



ELCC – 7. Jahreskonferenz zum Lungenkarzinom der ESMO

European Lung Cancer Conference 2017

Unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. Andrew Nicholson, London, Prof. Dr. med. Solange Peters, Lausanne, und Prof. Dr. med. Martin Reck, Grosshansdorf, fand die 7. Jahrestagung elcc Anfang Mai in Genf statt und bot neben neuesten Daten wieder Gelegenheit zum interdisziplinären Austausch mit Onkologen aus aller Welt.

Erstlinientherapie bei NSCLC

Mehr als 80% der Patienten mit Bronchialkarzinom weisen keine behandelbaren genetischen Aberrationen auf und erhalten in der Erstlinientherapie eine systemische Behandlung. Da die Wirksamkeit von Chemotherapie nicht mehr steigerbar zu sein scheint, könnte Immuntherapie mit beeindruckenden Wirksamkeitsdaten bei vorbehandelten Patienten, eine neue Therapieoption darstellen.

Für einen Einsatz der Immuntherapie in der Erstlinie sprechen die besseren Daten im Vergleich zu Chemotherapie in Bezug Wirksamkeit (Stärke und Dauer der Therapieantwort, PFS und möglicherweise auch OS), Verträglichkeit und symptomatische Wirksamkeit (stärkere und längere Symptomreduktion und möglicherweise bessere Lebensqualität). Gegen eine Immuntherapie als Erstlinientherapie, so Prof. Dr. med. Martin Reck, Grosshansdorf, spricht, dass im Vergleich zu Platin-basierter Therapie kaum bis keine Erfahrungswerte vorliegen.



Prof. M. Reck

Es ist nicht bekannt, wie stark das onkogene Signal der PD1/PD-L1-Achse ist und wie zuverlässig die diagnostischen Marker. Noch ist nicht geklärt, wie die am besten geeigneten Patienten auszuwählen sind. Verschiedene Studien untersuchten den Einsatz der Immuntherapie in der Erstlinie:

KEYNOTE-024: Pembrolizumab erwies sich bei NSCLC Stadium IV (PD-L1 Tumor Proportion Score, TPS, $\geq 50\%$) in der zweiten Interimsanalyse der Chemotherapie (CT) (Platindoublette) überlegen (ORR: 45% vs. 28%; PFS (HR=0.50): 62% vs. 50%, OS (HR=0.60): 80% vs. 72%) bei besserer Verträglichkeit (Reck N Engl J Med 2017) und signifikant besserem POR (patient reported outcome) (Brahmer WCLC 2016, abstr 7153). Pembrolizumab zeigte ein klares Signal für eine Überlegenheit über CT bei Patienten mit PD-L1 TPS $\geq 50\%$ sowohl in Bezug auf Stärke und Dauer der Therapieantwort, PFS, OS als auch Verträglichkeit und symptomatische Wirksamkeit.

CheckMate 026: Nivolumab erwies sich bei NSCLC Stadium IV oder rezidivierend (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) CT nicht überlegen (ORR, PFS und OS), wobei die Dauer der Therapieantwort im Nivolumab-Arm länger als im CT-Arm war (Carbone in press 2017). Subgruppenanalysen zeigten Unterschiede für Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinome und bei hoher PD-L1-Expression (TPS $\geq 50\%$). Die Untersuchung der TMB (tumor mutation burden) konnte aufweisen, dass Tumoren mit einer hohen TMB besser auf Nivolumab ansprachen als auf CT (ORR: 47% vs. 28%). Bei niedriger Mutationslast lag ein umgekehrtes Verhältnis vor (ORR: 23%



Prof. A. Nicholson, Prof. S. Peters und Prof. M. Reck

vs. 33%). Die HR des medianen PFS der Subgruppe mit hoher TMB lag bei 0.62 und bei niedriger TMB bei 1.82 (Peters AACR 2017). Es konnte keine Korrelation zwischen TMB und PD-L1-Expression bei Patienten mit TPS $\geq 1\%$ nachgewiesen werden. Die Verträglichkeit war für Nivolumab ebenfalls besser als für CT. Nivolumab und CT zeigten bei Patienten mit PD-L1 TPS $\geq 5\%$ vergleichbare Wirksamkeit, wobei Unterschiede in der Studienpopulation bestanden. Die TMB stellt möglicherweise einen unabhängigen diagnostischen Marker dar. Ca. 30% der NSCLC-Patienten exprimieren PD-L1 auf mindestens 50% der Tumorzellen und qualifizieren sich für eine Monotherapie mit Pembrolizumab. Wie die verbleibenden 70% mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ therapiert werden könnten stellte Prof. Rizvi vor.

