

Pembrolizumab e Pembrolizumab-chemio sono due opzioni di prima linea per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato. Attualmente, il PD-L1 è l'unico biomarcatore che guida la scelta dei medici, seppure con dei limiti.

Questo studio retrospettivo multicentrico mira a valutare il beneficio di pembrolizumab +/- chemio in sottogruppi pre-specificati di pazienti con NSCLC avanzato, per criteri clinici (età, genere, PS, storia di fumo, istologia, trattamenti concomitanti, LDH-NLR), radiologici (numero/tipo di siti metastatici, carico tumorale), e molecolari (KRAS). L'endpoint primario è l'OS. I fattori prognostici sono stati valutati in un modello di Cox multivariato stratificato per centro. L'interazione tra il trattamento\*caratteristiche è stata valutata in un modello di Cox. OS e PFS sono state espresse tramite Kaplan-Meier e confrontate con log-rank.

Sono stati inclusi 443 pazienti, di cui 436 idonei per l'analisi della sopravvivenza (216 e 220 trattati rispettivamente con pembrolizumab e combinazione). L'età avanzata ( $p=0,03$ ),  $PS \geq 2$  ( $p < 0,001$ ), la mutazione KRAS ( $p=0,02$ ), LDH-NLR "poor" ( $p=0,03$ ), carico tumorale  $>102$  mm ( $p=0,02$ ), trattamento con corticosteroidi ( $p=0,02$ ), PPI ( $p=0,01$ ) sono stati individuati come fattori prognostici negativi indipendenti nella popolazione generale. I pazienti maschi ( $p=0,01$ ), con età  $<68$  anni ( $p=0,007$ ), PS 0-1 ( $p=0,04$ ), adenocarcinoma ( $p=0,01$ ), KRAS non mutato ( $p=0,03$ ), ottengono una migliore OS con pembrolizumab che con la combinazione. L'interazione tra trattamento\*caratteristica è stata confermata per età ( $p=0,04$ ), PS ( $p < 0,001$ ), istologia ( $p=0,007$  per istologia squamosa e  $p=0,01$  per altre istologie non-adenocarcinoma).

In conclusione, i pazienti di età  $<68$  anni, PS 0-1 e adenocarcinoma potrebbero trarre beneficio dalla terapia di prima linea con pembrolizumab, evitando l'esposizione alla chemio. La stratificazione NLR-LDH fornisce un nuovo score prognostico, indipendentemente dall'aggiunta della chemio a pembrolizumab.