenza, il sonno, inquinamento, il rumore, tutte le forme di radiazioni, le infezioni, le vaccinazioni, l'uso pre e concomitante di farmaci per patologie preesistenti allo sviluppo di neoplasia, comorbidità in generale, lo stress cronico. Insomma, tutti i fattori a cui è esposto il paziente, nel caso in analisi durante la terapia, e non prima, in senso preventivo. Questi fattori, incalcolabili ed eterogenei, rientrano nel termine ombrello "esposoma", fattori che

ha dimostrato di avere un impatto sull'efficacia e sul profilo di tossicità degli ICI. Anche i trattamenti sopracitati (ad esempio agenti chemioterapeutici, agenti antiangiogenici e radioterapia) possono essere considerati parte dell'esposoma, l'effetto citotossico degli agenti chemioterapici può facilitare la presentazione dell'antigene e rafforzare le risposte immunitarie antitumorali, aumentare l'espressione di PD-L1 e allo stesso modo, l'irradiazione può anche aumentare l'antigenicità del tumore arricchendo il pool di peptidi antigenici. L'importanza di queste variabili non sta solo nell'influenzare la globale risposta degli ICI, determinando un diverso effetto e risultato a seconda dei casi di presentazione, quindi dando prevedibilità, ma anche nell'essere modificabili e quindi, agendo su di essi, cambiare il contesto in cui agisce l'immunoterapia.

Figura 1

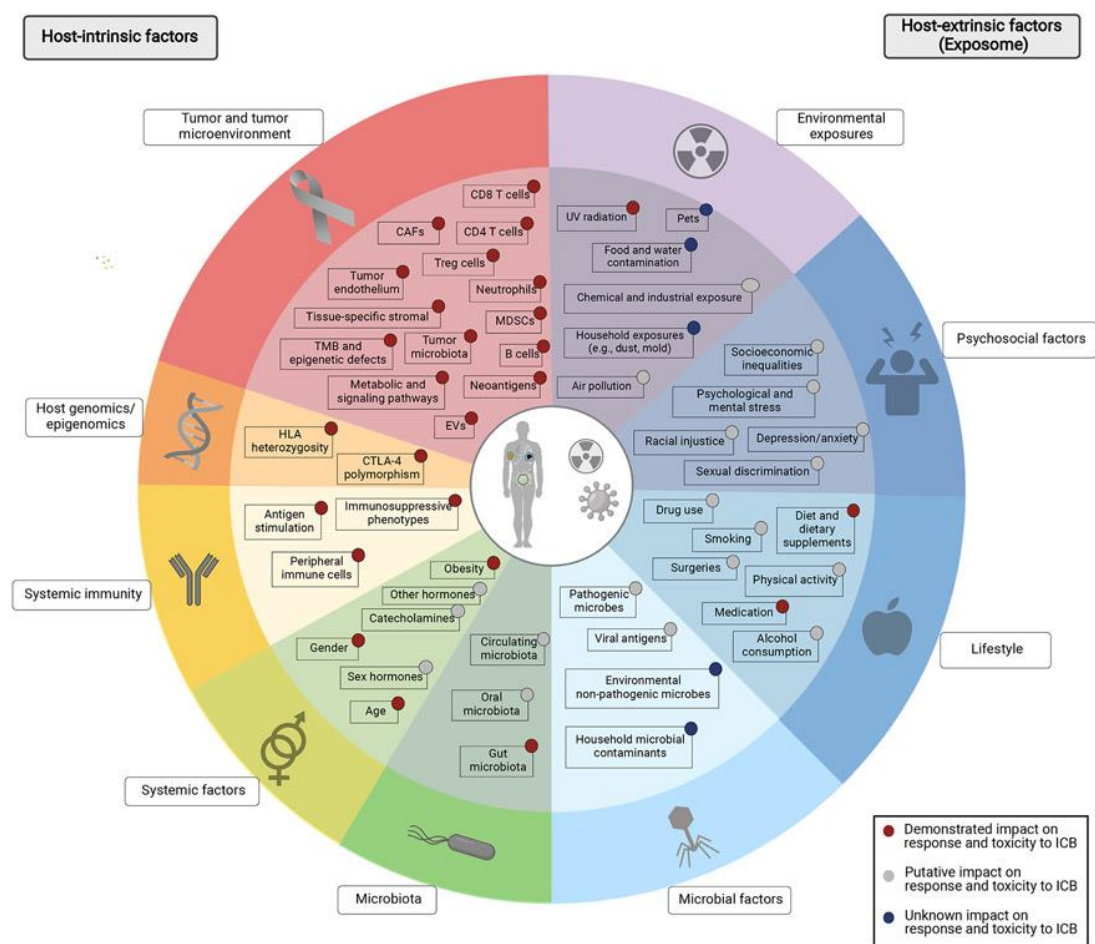


Figura 1. Fattori intrinseci ed estrinseci che hanno un impatto sulla risposta all'immunoterapia nei pazienti con neoplasie solide.[8]

Si inizia a comprendere l'impatto delle esposizioni, sia in acute e sia cumulative, sia interne sia esterne all'ospite (cioè, l'esposoma), sulla fisiologia dell'ospite e sulla risposta

La natura puntiforme e onnicomprensiva dell'esposoma rende l'analisi un compito arduo. Tuttavia, continuare a limitare il nostro studio a solo aspetto "genetico" e ignorare quello "ambientale" significa limitare la nostra capacità di comprendere appieno le complessità della salute e delle malattie umane. È solo attraverso il riconoscimento, l'apprezzamento e lo studio dedicato di questi fattori esterni che saremo in grado di delineare il loro contributo individuale e cooperativo alla salute generale compresa la funzione immunitaria e più specificamente il sistema immunitario antitumorale [11].

Gli effetti "esposomiali" già noti come l'esposizione al fumo di sigaretta possono aumentare i livelli di carica mutazionale del tumore e spiegare il tasso di risposta relativamente alto all'ICI NSCLC [12].

Nelle più comuni malattie cardiovascolari si impiegano spesso beta-bloccanti e studi clinici hanno dimostrati le implicazioni della loro combinazione con ICI [13].

Altra patologia comune tanto quanto il cancro e le patologie cardiovascolari è il diabete. I pazienti necessitano di assumere farmaci antidiabetici durante la terapia con farmaci antitumorali. Uno studio suggerisce che i pazienti affetti da cancro che ricevono terapia con anticorpi anti-PD1 necessitano di una seria considerazione quando scelgono i farmaci antidiabetici [14].

Farmaci di uso comune come le statine, hanno dimostrato un ruolo nei pazienti con mesotelioma pleurico maligno e pazienti con carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule trattati con inibitori PD-1 in modo intensità-dipendente. [15]

Il ruolo prognostico e predittivo dei componenti del profilo lipidico nei pazienti trattati con ICI può essere definito in sottogruppi con diverso profilo lipidico in cui sembra esserci un impatto diverso sull'attività immunitaria contro un tumore solido trattati con inibitori del checkpoint immunitario (ICI) [16].

Come già detto, non tutti i pazienti traggono benefici significativi da questi trattamenti; la risposta individuale alla terapia immunologica è attualmente difficile da prevedere. Per affrontare questa sfida, l'analisi della composizione corporea del paziente come possibile fattore predittivo dell'efficacia della terapia immunologica. In particolare, due fenotipi corporei opposti, ovvero l'atrofia muscolare/sarcopenia e l'eccesso di adiposità/obesità, potrebbero giocare un ruolo nel modulare i risultati della terapia. Identificare questi fattori potrebbe essere cruciale per migliorare l'efficacia dell'immunoterapia nel trattamento del cancro polmonare.[17]

Diversi studi hanno trovato un'associazione tra un indice di massa corporea (BMI) più elevato e migliori risultati clinici nei pazienti affetti da cancro. Un miglioramento della

sopravvivenza complessiva e della sopravvivenza libera da malattia è stato osservato nei pazienti con BMI elevato dopo aver ricevuto il trattamento con ICI rispetto ai pazienti con BMI basso; si introduce così il cosiddetto “paradosso dell’obesità”, associazione tra BMI elevato e sopravvivenza più lunga, che andrebbe ricercato nel tipo di deplezione [18,19,20].

La composizione corporea è cruciale per prognosticare gli esiti di salute in pazienti con cancro, cirrosi epatica e in quelli critici. Le scansioni TC offrono un'ottima opportunità per misurare con precisione muscolo e tessuto adiposo, ma l'analisi è costosa e laboriosa, limitando l'uso diffuso di queste misurazioni. Con il crescente interesse per la composizione corporea in ambito clinico sarà cruciale [21].

Le scansioni TC sono ampiamente usate per valutare la quantificazione precisa dei muscoli scheletrici, del tessuto adiposo intermuscolare, del tessuto adiposo viscerale e del tessuto adiposo sottocutaneo; questi sono i vari aspetti che stimano la composizione corporea. Quindi la quantità e la qualità del muscolo scheletrico e del tessuto adiposo offrono opportunità concrete per migliorare la nostra capacità di prognosi degli esiti clinici in molte malattie e di prevedere gli esiti sanitari nelle popolazioni cliniche.[22]

L'impatto della composizione corporea nei pazienti affetti da melanoma trattati con immunoterapia è stato esaminato con l'utilizzo di biomarcatori e fattori di stile di vita modificabili per predire la risposta al trattamento. Sebbene l'obesità sia stata precedentemente correlata a migliori risposte agli ICI non sono state riscontrate associazioni significative tra l'indice di massa corporea (BMI) e gli esiti del trattamento. Tuttavia, sono emerse tendenze che indicano risultati peggiori nei pazienti con adiposità più elevata e minore quantità e qualità muscolare [23].

Tramite misurazioni della tomografia studio si stanno esplorando le associazioni tra misure di massa muscolare e adiposità e i cambiamenti durante il trattamento con la progressione della malattia e la sopravvivenza globale. Diversamente dalla sarcopenia, già studiata, un tessuto adiposo intramuscolare e sottocutaneo più elevato è associato a una migliore prognosi durante l'immunoterapia. Quindi, i cambiamenti nel tessuto adiposo intramuscolare e sottocutaneo, piuttosto che la massa muscolare e il tessuto adiposo viscerale, possono predire i risultati dell'immunoterapia nei pazienti con cancro polmonare avanzato, indipendentemente da età, BMI, tipo di cancro e stadio [24].

La rilevanza clinica dei biomarcatori, quali l'espressione del ligando di morte cellulare programmata 1 (PD-L1), il carico di mutazioni tumorali (TMB), la presenza di linfociti infiltranti il tumore e biomarcatori tissutali o bioptici liquidi, come le alterazioni genomiche,

il rapporto neutrofili/linfociti nel sangue periferico o il DNA tumorale circolante, presenta notevoli variazioni in base al tipo di cancro e alle modalità di trattamento [25].

È stato dimostrato che il NLR ha un forte valore prognostico nei pazienti con tumore solido in tutti i tipi di cancro, stadi della malattia e strategie di trattamento [26].

L'albumina sierica, le sue variazioni nell'immunoterapia sono significativamente associate alla sopravvivenza [27].

I livelli sierici di colesterolo ed emoglobina erano significativamente più bassi nei pazienti con cancro gastrico rispetto ai soggetti sani, il che sembrava essere collegato alla progressione del cancro gastrico [28].

Il punteggio CONUT al momento della diagnosi è un parametro prognostico indipendente che predice la recidiva e i tempi di sopravvivenza nel SCLC [29].

Studi interdisciplinari che integrino le conoscenze sui fattori intrinseci ed estrinseci vanno dalla medicina alle scienze ambientali. Inoltre, richiederà nuove tecnologie e strategie creative per rilevare e quantificare le esposizioni (tecnologie degli smartphone, dispositivi di monitoraggio individuali) nonché una raccolta più creativa di campioni biologici (compreso latte materno e sangue cordonale, nonché denti e capelli) [30].

La nostra conoscenza sul tema sui fattori associati alla risposta all'ICI - sia fattori intrinseci che estrinseci dell'ospite - è in rapida evoluzione e dimostra l'alto livello di complessità delle interazioni coinvolte nel determinare la risposta all'ICI. Numerosi studi hanno sviluppato strutture e modelli matematici per creare un quadro più completo dell'immunità tumorale e della risposta all'ICI [31]. Questi studi sono estremamente utili nel guidare futuri studi preclinici e clinici per migliorare la nostra comprensione dei determinanti della risposta all'ICI e per migliorare le applicazioni diagnostiche e terapeutiche.