Therapiekombinationen bei NSCLC

Die PD-1/PD-L1 Checkpoint-Inhibitoren haben vielversprechende neue Behandlungsmöglichkeiten für metastatische Krebserkrankungen (Melanom, NSCLC, RCC, Blasenkarzinom) eröffnet. Die grosse Mehrheit der Patienten jedoch profitiert hiervon (noch) nicht.

Eine Möglichkeit auch diese Patienten von neuen Therapieoptionen profitieren zu lassen, betonte Prof. Dr. med. Naiyer Rizvi, New York, wären personalisierte Therapiekombinationen, die gemäss Biomarkern zusammengestellt würden. Mögliche Kombinationspartner wären: Costimulierende monoklonale Antikörper (auf CD137, OX40, CD40 oder GITR abzielend), immunogenen Zelltod induzierende konventionelle Wirkstoffe (Chemotherapie, Radiotherapie, Anti-Angiogenese-Wirkstoffe, «targeted therapies»), weitere Checkpoints-inhibierende Moleküle (CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, TIGIT), Krebsvakzinen (gegen individuelle Neoantigene, immunsupprimierende Enzyme), Hemmung von TReg, Adoptive T-Zelltherapie oder Modulation myeloider Zellen (Melero, Nature Reviews Cancer 2015).

Folgende Studien untersuchen derzeit die Kombinierbarkeit und Wirksamkeit verschiedener Therapieoptionen. Carboplatin + Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Phase-II) (Langer et al. Lan-



Prof. N. Rizvi

cet Oncol 2016), CheckMate-227 (Nivolumab, Ipilimumab + Chemotherapie) (Phase-III), MYSTIC (Durvalumab, Tremelimumab + Chemotherapie) (Phase-III), KEYNOTE 189 (Pembrolizumab, Permetrexed+Carboplatin) (Phase-III) und IMpower 150 (Atezolizumab, Paclitaxel/ Carboplatin, Bevacizumab) (Phase-III).

Entzündete Gewebe erfordern einen anderen therapeutischen Ansatz als nicht entzündete. Bei Vorliegen einer Entzündung kommt es darauf an, die tumorale Immunsuppression (TReg-Depletion, Tryptophan Stoffwechsel Signalweg – IDO (Kynurenin-Signalweg), Adenosin-Stoffwechsel Signalweg – A2A2, CD73, Hemmung myeloischer Suppressorzellen) aufzuheben oder zu reduzieren, während bei Fehlen von Entzündungsreaktionen die Aktivierung von Immunzellen und Steigerung der Immunantwort im Vordergrund stehen. Die unspezifische Immunantwort kann hierbei durch adoptiven Zelltransfer oder onkolytische Viren gesteigert werden und die spezifische Immunantwort durch «Engineered T-cells», bispezifische Antikörper oder personalisierte Vakzinen.

Immuntherapie bei SCLC

In den vergangenen 50 Jahren gab es keine grossen Fortschritte im Management des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC). Die ab dem Jahr 2000 untersuchten gezielten Therapieoptionen und Sequenzierungsversuche schlugen fehl und nun ab 2010 gibt es neue Hoffnung in Form der Immuntherapie und ADS (antibody drug conjugate). Nachdem das SCLC etwas stiefmütterlich behandelt wurde und gegenüber dem NSCLC fast in Vergessenheit geraten war, dies zeigt sich auch in nur zwei neu zugelassenen Medikamenten, Topotecan und Amrubicin (Japan), gibt es ab 2016 einige Fortschritte bei der systemischen Therapie zu verzeichnen.



Prof. S. Peters

SCLC weist, so Prof. Dr. med. Solange Peters, Lausanne, eine hohe genetische Mutationsrate mit Rauchersignatur auf. Multiple Signalwege weisen Aberrationen auf, aber nur wenige Mutationen sind derzeit auch therapierbar. Hohe Mutationslast ohne eigentliche Therapietargets legt eine Behandlung mittels Immuntherapie nahe. Derzeit laufen Studien mit den Anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab, Pembrolizumab, den

Anti-PD-L1-Antikörpern Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab und den Anti-CTLA4-Antikörpern Ipilimumab und Tremelimumab. Auf der Suche nach prädiktiven Biomarkern für den Einsatz der Immuntherapie bei SCLC versuchte man die Erfahrungen mit NSCLC zu nutzen. Hier war eine hohe Mutationslast des Tumors und hohe PD-L1-Expression auf den Tumor- und teilweise auch auf den Immunzellen prädiktiv für gutes Ansprechen unabhängig vom Tumortyp.

