



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Myeloid-derived suppressor cells als Biomarker bei Patienten mit soliden Tumoren, die mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden -eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse-

Autor: Maximilian Möller
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. S. Seyfried

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) haben seit ihrer Einführung mit Ipilimumab im Rahmen der Therapie des malignen Melanoms im Jahr 2011 einen beeindruckenden Effekt in der Tumorthherapie bewiesen. Trotz durchschlagender Erfolge weisen alle bisher etablierten Marker zur Vorhersage des Therapieerfolgs Schwächen auf, sodass ein Bedarf an neuen Biomarkern besteht. Erste klinische Studien zeigten, dass Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) als Biomarker fungieren können. Ziel dieser Dissertation ist es, die vorhandene Datenlage im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche zu erfassen und in einer Metaanalyse auszuwerten.

Nach Schreiben des Studienprotokolls und dessen Registrierung (PROSPERO-Datenbank) erfolgte die systematische Literaturrecherche und Auswertung entsprechend des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Durchsucht wurden die medizinischen Datenbanken Embase, Pubmed und Google Scholar mittels elaborierter Suchstrings. Die Literaturrecherche bezog sich auf den Zeitraum von Januar 2007 bis November 2023. Im Anschluss erfolgte eine Einschätzung hinsichtlich des Risk of Bias gemäß QUIPS-Tool. Für die definierten Endpunkte Overall survival (OS) und Progression free survival (PFS) wurden Hazard ratios (HR) und 95% Konfidenzintervalle [95% KI] entnommen oder bei ausreichender Datenlage berechnet, wobei eine HR >1 für einen positiven Effekt niedriger MDSC gedeutet wurde. Subgruppenanalysen zur Exploration der Heterogenität sowie der Effektgröße wurden durchgeführt. Zur Detektion eines Publication bias wurden Funnel plots erstellt.

Es konnten 4023 Artikel identifiziert werden, wovon 17 Artikel mit insgesamt 1035 Patienten eingeschlossen wurden. Patienten mit niedrigen MDSC-Konzentrationen vor Therapiestart wiesen ein signifikant besseres OS (HR=2,13 [95% KI 1,51-2,99]) und PFS (HR=1,87 [95% KI 1,29-2,72]) auf. Allerdings war die Heterogenität mit $I^2=82\%$ (OS) und $I^2=79\%$ (PFS) ebenfalls signifikant hoch, was im Rahmen der Subgruppenanalyse mit verschiedenen Cutoff-Methoden sowie durch die Subpopulation der polymorphkernigen MDSC (PMN-MDSC) erklärt werden konnte. Im Gegensatz dazu stellte sich die monozytäre MDSC-Subpopulation (M-MDSC) in der Subgruppenanalyse als äußerst robust und homogen dar.

Durch die Messung dieser Zellpopulation lassen sich Patienten mit hohem Risiko eines Therapieversagens der ICI identifizieren und somit maßgeschneiderte Behandlungsansätze implementieren. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass vor allem M-MDSC zu Beginn der Therapie gemessen und als Biomarker verwendet werden können. Bevor MDSCs bzw. M-MDSC allerdings Einzug in die klinische Praxis nehmen, muss eine Standardisierung von Markern und die Validierung von Cutoff-Methoden erfolgen.

Aus dieser Arbeit lässt sich ableiten, dass die standardisierte Messung von MDSC, insbesondere von M-MDSC, eine zentrale Rolle in ICI-Therapiestrategien spielen sollte.