Materiali e Metodi

Abbiamo raccolte retrospettivamente le caratteristiche clinicopatologiche, infiammatorie (NLR), comorbilità metaboliche, e composizione corporea al baseline di pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e abbiamo studiato il loro ruolo nel predire gli esiti clinici.

Questo studio coinvolge una coorte retrospettiva per valutare lo stato nutrizionale dei pazienti con tumori solidi avanzati, tra cui come carcinoma polmonare non a piccole cellule, melanoma, carcinoma renale, carcinoma della testa e del collo, carcinoma uroteliale, carcinoma polmonare a piccole cellule, cancro al seno e altri. La valutazione dello stato nutrizionale è stata effettuata utilizzando il punteggio di controllo dello stato nutrizionale (CONUT), che tiene conto di parametri come albumina sierica, colesterolo totale, conta dei linfociti, composizione corporea tramite TC. I dati sono stati correlati al tasso di controllo della malattia (DCR) e alla sopravvivenza libera da progressione e globale (PFS/OS). I pazienti inclusi sono stati trattati con inibitori checkpoint immunitari (ICI), singolarmente o in combinazione con inibitori della tirosina chinasi (TKI) o chemioterapia. Sono stati anche analizzati i profili lipidici di base, con specifici cut-off di normalità secondo le linee guida dell'American Heart Association. Il punteggio NLR (rapporto neutrofili/linfociti) e il punteggio CONUT sono stati calcolati come indicatori di infiammazione e stato nutrizionale.

Sono stati raccolti il profilo lipidico circolante di base compreso il colesterolo totale (TC), i trigliceridi (TG), le lipoproteine a bassa densità (LDL), le lipoproteine ad alta densità (HDL), i livelli di albumina e la conta dei globuli bianchi. I cut-off per la normalità di TC, TG, LDL e HDL, secondo l'American Heart Association, erano ≥ 200 mg/dl per TC, ≥ 150 mg/dl per TG, ≥ 100 mg/dl per LDL, < 40 mg/dl per HDL nei maschi, < 50 mg/dl per HDL nelle femmine [32].

I punteggi di NLR e del CONUT score sono stati calcolati secondo gli studi 27,28. Il NLR è stato definito "alterato" quando uguale o superiore a 4 e "basso" quando inferiore a 4.

Il punteggio CONUT è stato definito come mostrato nella **Tabella 1**.

Tabella 1. Calcolo punteggio CONUT Score.

Variable	Normal	Light	Moderate	Severe
Serum albumin (g/dl)	3.5-4.5	3.0-3.49	2.5-2.9	<2.5
Albumin score	0	2	4	6
Total lymphocyte count (mm³)	≥1600	1200-1599	800-1199	<800
Total lymphocyte count score	0	1	2	3
Total cholesterol (mg/dl)	>180	140-180	100-139	<100
Total cholesterol score	0	1	2	3
CONUT score	0-1	2-4	5-8	9-12
Assessment	Normal	Light	Moderate	Severe

È stato definito un punteggio CONUT “normale”: sottogruppi Normal (0-1) e Light (2-4). È stato definito un punteggio CONUT alterato: sottogruppi Moderate (5-8) e Severe (9-12).

Per approfondire il profilo metabolico dei pazienti all'inizio dell'immunoterapia checkpoint (ICI), sono state esaminate le loro storie mediche per eventi cardiovascolari (CV), diabete mellito (DM), ipertensione (HT), uso di statine al basale e indice di massa corporea (BMI). Gli eventi cardiovascolari sono stati definiti come qualsiasi malattia che coinvolge il cuore o i vasi sanguigni, seguendo le definizioni del National Cancer Institute e dell'American Heart Association [33].

Il BMI è stato ottenuto dividendo il peso del paziente per il quadrato della sua altezza e misurato in chilogrammi per metro quadrato. Abbiamo poi confrontato i pazienti in base

alle categorie BMI definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [34]. Coloro con un BMI tra 25 e 29,9 kg/m² sono stati classificati come sovrappeso, mentre quelli con un BMI di 30 kg/m² o superiore sono stati considerati obesi. Questi due gruppi sono stati confrontati con quelli che avevano un BMI inferiore a 25 kg/m², che includeva sia pazienti con peso normale (BMI: 18,5-24,9 kg/m²) che pazienti sottopeso (BMI < 18,5 kg/m²). Inoltre, per evitare l'effetto negativo sulla prognosi causato dalla cachessia, è stata condotta un'ulteriore analisi confrontando i pazienti con BMI di 25 kg/m² o superiore con quelli con peso normale [35].

I parametri di laboratorio sono stati raccolti sia al basale prima dell'inizio del trattamento, sia a 6-8 settimane durante il trattamento.

La TAC è un'analisi non invasiva e a basso costo della composizione corporea che permette di quantificare indici di massa muscolare (tutti di calcoli sono a partire da L3, su singola scansione assiale) quali Skeletal Muscle Index (Indice di Muscolatura Scheletrica Psoas Muscle Index (Indice di Muscolo Psoas), Intramuscular Adipose Tissue Content (Contenuto di Tessuto Adiposo Intramuscolare), LPMA Lean Psoas Muscle Area (Area Massa Magra Psoas), SBI Skeletal Body Index (Indice di Massa Scheletrica).

Tali parametri sono descritti come:

- SMI Skeletal Muscle Index (Indice di Muscolatura Scheletrica) calcolato: area muscolare totale (cm², da L3) / altezza² (m²);
- PMI Psoas Muscle Index (Indice di Muscolo Psoas) calcolato: area totale dello psoas (cm², L3) /altezza² (m²);
- IMAC Intramuscular Adipose Tissue Content (Contenuto di Tessuto Adiposo Intramuscolare)calcolato:
assottigliamento spessore del muscolo erettore spinale/ assottigliamento grasso sottocutaneo (erector HU / subcutaneous fat HU);
- LPMA Lean Psoas Muscle Area (Area Massa Magra Psoas) calcolato:
area totale dello psoas (cm², L3) x lean PMD; lean PMD = (densità del muscolo psoas + 85) /170;
- SBI Skeletal Body Index (Indice di Massa Scheletrica) calcolato:
area muscolare scheletrica (L3, cm²) / Area di superficie corporea (m²).

Sempre tramite TAC abbiamo calcolato gli Indici di Grasso un'analisi non invasiva e a basso costo della composizione corporea che permette di quantificare indici di Massa Grassa come VFA Visceral Fat Area (Area di Grasso Viscerale), SFA Subcutaneous Fat

Area (Area di Grasso Sottocutaneo), VF/SF Visceral to Subcutaneous Fat Area Ratio (Rapporto tra grasso viscerale e sottocutaneo), TFA Total Fat Area (Area Grasso Totale).

Tali parametri sono descritti come:

- VFA Visceral Fat Area (Area di Grasso Viscerale) (cm²);
- SFA Subcutaneous Fat Area (Area di Grasso Sottocutaneo) (cm²);
- VF/SF Visceral to Subcutaneous Fat Area Ratio (Rapporto tra grasso viscerale e sottocutaneo)calcolato:
VFA (cm²) / SFA (cm²). ATTENZIONE: qui il calcolo del rapporto è tra volumi, poiché è su singola fetta.È equivalente;
- TFA Total Fat Area (Area Grasso Totale) (cm²) calcolato:
VFA + SFA (cm²).

La definizione di valore elevato o basso dei parametri di composizione corporea da TAC è stata definita sulla base della mediana tenendo conto del sesso del paziente

Abbiamo valutato la risposta ai trattamenti con inibitori checkpoint immunitari (ICI) utilizzando i criteri RECIST (versione 1.1). Il tasso di controllo della malattia (DCR) è stato definito come la proporzione di pazienti con evidenza radiologica di risposta completa, risposta parziale e malattia stabile. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) sono state calcolate a partire dall'inizio del trattamento con ICI (sia in monoterapia che in combinazione) fino alla progressione radiologica o al decesso/ultimo follow-up per la PFS, e fino al decesso/ultimo follow-up per l'OS. Per i pazienti senza progressione, la censura è stata applicata all'ultima valutazione radiologica senza segni di progressione; per i pazienti ancora in vita al momento dell'analisi, la censura è stata basata sull'ultima interazione. L'approvazione etica è stata ottenuta dai comitati etici locali e dal Comitato Etico Regionale delle Marche (C.E.R.M., Numero di riferimento 19/792), e tutte le procedure sono state condotte in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e la Buona Pratica Clinica.

Analisi Statistica

I dati demografici, clinicopatologici e di trattamento sono stati estratti dalle cartelle cliniche elettroniche. Le caratteristiche di base sono state presentate utilizzando il conteggio e la percentuale per le variabili categoriali, la mediana e l'intervallo per le variabili continue. Le curve di sopravvivenza sono state tracciate utilizzando il metodo Kaplan-Meier (KM) e le differenze nella probabilità di sopravvivenza tra gli strati sono state valutate mediante test log-rank (Mantel-Cox). Il follow-up mediano è stato calcolato utilizzando il metodo KM

inverso. I rapporti di rischio (HR) di progressione e morte sono stati calcolati utilizzando il modello di rischio proporzionale di Cox univariabile/multivariabile. Per stimare il valore prognostico indipendente, è stata eseguita anche l'analisi multivariabile utilizzando variabili con un valore $p < 0,05$ all'analisi univariabile utilizzando la selezione graduale all'indietro per correggere la multicollinearità. Per l'analisi statistica è stato utilizzato R 3.6.3 (R Project for Statistical Computing), con tutte le stime riportate con corrispondenti intervalli di confidenza al 95% e un livello di significatività a due code di $p < 0,05$.

RISULTATI

Caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti dello studio retrospettivo

Un totale di 189 pazienti con tumori solidi avanzati trattati con ICI, in monoterapia o in combinazione con TKI o chemioterapia, sono stati arruolati nello studio per analizzare l'impatto di componenti distinti del profilo lipidico circolante sugli esiti. L'età mediana all'inizio del trattamento immunoterapico era di 69 anni (range: 38-92), 95 (50,3%) avevano meno di 70 anni; 134 (70,9%) pazienti erano uomini e 100 (55,9%) erano attuali/ex fumatori. La maggior parte dei pazienti (N=92 [48,7%]) erano affetti da NSCLC avanzato, 145 (76,7%) sono stati sottoposti a ICI in monoterapia 44 (23,3%) in combinazione tra Immunoterapia e/o Chemioterapia e/o TKI, 127 (67%) hanno ricevuto ICI in prima linea e 179 (95,2%) hanno mantenuto un PS ECOG basale di 0 o 1, Eventi Avversi Correlati all'Immunoterapia si sono verificati in 53 (28,04%) pazienti (**Tabella 2**).

Tabella 2. Caratteristiche clinico-patologiche.

Caratteristiche	TOTALE n=189
Età	
Mediana (range)	69.0 (38.0,92.0)
Età	
<70	95 (50.3%)
≥70	94 (49.7%)
Sesso	
Femmine	55 (29.1%)

Maschi	134 (70.9%)
Stato di Fumatore	
In Atto/ Precedente	100 (55.9%)
Mai	79 (44.1%)
NA	10
Istologia	
Uroteliale	14 (7,41%)
Testa-Collo	12 (6,35%)
Melanoma	30 (15,87%)
NSCLC (tumore polmonare non a piccole cellule)	92 (48,68%)
RCC (carcinoma a cellule renali)	30 (15,87%)
Altri	11 (5,82%)
Tipo di Tumore	
NSCLC (tumore polmonare non a piccole cellule)	92 (48.7%)
Melanoma	30 (15.9%)
RCC (carcinoma a cellule renali)	30 (15.9%)
Altri	37 (19.6%)

Linea di Trattamento	
Prima	127 (67%)
≥Seconda	62 (33%)
Tipo di Trattamento	
Inibitori Checkpoint Immunitari	145 (76.7%)
Inibitori Checkpoint Immunitari + Chemioterapia	34 (18.0%)
Inibitori Checkpoint Immunitari + Inibitori delle Tirosinchinasi	10 (5.3%)
Gruppo di Terapia	
Monoterapia	145 (76.7%)
Combo (Immunoterapia + Chemioterapia + Inibitori Tirosinchinasi)	44 (23.3%)
Eventi Avversi Correlati all'Immunoterapia	
Sì	53 (28,04%)
No	136 (71,96%)
ECOG	
0-1	179 (95.2%)
≥2	9 (4.8%)

NA	1
Siti Metastasi	
0-1	85 (44.98%)
≥2	104 (55.02%)
Metastasi Epatiche	
Sì	26 (13.8%)
No	163 (86.2%)
Metastasi Cerebrali	
Sì	27 (14.3%)
No	162 (85.7%)
Metastasi Ossee	
Sì	49 (25.9%)
No	140 (74.1%)

Caratteristiche immuno-metaboliche-lipidiche al baseline

Per quanto riguarda le comorbidity metaboliche, il 28,9% (n=54) aveva un'anamnesi positiva per malattia cardiovascolare, il 21,7% (n=41) per diabete mellito, il 51,9% (n=98) per ipertensione arteriosa.