Untersuchungen des SCLC zeigten, dass nur 20–30% der Tumoren PD-L1 exprimieren und dies zusätzlich auf einem niedrigen Niveau (Antonia Lancet Oncol 2016/ Ott WCLC 2016). Dagegen kommen bei SCLC – entgegen alter Vermutungen – Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TILs) vor. Diese scheinen aber nicht in den Tumor einzuwandern, sondern am Übergang von Tumor- zu Stromazellen lokalisiert zu sein. Ähnliches wurde beim Melanom beobachtet d.h. T-Zellen, die den Tumor nicht wirklich penetrieren können.

Bereits sehr früh wurde eine reduzierte MHC-Expression (class I und II HLA-Antigene) auf SCLC-Zellen beschrieben (Doyle J Exp Med 1985), so dass SCLC-Tumorzellen sich schlecht Immunzel-

len präsentieren können. Kurz zusammengefasst zeigt das Immunogramm von SCLC-Zellen zwar eine hohe Mutationslast, aber geringe MHC-Expression und keine Checkpoints (PD-L1). Auf diese Weise sind TILs zwar präsent aber in der Peripherie und nicht im Tumor selbst (Blank et al. Science 2016).

Die Therapiestrategie muss sich daher von NSCLC unterscheiden. Bereits 1995 wurde begonnen mittels Immuntherapie SCLC zu therapieren; Verwendung fanden Interferone mit Chemotherapie, Radiotherapie, aber auch Vakzinen und kürzlich Ipilimumab mit Chemotherapie kombiniert. All diese Studien lieferten ein negatives Ergebnis. Ermutigende Daten zeigten erst neueste Studien mit Pembrolizumab bei PD-L1 positiven Patienten, d.h. einer Minderheit der SCLC-Patienten, mit ORR von 33.3% und medianem OS von 9.7 Monaten. Auch die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab erwies sich in CheckMate 032 als vorteilhaft. In dieser Studie scheint die PD-L1-Expression keine oder eine untergeordnete Rolle für das Outcome zu spielen.

Viele weitere Studien u. a. mit Atezolizumab, Durvalumab, Tremelimumab in unterschiedlichen Kombinationen sind derzeit am Laufen. Wichtig für die Therapie dieser für Immuntherapie weniger leicht zugängliche Tumorart ist es, neue Therapiemöglichkeiten durch Kombinationen verschiedener Therapieansätze zu finden.

Grippeimpfung von Krebspatienten unter PD-1-Blockade

Krebspatienten und besonders Patienten mit pulmonalem Karzinom haben ein erhöhtes Risiko, an Grippe zu erkranken. Eine Grippe-Impfung wird Ihnen daher empfohlen. Andererseits besteht die Befürchtung durch eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren eine überschiessende Immunreaktion hervorzurufen. Dieser Frage ging die Forschergruppe um den Studienleiter so PD Dr. med Dr. phil. Sacha Rothschild, Basel, nach. In dieser ersten Studie dieser Art wurden vornehmlich NSCLC-Patienten unter Nivolumab-Therapie mit einer Dreistammvaccine geimpft. Alle Patienten zeigten eine adäquate Immunantwort (serologischer Antikörpernachweis) und keiner erkrankte an Grippe. Die Rate an unerwünschten immunvermittelten Ereignissen war dagegen höher als bei Patienten unter PD-L1-Therapie, die keine Grippe-Impfung erhalten hatten (52.2% vs. 30–35%). Und schwere (Grad 3/4) immunvermittelte Ereignisse traten bei 26.1% der Patienten in der Studienpopulation auf gegen gewöhnlich beobachtete 9.8%. Die häufigste Nebenwirkung waren Hautveränderung (13%) und Arthritis (13%), gefolgt von Kolitis (8.7%), Enzephalitis (8.7%), Hypothyroidismus, Pneumonie und Neuropathien zu je 4.3%. Diese Reaktionen waren nicht auf ein Entzündungssyndrom zurückzuführen, da die Spiegel der Entzündungsbotsstoffe im peripheren Blut nicht erhöht waren.

Diese Studie zeigt, dass der Gebrauch von Checkpoint-Inhibitoren noch einige Fragen offen lässt und das Risiko, an Grippe zu erkranken oder immunvermittelte Ereignisse zu entwickeln gerade bei Patienten mit pulmonalem Karzinom von Fall zu Fall abgewogen werden muss. Erst die Untersuchung einer grösseren Studienpopulation lässt Daten zu, nach denen Empfehlungen ausgesprochen werden könnten.



PD Dr. S. Rothschild

▼ Dr. Heidrun Ding

Quelle: elcc 2017, Genf, 5.–8. Mai 2017