

# Immuntherapie: Hoffnungsträger bei Lungenkrebs

## Die meisten Daten liegen für die PD-L1-Inhibitoren vor

Die Immuntherapie eröffnet interessante neue Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Bronchialkarzinom. Besonders vielversprechend ist ihre Kombination mit zielgerichteten Substanzen.

Mit Hilfe von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI), zum Beispiel Antikörpern gegen CTLA-4 oder Programmed Death-1 (PD-1), kann die Immunantwort und Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten stimuliert werden, die dann Krebszellen angreifen. Denn Tumorzellen exprimieren Oberflächenmoleküle wie zum Beispiel PD-1, um die T-Zell-Aktivierung zu unterbinden. «Wir erleben in der Onkologie einen Paradigmenwechsel: Währenddessen wir früher die Tumorzelle zum Ziel hatten, um sie zu zerstören, sind heute Immunzellen unser Ziel, die wir in die Lage versetzen, die Tumorzelle zu zerstören», erklärte Prof. Arnaud Scherpereel aus Lille/Frankreich. Der immunmodulatorische Rezeptor PD-1, der auf der Oberfläche der T-Zellen sitzt, wird durch Bindung der auf Tumorzellen exprimierten Liganden PD-L1 und PD-L2 aktiviert und hindert daraufhin die Immunzelle daran, die Krebszelle zu attackieren. So entkommen die Krebszellen der Immunantwort. Durch Inhibitoren dieser Immuncheckpoints kann die Immunantwort wieder aktiviert werden (siehe *Abbildung*).

Allerdings haben Tumoren weitere Methoden zur Inaktivierung der Immunreaktion. In ihrem Stroma fördern sie die Produktion immunsuppressiver Zellen wie T<sub>reg</sub>, mesenchymalen Stammzellen (MSC) und tumorassozierten Makrophagen (TAM2). Zusätzlich können Tumorzellen Antigene herunterregulieren, was zu einem Verlust der T-Zell-Erkennung und -Aktivierung führt.

Die ICI verstärken nicht nur die Immunantwort, sondern können zudem den Metabolismus der Tumorzelle stören. PD-L1 führt zu einer erhöhten Glykolyse von Tumorzellen, die eine Abnahme der Antitumorwirkung von T-Zellen zur Folge hat. Wenn Patienten mit Anti-PD-1-Wirkstoffen behandelt werden, wird dieses metabolische Ungleichgewicht korrigiert.

Inzwischen haben zwei Anti-PD-1-Hemmstoffe, Pembrolizumab und Nivolumab, eine FDA- und EMA-Zulassung für den Einsatz bei nicht kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) erhalten. Wie Scherpereel ausführte, besteht bereits durch die zielgerichtete Therapie die Möglichkeit, das Gesamtüberleben von Krebspatienten zu verbessern, aber der grosse Vorteil der Immuntherapie sei, dass zusätzlich zu einem besseren Überleben erheblich höhere Ansprechraten erreicht werden. Die Kombination der zielgerichteten Therapie mit der Immuntherapie hat sich bereits bei der Behandlung des malignen Melanoms als extrem erfolgreich erwiesen.

### Forschungsbedarf bei Biomarkern

Allerdings gibt es noch zahlreiche Probleme zu lösen: So müssen synergistische Kombinationen erprobt, das Problem der Anti-PD-1-Resistenz gelöst und Biomarker für

die Effizienz, aber auch für die Toxizität gefunden werden. Zwar könne vom Ausmass der PD-L1-Expression auf das klinische Ansprechen bei einer Anti-PD-1-Therapie geschlossen werden, aber es gibt noch zahlreiche methodische Probleme. Insbesondere wird eine anerkannte Standardisierung bei der Messung der PD-L1-Expression benötigt, so Scherpereel.

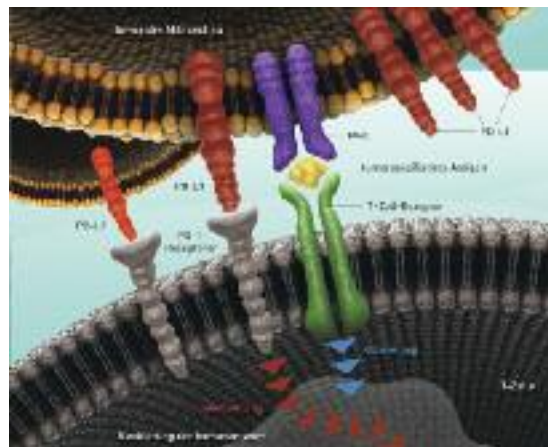


Abbildung: Blockierung der Immunantwort über den Checkpoint PD-1: Bindet gleichzeitig zur Antigenerkennung der Immuncheckpoint PD-1 an seine Liganden PD-L1 oder PD-L2, führt dies zur Abschaltung der spezifischen Abwehrfunktion und zur Entwicklung einer Toleranz. Antikörper gegen PD-1 oder auch gegen die beiden Liganden können diese Abschaltung verhindern und unterstützen so das Immunsystem des Körpers bei der Tumorabwehr. (Grafik: MSD)

Nicht alle Strategien der Immuntherapie haben sich bei respiratorischen Tumoren als erfolgreich erwiesen. «Alle Tumorstoffe waren zum Beispiel beim kleinzelligen Bronchialkarzinom unwirksam», erklärte Dr. Thierry Berghmans aus Brüssel/Belgien. Am meisten haben bisher Anti-PD-1-Wirkstoffe überzeugt. In einer Phase-III-Studie wurde beispielsweise die Behandlung mit Nivolumab mit Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom verglichen. Hier konnte durch die Therapie mit Nivolumab eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden. «Nach 12 Monaten lebten noch 42 Prozent der Patienten in der Nivolumab-Gruppe – etwas, das wir bei diesem Patientenkollektiv niemals zuvor erlebt hatten», erklärte Berghmans.

Auch Pembrolizumab erwies sich in der Studie KEYNOTE-010 insbesondere bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression als sehr effektiv. «Gerade angesichts der Kosten dieser neuen Immuntherapeutika ist die Selektion geeigneter Patienten von ausschlaggebender Bedeutung, hier besteht noch ein erheblicher Forschungsbedarf», so das Fazit von Berghmans.

*Susanne Kammerer*

Quelle: Symposium «Immunotherapy: the lethal weapon against thoracic malignancy», anlässlich des 26. Jahreskongresses der European Respiratory Society (ERS), 4. September 2016 in London.