Per quanto riguarda il BMI, il 36% (n=68) dei pazienti era in sovrappeso e il 13,2% (n=25) era obeso.

Per quanto concerne il NLR mediano al basale era 3,61 (intervallo: 0,18-25,5), alterato in 87 pazienti (46.0%) e nella norma in 102 (54.0%), NLR a 6-8 settimane dall'inizio dell'immunoterapia aveva una mediana di 3.47 (intervallo: 0.210 - 52.8], alterato 71 (39.9%), normale in 107 (60.1%), il Delta NLR è aumentato in 91 (51.1%) e Stabile o Diminuito in 87 (48.9%).

Per quanto riguarda il profilo lipidico circolante al basale, TC \geq 200 mg/dl è stato rilevato in 53 pazienti (28,2%; 53/188 con dati disponibili), HDL $<$ 40 mg/dl per gli uomini e $<$ 50 mg/dl per le donne in 92 (43,2 %; 54/125 con dati disponibili), LDL \geq 100 mg/dl in 35 (29,7%; 35/118 con dati disponibili), TG \geq 150 mg/dl in 31 (34,4%; 31/90 con dati disponibili) pazienti.

Per quanto riguarda il punteggio CONUT, disponibile per 186 pazienti, 43 (n=23,1%) avevano un valore di punteggio superiore a 4, indicante uno stato nutrizionale sistemico peggiore. Come previsto, i pazienti con punteggio CONUT più elevato avevano anche un NLR più elevato al basale. (**Tabella 3**)

Tabella 3. Profilo immuno-metabolico.

Profilo immuno-metabolico	TOTALE n=189
Anamnesi Cardiovascolare	
No	133 (71.1%)
Sì	54 (28.9%)
NA	2
Diabete Mellito	
No	148 (78.3%)
Sì	41 (21.7%)

Ipertensione	
No	91 (48.1%)
Sì	98 (51.9%)
Statina al baseline	
No	129 (69.4%)
Sì	57 (30.6%)
NA	3
Steroidi al baseline	
No	140 (74.9%)
Sì	47 (25.1%)
NA	2
Inibitori di Pompa Protonica al baseline	
No	113 (61.1)
Sì	72 (38.9)
NA	4
Antibiotici al baseline	

No	183 (98.4%)
Sì	3 (1.6%)
NA	3
Categoria di BMI	
Mediana [range]	24.8[17.3,43.2]
Sottopeso	8 (4.2%)
Normopeso	88 (46.6%)
Sovrappeso	68 (36.0%)
Obeso	25 (13.2%)
NLR baseline	
Mediana [range]	3.61 [0.180, 25.5]
NLR al baseline (cut-off)	
Alterato ≥ 4	87 (46.0%)
Normale < 4	102 (54.0%)
NLR a 6-8 settimane	
Mediana [range]	3.47 [0.210, 52.8]

NLR at 6-8 settimane (cut-off)	
Alterato ≥ 4	71 (39.9%)
Normale < 4	107 (60.1%)
NA	11
Delta NLR	
Alterato	91 (51.1%)
Stabile o Diminuito	87 (48.9%)
NA	11
Colesterolo Totale	
Mediana [range]	174 [86,336]
Alterato ≥ 200	53 (28.2%)
Normale < 200	135 (71.8%)
NA	1
HDL	
Mediana [range]	44 [11,92]
Alterato $\geq 40/45$ femmina/maschio	54 (43.2%)
Normale $< 40/45$ femmina/maschio	71 (56.8%)

NA	64
LDL	
Mediana [range]	44 [27,190]
Alterato \geq 130	35 (29.7%)
Normale $<$ 130	83 (70.3%)
NA	71
Trigliceridi	
Mediana [range]	118[52,306]
Alterato \geq 170	31 (34.4%)
Normale $<$ 170	59 (65.6%)
NA	99
CONUT score	
Alterato (\geq 5)	43 (23.1%)
Normale (0-4)	143 (76.9%)
NA	3

Caratteristiche della Composizione Corporea generale

Nel sottogruppo di 104 pazienti in cui era disponibile la TAC, si hanno i seguenti valori per gli indici di massa muscolare (tutti di calcoli sono a partire da L3, su singola scansione assiale): Skeletal Muscle Index (Indice di Muscolatura Scheletrica) è risultato elevato in 52 pazienti, basso in 52, la mediana è di 45.2 (intervallo: 0.00473 - 71.4), Psoas Muscle Index (Indice di Muscolo Psoas) è elevato in 53 pazienti, basso in 51, la mediana è di 9.54 (intervallo: 0.0746, 17.7), Intramuscular Adipose Tissue Content (Contenuto di Tessuto Adiposo Intramuscolare) è elevato in 51 pazienti, basso in 53, la mediana è di -0.191 (intervallo: -0.627 - 0.422), Lean Psoas Muscle Area (Area Massa Magra Psoas) è elevato in 52 pazienti, basso in 52, la mediana è di 1110 (intervallo: 312 – 2280), Skeletal Body Index (Indice di Massa Scheletrica) è elevato in 52 pazienti, basso in 52, la mediana è di 708 (intervallo: 69.9 – 1070); i valori degli indici di adipe sono i seguenti: Subcutaneous Fat Area (Area di Grasso Sottocutaneo) è elevato in pazienti 52, basso in 52, la mediana è di 134 (intervallo: 27.4 – 556), Visceral Fat Area (Area di Grasso Viscerale) è elevato in 54 pazienti, basso in 50, la mediana è di 191 (intervallo: 25.0 – 588), Total Fat Area (Area Grasso Totale) è elevato in 51 pazienti, basso 53, la mediana è di 337 (intervallo: 52.4 – 1110), Visceral/Subcutaneous Fat RATIO (Rapporto tra grasso viscerale e sottocutaneo) è elevato in 50 pazienti, basso in 54, la mediana è di 1.43 (intervallo: 0.262 - 5.22) (**Tabella 4**).

I valori dei parametri di composizione corporea per sesso sono sintetizzati nella **Tabella 5** per le donne e nella **Tabella 6** per gli uomini.

Tabella 4. Composizione Corporea generale.

INDICE MUSCOLARE	TOTALE 104 PZ	INDICE ADIPE	TOTALE 104 PZ
Skeletal Muscle Index		Subcutaneous Fat Area (cm²)	
Elevato	52	Elevato	52
Basso	52	Basso	52
Mediana [range]	45.2 [0.00473, 71.4]	Mediana [range]	134 [27.4, 556]
Psoas Muscle Index		Visceral Fat Area (cm²)	

Elevato	53	Elevato	54
Basso	51	Basso	50
Mediana [range]	9.54 [0.0746, 17.7]	Mediana [range]	191 [25.0, 588]
Intramuscolar Adipose Tissue Content		Total Fat Area (cm2)	
Elevato	51	Elevato	51
Basso	53	Basso	53
Mediana [range]	-0.191 [-0.627, 0.422]	Mediana [range]	337 [52.4, 1110]
Lean Psoas Muscle Area		Visceral/Subcutaneous Fat RATIO	
Elevato	52	Elevato	50
Basso	52	Basso	54
Mediana [range]	1110 [312, 2280]	Mediana [range]	1.43 [0.262, 5.22]
Skeletal Body Index			
Elevato	52		
Basso	52		
Mediana [range]	708 [69.9, 1070]		

Tabella 5. Composizione Corporea donne.

INDICE MUSCOLARE DONNE	TOTALE 28 PZ	INDICE ADIPE DONNE	TOTALE 28 PZ
Skeletal Muscle Index		Subcutaneous Fat Area (cm2)	
Elevato	14	Elevato	14
Basso	14	Basso	14
Mediana [range]	42.0 [19.7,	Mediana [range]	172 [45.0, 393]

	59.3]		
Psoas Muscle Index		Visceral Fat Area (cm2)	
Elevato	14	Elevato	14
Basso	14	Basso	14
Mediana [range]	8.22 [3.35, 13.5]	Mediana [range]	141 [37.3, 353]
Intramuscolar Adipose Tissue Content		Total Fat Area (cm2)	
Elevato	14	Elevato	14
Basso	14	Basso	14
Mediana [range]	-0.114 [-0.441, 0.422]	Mediana [range]	312 [82.2, 745]
Lean Psoas Muscle Area		Visceral/Subcutaneous Fat RATIO	
Elevato	14	Elevato	14
Basso	14	Basso	14
Mediana [range]	899 [312, 1550]	Mediana [range]	0.834 [0.262, 1.52]
Skeletal Body Index			
Elevato	14		
Basso	14		
Mediana [range]	653 [316, 835]		

Tabella 6. Composizione Corporea uomini.

INDICE MUSCOLARE UOMINI	TOTALE 76 PZ	INDICE ADIPE UOMINI	TOTALE 76 PZ
Skeletal Muscle Index		Subcutaneous Fat Area (cm2)	
Elevato	38	Elevato	38

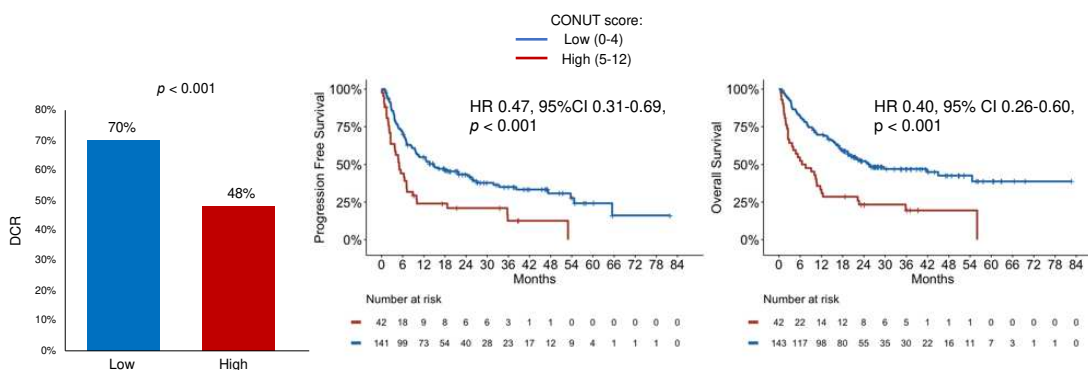
Basso	38	Basso	38
Mediana [range]	47.8 [17.1, 71.4]	Mediana [range]	127 [27.4, 556]
Psoas Muscle Index		Visceral Fat Area (cm2)	
Elevato	39	Elevato	40
Basso	37	Basso	36
Mediana [range]	10.7 [3.77, 17.7]	Mediana [range]	200 [25.0, 588]
Intramuscolar Adipose Tissue Content		Total Fat Area (cm2)	
Elevato	37	Elevato	37
Basso	39	Basso	39
Mediana [range]	-0.217 [-0.627, 0.357]	Mediana [range]	343 [52.4, 1110]
Lean Psoas Muscle Area		Visceral/Subcutaneous Fat RATIO	
Elevato	38	Elevato	36
Basso	38	Basso	40
Mediana [range]	1260 [372, 2280]	Mediana [range]	1.67 [0.662, 5.22]
Skeletal Body Index			
Elevato	36		
Basso	40		
Mediana [range]	734 [279, 1070]		

Associazione tra parametri del profilo circolante nutrizionale e immunologico ed esiti clinici

Il periodo di osservazione mediano è stato di 29,1 mesi [IC al 95%: 27,2-37,2]. Al fine di esaminare l'impatto sulla sopravvivenza dei parametri relativi al profilo nutrizionale e immunologico circolante, abbiamo analizzato la correlazione di ciascuna variabile con DCR (tasso di controllo della malattia), PFS (sopravvivenza libera da progressione) e OS (sopravvivenza globale).

Per quanto concerne il punteggio CONUT, considerando il DCR, i pazienti con un punteggio inferiore o uguale a 4, indicativo di uno stato nutrizionale ottimale, hanno mostrato una percentuale significativamente più elevata di risposta completa, risposta parziale o mantenimento della malattia rispetto a quelli con un punteggio superiore a 4 (70% vs 48%, $p < 0,001$). I pazienti con un punteggio CONUT ≤ 4 hanno registrato una PFS significativamente più prolungata (mediana PFS 14,8 versus 5,0 mesi, hazard ratio 0,47, IC al 95% 0,31-0,69, $p < 0,001$) e un OS significativamente più esteso rispetto a quelli con un punteggio CONUT > 4 (mediana OS 25,51 versus 7,04 mesi, HR 0,40, IC al 95% 0,26-0,60, $p < 0,001$) (**Figura 3**).

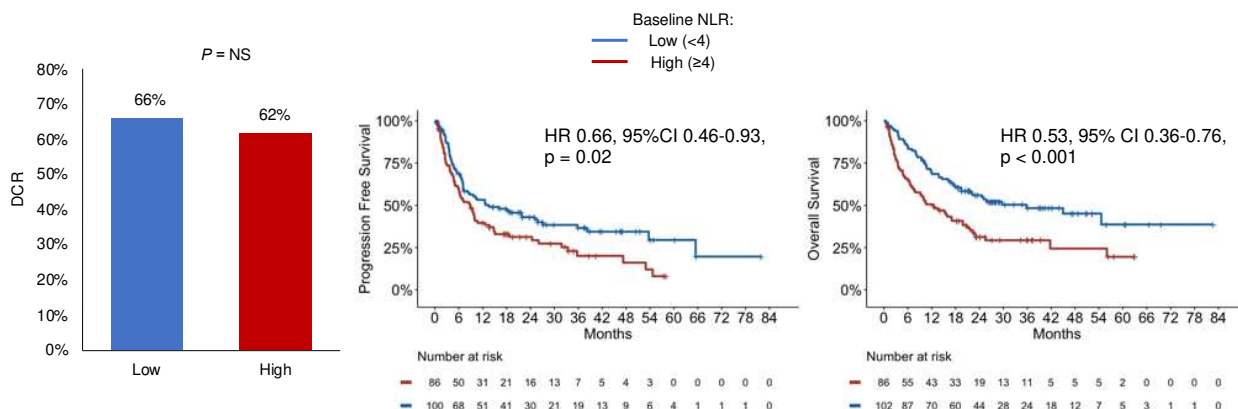
Figura 3. DCR, PFS and OS in rapporto al CONUT score



Riguardo al rapporto neutrofili/linfociti (NLR) al basale, non è stata osservata alcuna differenza significativa nel tasso di controllo della malattia (DCR) tra i pazienti con NLR < 4 rispetto a quelli con NLR ≥ 4 (66% vs 62%, non significativo). I pazienti con NLR < 4 hanno registrato una significativa prolungata sopravvivenza libera da progressione (PFS) (mediana PFS 13,61 versus 6,61 mesi, hazard ratio [HR] 0,66, IC al 95% 0,46-0,93, $p = 0,02$) e una significativamente estesa sopravvivenza complessiva (OS) rispetto a quelli con NLR ≥ 4 (mediana OS 35,8 versus 12,4 mesi, HR 0,53, IC al 95% 0,36-0,76, $p < 0,001$).

In altre parole, al momento dell'inizio del trattamento, non c'è stata una differenza significativa nel tasso di controllo della malattia tra i pazienti con diversi livelli di NLR. Tuttavia, i pazienti con NLR inferiore a 4 hanno mostrato una PFS significativamente più lunga e una sopravvivenza globale significativamente prolungata rispetto a quelli con NLR uguale o superiore a 4. (**Figura 4**).

Figura 4. DCR, PFS e OS in rapporto al NLR al baseline.



Per quanto riguarda le variazioni dell'NLR dal basale a 6-8 settimane dopo l'inizio dell'ICI, considerando la DCR, i pazienti con qualsiasi riduzione (o stabilità) dell'NLR avevano una percentuale più elevata di CR/PR/SD (75% vs 59%, p = 0,045), OS significativamente più lunga (OS mediana 25,5 rispetto a 15,2 mesi, HR 0,68, IC 95% 0,46-1,00, p = 0,05), rispetto ai pazienti con un aumento di NLR. Nessuna differenza significativa è stata osservata nella PFS.

Associazione delle caratteristiche clinico-patologiche e metaboliche agli esiti clinici

L'età ha un impatto sugli esiti clinici in termini di DCR, osservata nel 74% per chi ha meno di 70 anni vs 55% per chi ha più di 70 anni con p<0.001, ma anche la PFS è di 16.14 mesi vs 6.97(HR 0.61, CI 95% di 0.43-0.87 con p=0.006), e la sopravvivenza globale 41.8 mesi vs 13.8, con HR 0.61 e 95%CI 0.42-0.89 con p=0.01 per chi ha meno di 70 anni in confronto a chi ha più di 70 anni.

Di discreta significatività è anche la differenza tra i tipi di tumori in PFS e OS, infatti nel NSCLC per PFS abbiamo una mediana di 9.73 mesi, HR 1.74, in un 95%CI 1.01-2.99, con p=0.04 e per OS abbiamo una mediana di 16.96, HR 2.09, in un 95%CI 1.12-3.89 con p=0.02; nel RCC troviamo per PFS una mediana di 18.81, HR 1.15, in un 95%CI 0.57-

2.34, con $p=0.69$ e per OS un mediana di NA, HR 0.63, in un 95%CI 0.26-1.55, con $p=0.31$; altri tumori hanno per PFS una mediana di 5.06, HR 3.08, in un 95%CI 1.66-5.72, con $p<0.001$ e per OS una mediana di 7.92 mesi, HR 3.40, in un 95%CI 1.71-6.78, con $p<0.001$.

Incide anche ECOG, la DCR è stata ottenuta nel 66% dei pz con ECOG 0-1, mentre nel 22% dei pz con ECOG uguale o > di 2 con $p<0.001$; la PFS è di 10.72 mesi con ECOG tra 0-1 vs 2.73 mesi con ECOG ≥ 2 , con HR 0.28, in un 95%CI 0.14-0.59, con $p<0.001$, la OS è di 21.93 mesi tra 0-1 vs 3.72 mesi con ≥ 2 , HR 0.25, 05%CI 0.12-0.50, $p<0.001$.

I pz trattati con ICI in prima linea hanno ottenuto una DCR nel 75% dei casi contro un 49% dei pazienti trattati in seconda linea e oltre, con $p<0.001$; una differenza in PFS 14.76 vs 5.46, HR 0.60, in un 95%CI 0.41-0.87, con $p=0.007$, ma una OS 24.6 vs 12.4, HR 0.69, in un 95%CI 0.47-1.01, con $p=0.06$, quindi non significativa.

La presenza e l'assenza di metastasi epatiche è significativa, perché in PFS abbiamo 12.56 mesi per l'assenza vs 4.37 mesi in chi è presente, HR 0.51, in un 95%CI 0.32-0.80, con $p=0.004$ e in OS abbiamo 20.91 mesi vs 5.75, HR 0.59, in un 95%CI 0.36 - 0.96, con $p=0.04$.

Le analisi univariabili complete in base alle caratteristiche clinicopatologiche e metaboliche sono riassunte nella **Tabella 7**.

Tabella 7. Analisi univariabili complete in base alle caratteristiche clinicopatologiche e metaboliche.

	DCR	PFS	OS
Età (< 70 vs > 70)	74% vs 55% $p<0.001$	16.14 vs 6.97 HR 0.61 95%CI 0.43-0.87 $p=0.006$	41.8 vs 13.8 HR 0.61 95%CI 0.42-0.89 $p=0.01$
Sesso (F vs M)	NS	NS	NS
Tipo di Tumore	NS		
Melanoma		39.27	NA
NSCLC		9.73 HR 1.74 95%CI 1.01- 2.99 $p=0.04$	16.96 HR 2.09 95%CI 1.12-3.89 $p=0.02$
Altri		5.06 HR 3.08 95%CI 1.66- 5.72 $p<0.001$	7.92 HR 3.40 95%CI 1.71-6.78 $p<0.001$
RCC		18.81 HR 1.15 95%CI	NA HR 0.63 95%CI 0.26-

		0.57-2.34 p=0.69	1.55 p=0.31
ECOG (0-1 vs ≥2)	66% vs 22% p<0.001	10.72 vs 2.73, HR 0.28, 95%CI 0.14-0.59 p<0.001	3.72 vs 21.93, HR 0.25 95%CI 0.12-0.50, p<0.001
Linea (prima vs successiva)	72% vs 49% p<0.001	14.76 vs 5.46, HR 0.60 95%CI 0.41-0.87, p=0.007	24.6 vs 12.4, HR 0.69, 95%CI 0.47-1.01, p=0.06
Metastasi epatiche (no vs sì)	NS	12.56 vs 4.37, HR 0.51 95%CI 0.32-0.80, p=0.004	20.91 vs 5.75, HR 0.59 95%CI 0.36 vs 0.96, p=0.04
BMI (<25 vs ≥25)	NS	NS	NS
Malattia Cardiovascolare (no vs sì)	NS	NS	NS
Ipertensione (no vs sì)	NS	NS	NS
Diabete Mellito (no vs sì)	NS	NS	NS
BMI (<30 vs ≥30)	NS	NS	NS
Steroidi (sì vs no)	NS	NS	NS
PPI (sì vs no)	NS	NS	NS
Antibiotici (sì vs no)	NS	NS	NS

Legenda: NSCLC, cancro polmonare non a piccole cellule; RCC: carcinoma a cellule renali; Altri: carcinoma uroteliale, carcinoma della testa e del collo; F, femmina; M, maschio; ECOG, Gruppo Oncologico Cooperativo Orientale; ICI: inibitori del checkpoint immunitario; DM, diabete mellito; HT, ipertensione; CV, cardiovascolare; BMI, indice di massa corporea; PPI: inibitori della pompa protonica; NS non significativo.

All'analisi multivariata per la PFS, né il punteggio CONUT né il NLR hanno mantenuto il loro valore prognostico; NLR e delta NLR hanno mantenuto il loro ruolo prognostico nell'analisi multivariata per l'OS (**Tabella 8**).

Tabella 8. Analisi multivariata per PFS e OS.

PFS					OS				
Variable	N	Hazard ratio		p	Variable	N	Hazard ratio		p
NLR	≥4	84	Reference		NLR	≥4	84	Reference	
	<4	98	0.75 (0.51, 1.11)	0.154		<4	100	0.59 (0.39, 0.89)	0.012
Liver mets	No	159	Reference		Liver mets	No	161	Reference	
	Yes	23	2.24 (1.33, 3.75)	0.002		Yes	23	2.13 (1.25, 3.63)	0.006
ECOG	≥2	8	Reference		ECOG	≥2	9	Reference	
	0-1	174	0.28 (0.13, 0.60)	<0.001		0-1	175	0.27 (0.13, 0.55)	<0.001
Line	First	124	Reference		Line	First	125	Reference	
	≥2	58	1.69 (1.07, 2.64)	0.023		≥2	59	1.87 (1.17, 2.99)	0.009
Tumor	Melanoma	30	Reference		Tumor	Melanoma	30	Reference	
	NSCLC	89	1.62 (0.90, 2.92)	0.107		NSCLC	89	1.62 (0.84, 3.15)	0.151
	Others	35	2.55 (1.28, 5.07)	0.008		Others	37	2.76 (1.31, 5.82)	0.008
	RCC	28	0.88 (0.40, 1.93)	0.754		RCC	28	0.39 (0.15, 1.05)	0.062
Age	< 70	93	Reference		Age	< 70	93	Reference	
	≥ 70	89	1.49 (1.03, 2.15)	0.035		≥ 70	91	1.62 (1.09, 2.39)	0.016

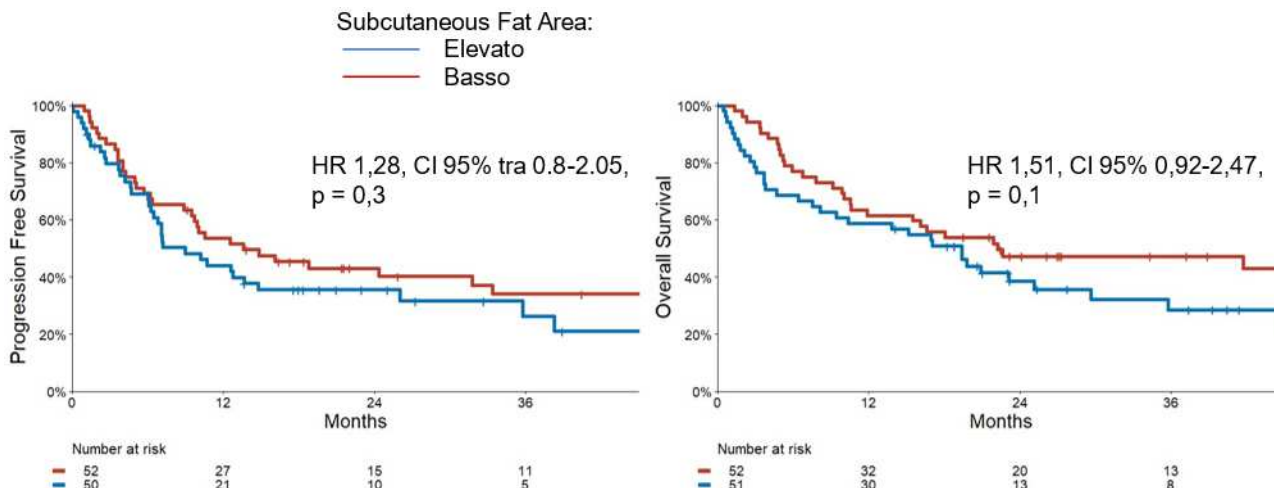
Associazione tra parametri BC ed esiti clinici

Questa è un'analisi fatta in un sottogruppo di pazienti (N=104) con a disposizione la TAC prima di iniziare immunoterapia, considerando la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) per ogni singolo parametro generale della composizione corporea, prima degli indici di adipe e poi degli indici muscolari.

Analisi dell'Area di Grasso Sottocutaneo (Subcutaneous Fat Area in cm²):

I pazienti con un valore elevato di Area di Grasso Sottocutaneo hanno mostrato una non significativa di PFS rispetto a quelli con un valore basso (mediana 13.61 versus 8.98 mesi, hazard ratio 1,28, CI 95% tra 0.8-2.05, p = 0,3) e una OS non significativa (mediana 22.3 versus 19.4 mesi, hazard ratio 1,51, CI 95% 0,92-2,47, p = 0,1) (**Figura 5**).

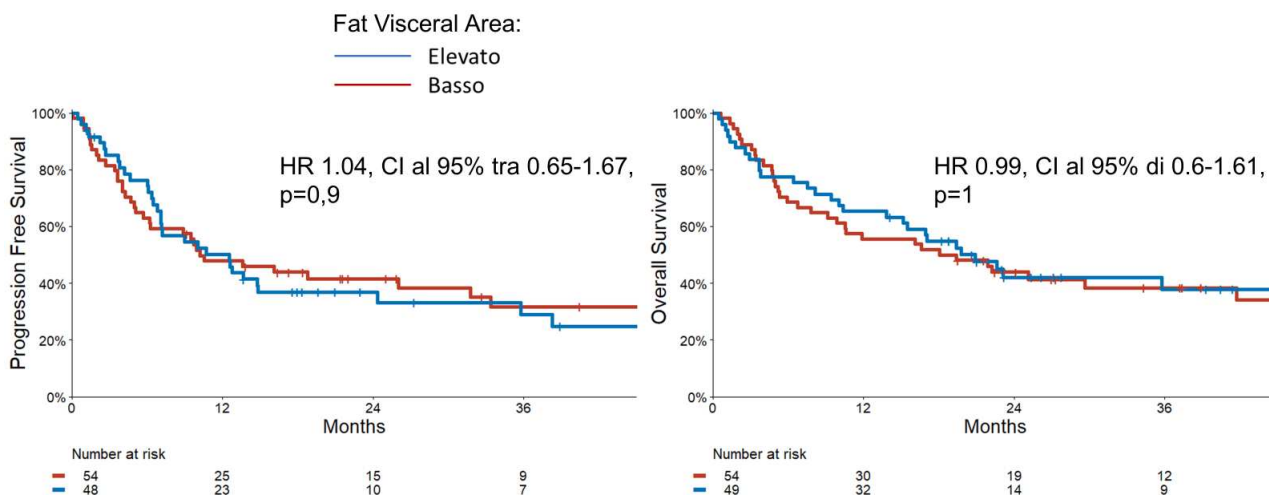
Figura 5. PFS e OS dell'Area di Grasso Sottocutaneo.



Analisi dell'Area di Grasso Viscerale (Visceral Fat Area in cm²):

I pazienti con un valore elevato di Area di Grasso Viscerale hanno mostrato una non significativa PFS rispetto a quelli con valore basso (mediana 10.2 versus 12.6 mesi, hazard ratio 1.04, CI al 95% tra 0.65-1.67, p=0,9) e una OS non significativa (mediana di 18.7 versus 20.9 mesi, hazard ratio 0.99, CI al 95% di 0.6-1.61, p=1) (**Figura 6**).

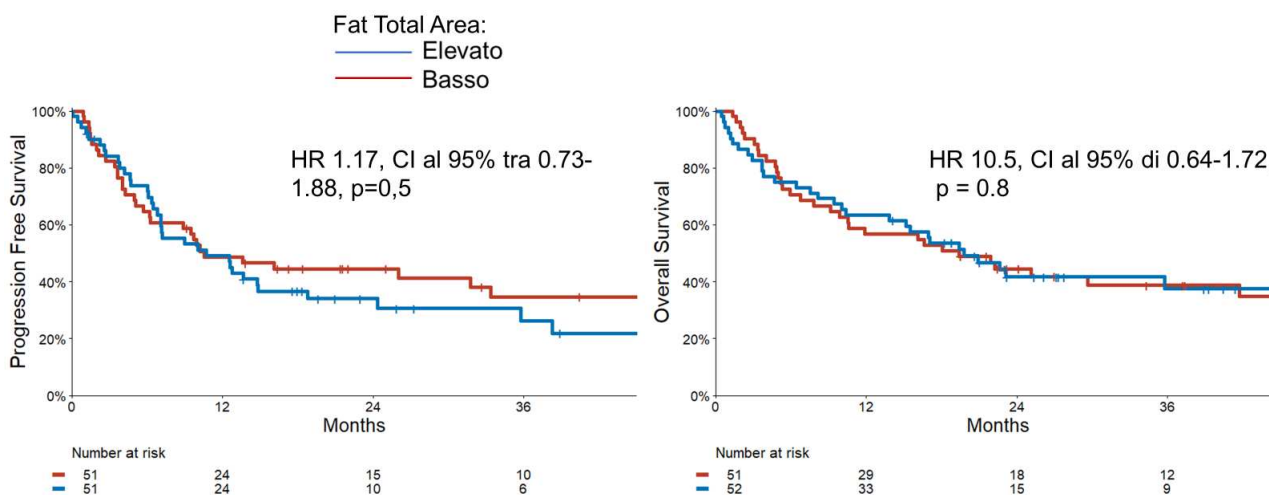
Figura 6. PFS e OS dell'Area di Grasso Viscerale.



Analisi dell'Area di Grasso Totale (Total Fat Area in cm²):

I pazienti con un valore elevato di Area di Grasso Totale hanno mostrato una non significativa PFS rispetto a quelli con valore basso (mediana di 10.6 mesi versus 12.7 mesi, hazard ratio 1.17, CI al 95% tra 0.73-1.88, p=0,5); e una OS non significativa (mediana di 19.4 versus 19.8 mesi, hazard ratio 10.5, CI al 95% di 0.64-1.72, p = 0.8) (**Figura 7**).

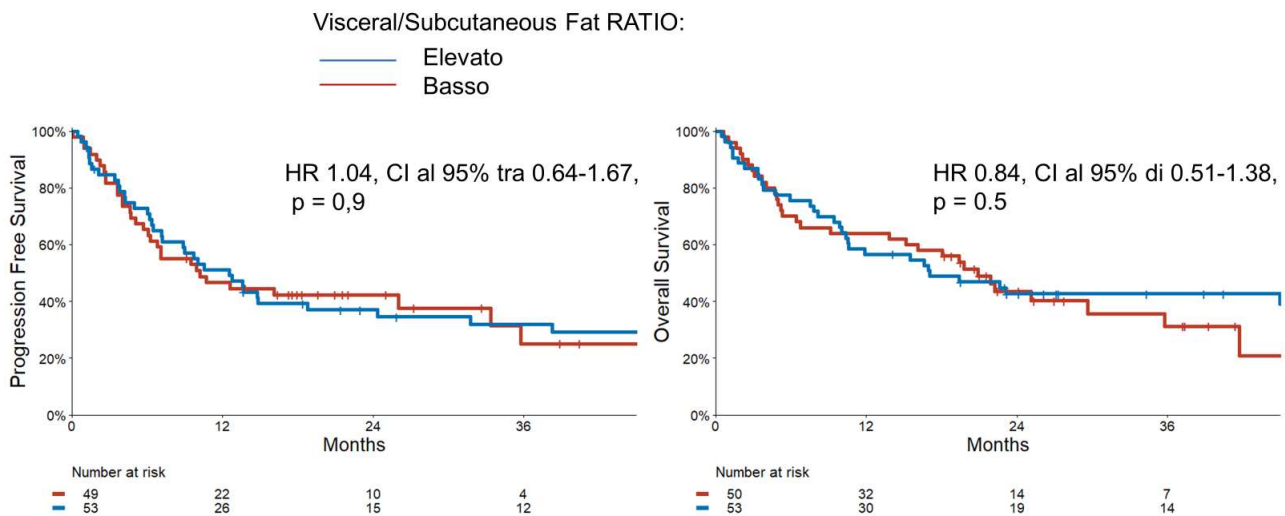
Figura 7. PFS e OS dell'Area di Grasso Totale.



Analisi del Rapporto tra grasso viscerale e sottocutaneo (Visceral/Subcutaneous Fat RATIO):

I pazienti con un valore elevato di rapporto tra grasso viscerale e sottocutaneo hanno mostrato una non significativa PFS rispetto a quelli con valore basso (mediana di 10.2 versus 12.6 mesi, hazard ratio 1.04, CI al 95% tra 0.64-1.67, $p = 0,9$) e una OS non significativa (mediana di 20.9 versus 17.1 mesi, hazard ratio 0.84, CI al 95% di 0.51-1.38, $p = 0.5$) (**Figura 8**).

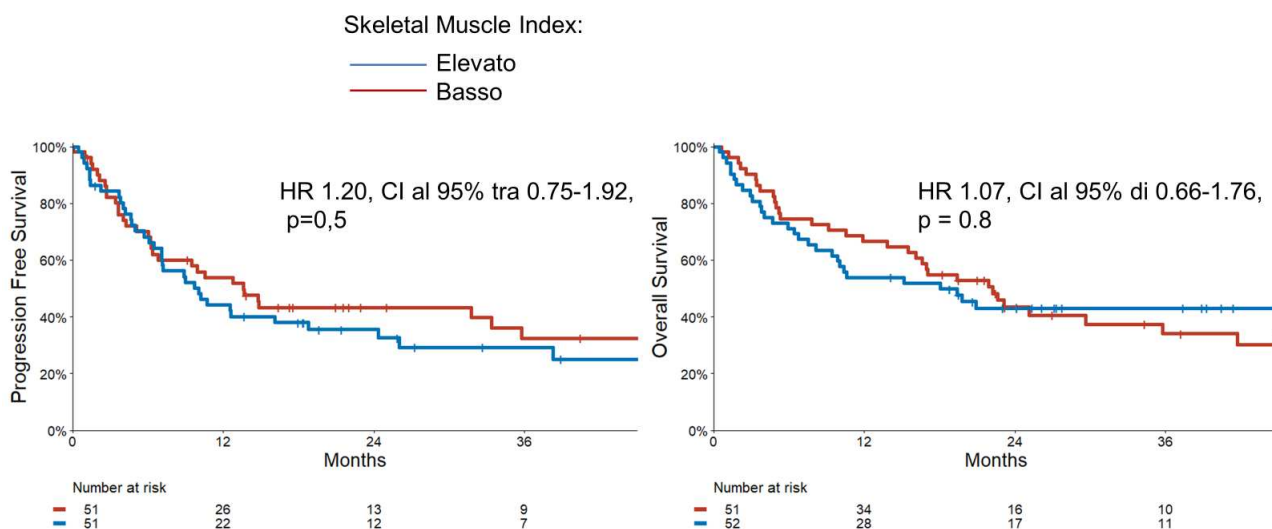
Figura 8. PFS e OS del Rapporto tra grasso viscerale e sottocutaneo.



Analisi dell'Indice di Muscolatura Scheletrica (Skeletal Muscle Index):

I pazienti con un valore elevato di Indice di Muscolatura Scheletrica elevato hanno mostrato una non significativa PFS rispetto a quelli con valore basso (mediana 13.6 versus 10 mesi, hazard ratio 1.20, CI al 95% tra 0.75-1.92, $p=0,5$) e una OS non significativa (mediana di 22.3 mesi versus 18 mesi, hazard ratio 1.07, CI al 95% di 0.66-1.76, $p = 0.8$) (**Figura 9**).

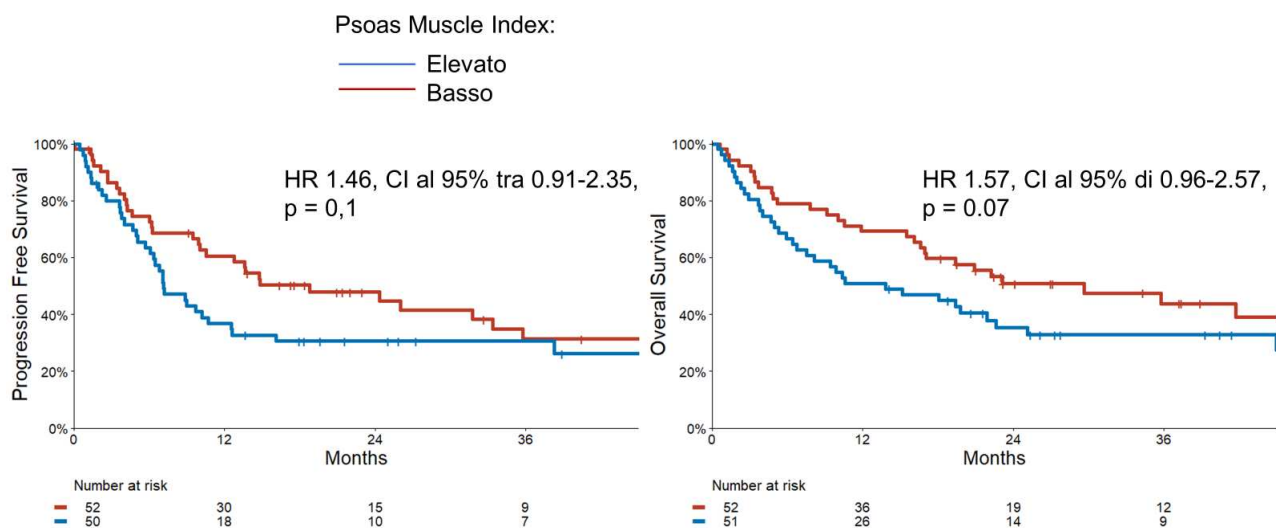
Figura 9. PFS e OS dell'Indice di Muscolatura Scheletrica.



Analisi dell'Indice di Muscolo Psoas (Psoas Muscle Index)

I pazienti con un valore elevato di Indice di Muscolo Psoas hanno mostrato una non significativa PFS rispetto a quelli con valore basso (mediana 18.81 versus 7.13 mesi, hazard ratio 1.46, CI al 95% tra 0.91-2.35, $p = 0,1$) e una OS non significativa (mediana di 29.7 versus 13.8 mesi, hazard ratio 1.57, CI al 95% di 0.96-2.57, $p = 0.07$) (**Figura 10**).

Figura 10. PFS e OS dell'Indice di Muscolo Psoas.

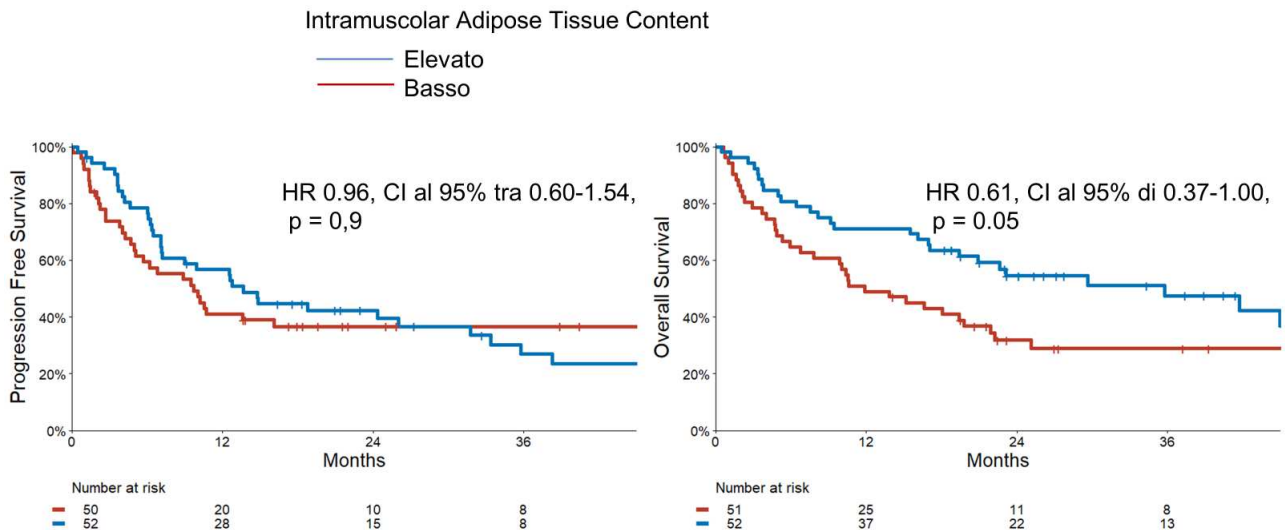


Analisi del Contenuto di Tessuto Adiposo Intramuscolare (Intramuscular Adipose Tissue Content):

I pazienti con un valore elevato di Contenuto di Tessuto Adiposo Intramuscolare hanno mostrato una PFS non significativa rispetto a quelli con un valore basso (mediana 9.73 versus 13.68 mesi, hazard ratio 0.96, CI al 95% tra 0.60-1.54, $p = 0,9$) e una OS

significativa (mediana di 11.9 mesi 35.8 mesi, hazard ratio 0.61, CI al 95% di 0.37-1.00, $p = 0.05$) (**Figura 11**).

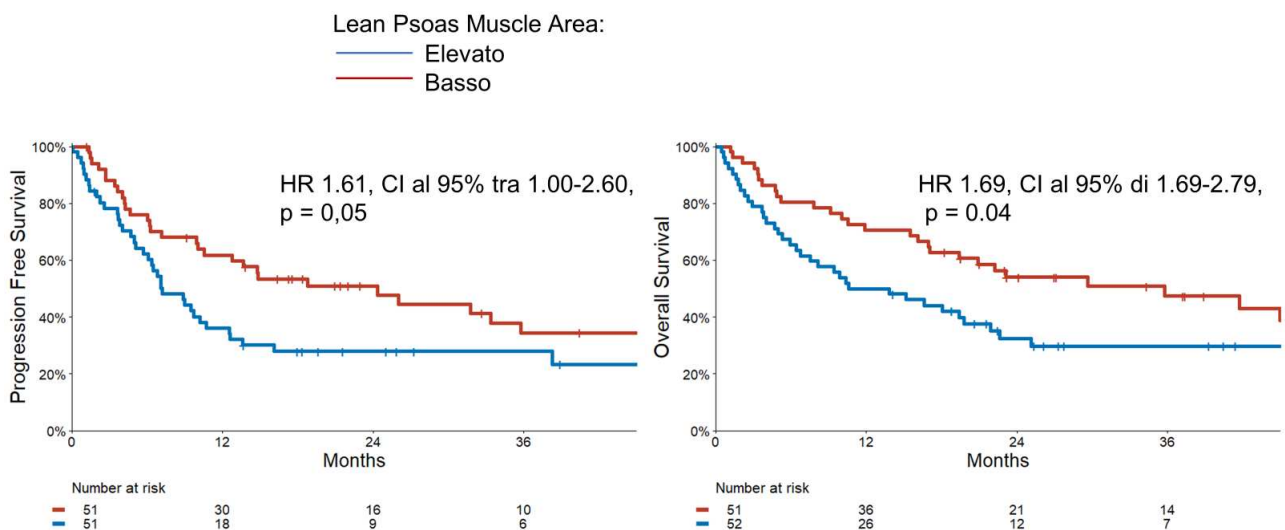
Figura 11. PFS e OS del Contenuto di Tessuto Adiposo Intramuscolare.



Analisi dell'Area di Massa Magra dello Psoas (Lean Psoas Muscle Area):

I pazienti con un valore elevato di Area di Massa Magra dello Psoas hanno mostrato una PFS significativa rispetto a quelli con un valore basso (mediana di 24.4 versus 7.2 mesi, hazard ratio 1.61, CI al 95% tra 1.00-2.60, $p = 0,05$) e una OS significativa (mediana di 35.8 versus 12.2 mesi, hazard ratio 1.69, CI al 95% di 1.69-2.79, $p = 0.04$) (**Figura 12**).

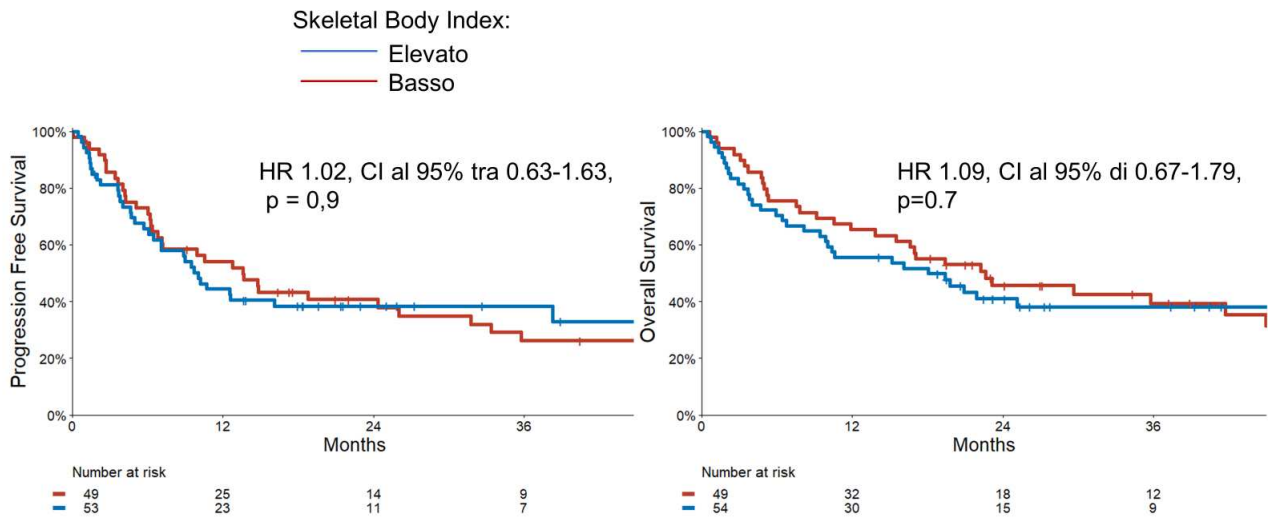
Figura 12. PFS e OS dell'Area di Massa Magra dello Psoas.



Analisi dell'Indice di Massa Scheletrica (Skeletal Body Index):

I pazienti con un valore elevato di Indice di Massa Scheletrica hanno mostrato una PFS non significativa rispetto a quelli con valore più basso (mediana 13.6 versus 10.0 mesi, hazard ratio 1.02, CI al 95% tra 0.63-1.63, $p = 0,9$) e una OS non significativa (mediana di 22.6 versus 18.0, hazard ratio 1.09, CI al 95% di 0.67-1.79, $p=0.7$) (**Figura 13**).

Figura 13. PFS e OS dell'Indice di Massa Scheletrica.



Discussione

In questo studio retrospettivo, abbiamo individuato diversi parametri che possono distinguere i pazienti che potrebbero trarre maggior beneficio dagli ICI da coloro che hanno una progressione precoce della malattia. Tra questi parametri presi in analisi abbiamo quelli legati all'infiammazione sistemica, allo stato nutrizionale e alla composizione corporea. Con i detti criteri si possono discriminare i pazienti che potrebbero trarre maggior beneficio dagli ICI da coloro che progrediscono precocemente.

Passando in rassegna i fattori prognostici già noti in letteratura, incidono l'età e l'ECOG nella sopravvivenza e nella progressione, confermando il fatto che si sopporta meglio la terapia partendo da uno stato di salute migliore.

La prima linea vs le successive mostra una significativa rilevanza in DCR, PFS, ma non per la OS. La presenza e l'assenza di metastasi epatiche è sempre significativa.

Tra i parametri derivanti dal sangue periferico, il rapporto neutrofili/linfociti (NLR) è emerso come un indicatore prognostico significativo. Dal punto di vista biologico, il NLR riflette l'infiammazione sistemica e può essere considerato come un riflesso dell'equilibrio del sistema immunitario in contesti maligni, offrendo così una preziosa prospettiva sulla risposta del paziente alla terapia con ICI. Pazienti con un basso NLR al basale o con un NLR stabile o diminuito nelle prime settimane di trattamento hanno mostrato migliori DCR, PFS e OS. Questi risultati confermano quanto osservato in numerosi studi precedenti e sottolineano il valore del NLR come biomarcatore affidabile ed economicamente accessibile. I pazienti con un NLR basale inferiore a 4 o con un NLR che rimane stabile o diminuisce entro 6-8 settimane rispetto al basale hanno dimostrato una maggiore efficacia in termini di DCR, PFS e OS. Questi risultati sono consistenti con numerosi studi precedenti, confermando il valore del NLR come un importante biomarcatore prognostico, sia al momento della diagnosi che durante il trattamento.

Abbiamo esaminato il punteggio CONUT come un possibile indicatore della risposta al trattamento con ICI. Questo punteggio, che considera i livelli di colesterolo totale, albumina e linfociti nel sangue, si è dimostrato utile nel valutare lo stato nutrizionale e nella previsione degli esiti clinici nei pazienti oncologici. Pazienti con un punteggio CONUT elevato, indicativo di bassi livelli di albumina, linfociti e colesterolo, hanno mostrato peggiori risultati clinici rispetto a quelli con un punteggio basso. Tuttavia, il nostro studio ha anche evidenziato alcune limitazioni, tra cui la natura retrospettiva e le dimensioni

relativamente piccole della nostra coorte. Ulteriori studi prospettici di più ampie dimensioni sono necessari per confermare e approfondire il ruolo del NLR e del punteggio CONUT nei pazienti trattati con ICI. Il punteggio CONUT potrebbe essere un biomarcatore circolante per valutare lo stato nutrizionale e predire gli esiti clinici sotto trattamento con ICI. In sintesi, valutare il NLR e il punteggio CONUT prima del trattamento immunoterapico potrebbe apportare benefici significativi predicendo la risposta al trattamento e guidare la gestione dei pazienti con tumore sottoposti a trattamento con ICI. Il punteggio CONUT emerge come un indicatore prezioso per valutare lo stato nutrizionale e prevedere l'andamento clinico dei pazienti in terapia con ICI, come riportano ricerche precedenti in cui il CONUT è risultato essere uno strumento utile per la prognosi nei pazienti con carcinoma a cellule renali di stadio II o III ed era correlato sia alle morti dovute al cancro sia alle morti dovute ad altre cause; quindi, si suggeriva l'utilità nella pratica clinica usuale [36]. In un altro studio il punteggio CONUT, insieme ai livelli di CEA, sono stati utili per prevedere l'OS e la DFS a lungo termine nei pazienti con carcinoma gastrico, a seguito di gastrectomia radicale, rilevando ulteriormente l'economicità e la convenienza del CONUT [37].

Nel nostro studio abbiamo utilizzato anche la tomografia computerizzata (TC) per investigare la BC, ma, come specificato precedentemente, solo in un sottogruppo di 104 pazienti in cui era disponibile la TC, prendendo in considerazione grasso sottocutaneo, grasso viscerale, rapporto tra grasso viscerale e sottocutaneo, massa muscolare scheletrica, muscolo psoas, contenuto di adipe intramuscolare, massa magra dello psoas nella predizione degli esiti clinici nei pazienti oncologici.

Escludiamo sin da subito l'utilità per tutti gli indici di adipe a causa di una bassa significatività. I valori di p sono lontani dall'essere soddisfacenti. Il grasso viscerale, così come quello sottocutaneo precedentemente descritto, non impatta nei pazienti trattati con immunoterapia sulla PFS e sulla OS. Le mediane di PFS e OS dei diversi valori (elevati o bassi) di indice di adipe messi a confronto differiscono evidentemente di pochi mesi, in media 2 o 3 mesi o, più al limite, come nel caso dell'Area di Grasso Totale i valori sono praticamente sovrapponibili. Quindi, dai nostri dati, l'adipe non influisce sulla prognosi e chiarisce alcuni aspetti sui dubbi dell'utilità del BMI. In passato, diversi studi multicentrici hanno dimostrato il ruolo prognostico e predittivo del BMI nei pazienti con neoplasie avanzate trattati con ICI; al contrario, altri non hanno trovato questa forte associazione tra BMI e risultati clinici; quindi, il ruolo del BMI rimane sotto discussione critica e necessita di ulteriori indagini. La ricerca si è spostata cercando di scomporre il ruolo di ciascun

componente della composizione corporea, perché il BMI non può discriminare la percentuale di grasso e massa muscolare nel corpo; dai nostri dati si potrebbe supporre che il discriminante irrilevante sia proprio l'adipe.

Analizzando i parametri dell'Indice Muscolare, i risultati sono molto più significativi rispetto a quelli di Adipe, prendere in considerazione solo in modo generale non dà i risultati significativi sperati come per l'Indice di Muscolatura Scheletrica (Skeletal Muscle Index) o l'Indice di Massa Scheletrica (Skeletal Body Index), ma scendendo già in parametri più specifici come con l'Indice di Muscolo Psoas (Psoas Muscle Index) non impatta molto su PFS per una $p < 0.1$, ma c'è un trend, poi abbiamo differenze nette tra chi ha tale indice elevato e chi basso, se avessimo il triplo dei pazienti probabilmente qualcosa di significativo uscirebbe, infatti per la sopravvivenza globale è di un $p = 0.07$, quindi molto vicino al $p = 0.05$. Il Contenuto di Tessuto Adiposo Intramuscolare (Intramuscular Adipose Tissue Content) impatta significativamente per la sopravvivenza; quindi, il tessuto adiposo in qualche modo impatta, quello intramuscolare, perché i pazienti con tessuto adiposo intramuscolare hanno una sopravvivenza mediana significativamente più lunga di chi ne ha di più negativamente. Sarebbe prognosticamente favorevole avere un basso indice di tessuto adiposo intramuscolare. Ancora più chiaro è il ruolo svolto dalla muscolatura dall'Area di Massa Magra dello Psoas (Lean Psoas Muscle Area), sia la sopravvivenza globale sia la progressione libera da malattia giovane di una massa magra a livello dello psoas di cospicue dimensioni. In considerazione di queste analisi e tornando al BMI il ruolo determinante, sembra dover essere assegnato agli indici muscolari, ma non tanto al muscolo in sé, ma solo dalla sua parte magra e questo è riconfermato dalla non significatività dell'adipe, ma gli indici muscolari ci dicono del vantaggio del minor grasso presente nella muscolatura. Questo suggerisce che la sarcopenia, caratterizzata dalla perdita degenerativa e sistemica di massa e funzione muscolare scheletrica, e sindrome multifattoriale tipica dei pazienti affetti da cancro, non solo può essere un effetto della terapia, ma può anche influire sull'efficacia dell'immunoterapia. Un altro studio pubblicato sul Journal of immunotherapy of Cancers ha analizzato la composizione corporea per mezzo di TC, i partecipanti sono stati raggruppati in base alla perdita isolata o concomitante di tessuto muscolare scheletrico, adipe viscerale e adipe sottocutanea. Una perdita di area tissutale di muscolatura scheletrica superiore al 10% nei partecipanti è stata associata a OS peggiori rispetto ai partecipanti con perdita inferiore al 10%. Anche la perdita di peso generale è stata associata a OS peggiori [38].

Ruolo prognostico chiave della massa muscolare magra, corroborando l'importanza di una valutazione globale del paziente prima dell'inizio degli inibitori dei checkpoint immunitari.

Il nostro studio presenta alcune limitazioni degne di nota. Prima di tutto, la sua natura retrospettiva ha portato a una raccolta incompleta dei dati, specialmente per quanto riguarda le informazioni provenienti dalla tomografia computerizzata (TC), vedi il sottogruppo di 104 pazienti, rispetto ai 189 di partenza. Inoltre, la coorte di pazienti era piuttosto limitata e comprendeva una varietà di tumori, trattamenti e protocolli, il che potrebbe limitare la generalizzazione dei nostri risultati. Infine, la mancanza di un gruppo di controllo ci ha impedito di valutare appieno il ruolo predittivo dello stato nutrizionale e della composizione corporea.

Tuttavia, in conclusione, i nostri risultati evidenziano l'importanza cruciale dello stato immuno-nutrizionale e della composizione corporea, nella sua espressione in massa magra, nei pazienti con tumori avanzati che ricevono immunoterapia. Questo sottolinea l'urgenza di una valutazione multidisciplinare precoce della composizione corporea e dello stato nutrizionale durante il trattamento con ICI. Il nostro studio prospettico in corso mira a superare queste limitazioni attraverso ulteriori analisi traslazionali e valutazioni dettagliate della composizione corporea tramite TC per aiutare a identificare i pazienti con migliori probabilità di risposta al trattamento. In definitiva, ulteriori ricerche prospettiche e traslazionali sono essenziali per approfondire la nostra comprensione del ruolo della nutrizione e della composizione corporea nella gestione ottimale dei pazienti oncologici.

Bibliografia

- [1] Devika Remash, David S Prince, Catriona McKenzie, Simone I Strasser, Steven Kao, and Ken Liu. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World J Gastroenterol* 2021 Aug 28;27(32):5376-5391
- [2] Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Annals of Oncology* 2019 Mar 1;30(3):385-396.
- [3] Xianda Zhao, Dechen Wangmo, Matthew Robertson, Subbaya Subramanian. Acquired Resistance to Immune Checkpoint Blockade Therapies. *Cancers (Basel)* 2020 May 5;12(5):1161.
- [4] Cody Barbari, Tyler Fontaine, Priyanka Parajuli, Narottam Lamichhane, Silvia Jakubski, Purushottam Lamichhane, Rahul R Deshmukh. Immunotherapies and Combination Strategies for Immuno-Oncology. *Int J Mol Sci* 2020 Jul 15;21(14):5009.
- [5] J. Remon, J-C. Soria and S. Peters, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Published: 01 September 2021
- [6] Michielin, A. C. J. van Akkooi, P. A. Ascierto, R. Dummer & U. Keilholz, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up O. Published 30 September 2019.
- [7] B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger, N. Rioux-Leclercq, A. Bex, V. Khoo, V. Gruñwald, S. Gillessen & A. Horwich, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Published online 21 February 2019.
- [8] Golnaz Morad, Beth A Helmink, Padmanee Sharma, Jennifer A Wargo. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell*. 2021 Oct 14;184(21):5309-5337.

[9] Othman Al-Sawaf, Jakob Weiss, Marcin Skrzypski, Jie Min Lam, Takahiro Karasaki, Francisco Zambrana, Andrew C Kidd, Alexander M Frankell, Thomas B K Watkins, Carlos Martínez-Ruiz, Clare Puttick, James R M Black, Ariana Huebner, Maise Al Bakir, Mateo Sokač, Susie Collins, Selvaraju Veeriah, Neil Magno, Cristina Naceur-Lombardelli, Paulina Prymas, Antonia Toncheva, Sophia Ward, Nick Jayanth, Roberto Salgado, Christopher P Bridge, David C Christiani, Raymond H Mak, Camden Bay, Michael Rosenthal, Naveed Sattar, Paul Welsh, Ying Liu, Norbert Perrimon, Karteek Popuri, Mirza Faisal Beg, Nicholas McGranahan, Allan Hackshaw, Danna M Breen, Stephen O'Rahilly, Nicolai J Birnbak, Hugo J W L Aerts; TRACERx Consortium; Mariam Jamal-Hanjani, Charles Swanton. Body composition and lung cancer-associated cachexia in TRACERx. *Nat Med.* 2023 Apr;29(4):846-858.

[10] Gary W Miller, Dean P Jones. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol Sci.* 2014 Jan;137(1):1-2.

[11] Roel Vermeulen, Emma L Schymanski, Albert-László Barabási, Gary W Miller. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science* 2020 Jan 24; 367(6476): 392-396.

[12] Li-Yue Sun, Wen-Jian Cen, Wen-Ting Tang, Ya-Kang Long, Xin-Hua Yang, Xiao-Meng Ji, Jiao-Jiao Yang, Ren-Jing Zhang, Fang Wang, Jian-Yong Shao, Zi-Ming Du. Smoking status combined with tumor mutational burden as a prognosis predictor for combination immune checkpoint inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2021 Oct;10(19):6610-6617.

[13] Shipra Gandhi, Manu R. Pandey, Kristopher M. Attwood, Wenyan Ji, Agnieszka Witkiewicz, Erik S. Knudsen, Cheryl Allen, Joseph Tario, Paul Wallace, Carlos Cedeno, Maria Levis, Suzanne Stack, Pauline Funchain, Joseph Drabick, Mark Bucsek, Igor Puzanov, Hemn Mohammadpour, Elizabeth A. Repasky, and Marc S. Ernstoff. Phase I clinical trial of combination propranolol and pembrolizumab in locally advanced and metastatic melanoma: Safety, Tolerability, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity. *Clin Cancer Res.* 2021 Jan 1; 27(1): 87–95.

[14] Ze-Tao Zhan, Lu Liu, Ming-Zhen Cheng, Yi Gao, Wei-Jie Zhou. The Effects of 6 Common Antidiabetic Drugs on Anti-PD1 Immune Checkpoint Inhibitor in Tumor Treatment. *J Immunol Res.* 2022 Aug 18;2022:2651790.

[15] Luca Cantini, Federica Pecci, Daan P Hurkmans, Robert A Belderbos, Andrea Lanese, Cecilia Copparoni, Sophie Aerts, Robin Cornelissen, Daphne W Dumoulin, Ilaria Fiordoliva, Silvia Rinaldi, Joachim G J V Aerts, Rossana Berardi. High-intensity statins are associated with improved clinical activity of PD-1 inhibitors in malignant pleural mesothelioma and advanced non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer.* 2021 Feb; 144:41-48.

[16] Federica Pecci, Luca Cantini, Valeria Cognigni, Fabiana Perrone, Giulia Mazzaschi, Veronica Agostinelli, Giulia Mentrasti, Elda Favari, Michele Maffezzoli, Alessio Cortellini, Francesca Rossi, Rebecca Chiariotti, Francesco Maria Venanzi, Giuseppe Lo Russo, Giulia Galli, Claudia Proto, Monica Ganzinelli, Francesca Tronconi, Francesca Morgese, Carla Campolucci, Marco Moretti, Arianna Vignini, Marcello Tiseo, Roberta Minari, Marco Luigi Bruno Rocchi, Sebastiano Buti, Rossana Berardi. Prognostic Impact of Blood Lipid Profile in Patients With Advanced Solid Tumors Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Multicenter Cohort Study. *Oncologist.* 2023 Oct 5: oyad273.

[17] I. Trestini, A. Caldart, A. Dodi, A. Avancini, D. Tregnago, G. Sartori, L. Belluomini, M. Milella, S. Pilotto. Body composition as a modulator of response to immunotherapy in lung cancer: time to deal with it. *ESMO Open* 2021 Apr;6(2):100095.

[18] Yue An, Zhonghua Wu, Ningning Wang, Zhidong Yang, Yue Li, Boyang Xu, Mingjun Sun. Association between body mass index and survival outcomes for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2020 Jun 12;18(1):235.

[19] Lisa Martin, Laura Birdsell, Neil Macdonald, Tony Reiman, M Thomas Clandinin, Linda J McCargar, Rachel Murphy, Sunita Ghosh, Michael B Sawyer, Vickie E Baraco. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 20;31(12):1539-47.

[20] Sami Antoun, Emilie Lanoy, Samy Ammari, Siham Farhane, Lisa Martin, Caroline Robert, David Planchard, Emilie Routier, Anne Laure Voisin, Sabine Messayke, Stephane Champiat, Jean Marie Michot, Salim Laghouati, Olivier Lambotte, Aurélien Marabelle, Vickie Baracos. Protective effect of obesity on survival in cancers treated with immunotherapy vanishes when controlling for type of cancer, weight loss and reduced skeletal muscle. *Eur J Cancer* 2023 Jan; 178:49-59.

[21] Michael T. Paris. Body Composition Analysis of Computed Tomography Scans in Clinical Populations: The Role of Deep Learning. *Lifestyle Genom.* 2020;13(1):28-31.

[22] Michael T. Paris, Puneeta Tandon, Daren K. Heyland, Helena Furberg, Tahira Premji, Gavin Low, Marina Mourtzakis. Automated body composition analysis of clinically acquired computed tomography scans using neural networks. *Clin Nutr.* 2020 Oct;39(10):3049-3055.

[23] Pierre Decazes, Samy Ammari, Younes Belkouchi, Léo Mottay, Littisha Lawrance, Antoine de Prévia, Hugues Talbot, Siham Farhane, Paul-Henry Cournède, Aurelien Marabelle, Florian Guisier, David Planchard, Tony Ibrahim, Caroline Robert, Fabrice Barlesi, Pierre Vera, Nathalie Lassau. Synergic prognostic value of 3D CT scan subcutaneous fat and muscle masses for immunotherapy-treated cancer. *J Immunother Cancer.* 2023 Sep;11(9): e007315.

[24] Azim Khan, Christopher J. Welman, Afaf Abed, Susan O'Hanlon, Andrew Redfern, Sara Azim, Pedro Lopez, Favil Singh, and Adnan Khattak. Association of Computed Tomography Measures of Muscle and Adipose Tissue and Progressive Changes throughout Treatment with Clinical Endpoints in Patients with Advanced Lung Cancer Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel).* 2023 Mar; 15(5): 1382.

[25] Kristen R Spencer, Jianfeng Wang, Ann W Silk, Shridar Ganesan, Howard L Kaufman, Janice M Mehnert. Biomarkers for Immunotherapy: Current Developments and Challenges. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016:35: e493-503.

[26] Mirta Mosca, Maria Concetta Nigro, Rachele Pagani, Andrea De Giglio, and Alessandro Di Federico. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in NSCLC,

Gastrointestinal, and Other Solid Tumors: Immunotherapy and Beyond Biomolecules. 2023 Dec; 13(12): 1803.

[27] Yizhen Guo, Lai Wei, Sandip H. Patel, Gabrielle Lopez, Madison Grogan, Mingjia Li, Tyler Haddad, Andrew Johns, Latha P. Ganesan, Yiping Yang, Daniel J. Spakowicz, Peter G. Shields, Kai He, Erin M. Bertino, Gregory A. Otterson, David P. Carbone, Carolyn Presley, Samuel K. Kulp, Thomas A. Mace, Christopher C. Coss, Mitch A. Phelps, Dwight H. Owen. Serum Albumin: Early Prognostic Marker of Benefit for Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy But Not Chemoimmunotherapy. Clin Lung Cancer. 2022 Jun;23(4):345-355.

[28] Tae Hyo Kim, Sung Jin Ahn, Woon Tae Jung, Ok Jae Lee, Woo Song Ha, Joung Soon Jang. Clinical Significance of the Levels of Serum Cholesterol in Patients with Gastric Cancer. Cancer Res Treat. 2003 Aug;35(4):335-40.

[29] Ali Yilmaz, Salim Başol Tekin, Mehmet Bilici, Hatice Yilmaz. The Significance of Controlling Nutritional Status (CONUT) Score as a Novel Prognostic Parameter in Small Cell Lung Cancer. Lung. 2020 Aug;198(4):695-704.

[30] Pei Zhang, Manish Arora, Romanas Chaleckis, Tomohiko Isobe, Mohit Jain, Isabel Meister, Erik Melén, Matthew Perzanowski, Federico Torta, Markus R Wenk, Craig E Wheelock. Tackling the Complexity of the Exposome: Considerations from the Gunma University Initiative for Advanced Research (GIAR) Exposome Symposium. Metabolites. 2019 Jun 6;9(6):106.

[31]. Fotios Mpekris, Chrysovalantis Voutouri, James W Baish, Dan G Duda, Lance L. Munn, Triantafyllos Stylianopoulos, Rakesh K. Jain. Combining microenvironment normalization strategies to improve cancer immunotherapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Feb 18;117(7):3728-3737

[32] Shared Decision-Making for Initiating Therapy The 2018 Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Treatment 39 of High Blood Cholesterol CLINICIAN POCKET GUIDE PRIMARY PREVENTION 2020.

[33] Karen A. Hicks, Kenneth W. Mahaffey, Roxana Mehran, Steven E. Nissen, Stephen D. Wiviott, Billy Dunn, Scott D. Solomon, John R. Marler, John R. Teerlink, Andrew Farb, David A. Morrow, Shari L. Targum, Cathy A. Sila, Mary T. Thanh Hai, Michael R. Jaff, Hylton V. Joffe, Donald E. Cutlip, Akshay S. Desai, Eldrin F. Lewis, C. Michael Gibson, Martin J. Landray, A. Michael Lincoff, Christopher J. White, Steven S. Brooks, Kenneth Rosenfield, Michael J. Domanski, Alexandra J. Lansky, John J. V. McMurray, James E. Tchong, Steven R Steinhubl, Paul Burton, Laura Mauri, Christopher M. O'Connor, Marc A. Pfeffer, H. M. James Hung, Norman L. Stockbridge, Bernard R. Chaitman, Robert J. Temple 31; Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation*. 2018 Feb 27;137(9):961-972.

[34] Alessio Cortellini, Biagio Ricciuti, Marcello Tiseo, Emilio Bria, Giuseppe L. Banna, Joachim Gij Aerts, Fausto Barbieri, Raffaele Giusti, Diego L. Cortinovis, Maria R. Migliorino, Annamaria Catino, Francesco Passiglia, Mariangela Torniai, Alessandro Morabito, Carlo Genova, Francesca Mazzoni, Vincenzo Di Noia, Diego Signorelli, Alain Gelibter, Mario Alberto Occhipinti, Francesca Rastelli, Rita Chiari, Danilo Rocco, Alessandro Inno, Michele De Tur Pietro Di Marino, Giovanni Mansueto, Federica Zoratto, Francesco Grossi, Marco Filetti, Pamela Pizzutilo, Marco Russano, Fabrizio Citarella, Luca Cantini, Giada Targato, Olga Nigro, Miriam G. Ferrara, Sebastiano Buti, Simona Scodes, Lorenza Landi, Giorgia Guaitoli, Luigi Della Gravara, Fabrizio Tabbò, Serena Ricciardi, Alessandro De Toma, Alex Friedlaender, Fausto Petrelli, Alfredo Addeo, Giampiero Porzio, Corrado Ficorella. Baseline BMI and BMI variation during first line pembrolizumab in NSCLC patients with a PD-L1 expression $\geq 50\%$: a multicenter study with external validation. *J Immunother Cancer*. 2020 Oct;8(2): e001403.

[35] Alessio Cortellini, Melissa Bersanelli, Sebastiano Buti, Katia Cannita, Daniele Santini, Fabiana Perrone, Raffaele Giusti, Marcello Tiseo, Maria Michiara, Pietro Di Marino, Nicola Tinari, Michele De Tursi, Federica Zoratto, Enzo Veltri, Riccardo Marconcini, Francesco Malorgio, Marco Russano, Cecilia Anesi, Tea Zeppola, Marco Filetti, Paolo Marchetti, Andrea Botticelli, Gian Carlo Antonini Cappellini, Federica De Galitiis, Maria Giuseppa Vitale, Francesca Rastelli, Federica Pergolesi, Rossana Berardi, Silvia Rinaldi, Marianna Tudini, Rosa Rita Silva, Annagrazia Pireddu, Francesco Atzori, Rita Chiari, Biagio Ricciuti, Andrea De Giglio, Daniela Iacono, Alain Gelibter, Mario Alberto Occhipinti, Alessandro

Parisi, Giampiero Porzio, Maria Concetta Fagnoli, Paolo Antonio Ascierto, Corrado Ficorella, Clara Natoli. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer*. 2019 Feb 27;7(1):57.

[36] Manabu Yamamoto, Hiroaki Saito, Chihiro Uejima, Akimitsu Tanio, Yoichiro Tada, Tomoyuki Matsunaga, Teruhisa Sakamoto, Soichiro Honjo, Keigo Ashida, Yoshiyuki Fujiwara. Prognostic Value of Combined Tumor Marker and Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Colorectal Cancer Patients. *Yonago Acta Med*. 2019 Mar 28;62(1):124-130.

[37] Xiuqing Chen, Chen Chen, Linjing Huang, Peiwen Wu. Pretreatment controlling nutritional status (CONUT) score and carcinoembryonic antigen level provide tumor progression and prognostic information in gastric cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Dec 8;102(49): e36535.

[38] Othman Al-Sawaf, Jakob Weiss, Marcin Skrzypski, Jie Min Lam, Takahiro Karasaki, Francisco Zambrana, Andrew C. Kidd, Alexander M. Frankell, Thomas B. K. Watkins, Carlos Martínez-Ruiz, Clare Puttick, James R. M. Black, Ariana Huebner, Maise Al Bakir, Mateo Sokač, Susie Collins, Selvaraju Veeriah, Neil Magno, Cristina Naceur-Lombardelli, Paulina Prymas, Antonia Toncheva, Sophia Ward, Nick Jayanth, Roberto Salgado, TRACERx Consortium. Body composition and lung cancer-associated cachexia in TRACERx. *Nat Med*. 2023 Apr;29(4):846-858.