

## Immuntherapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

# Erfolg korreliert mit Tumor-Mutationslast

**Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom birgt eine sehr hohe Mortalität. Mit fortschreitendem Krankheitsstadium verkürzt sich die Überlebenszeit. Während im Stadium IA1 nach 24 Monaten noch 97 Prozent der Patienten leben, seien es im Stadium IIA noch 79 Prozent, im Stadium IIIA noch 55 und im Stadium IVA noch 23 Prozent, betont Prof. Solange Peters, Service d'oncologie médicale, Centre hospitalier universitaire Vaudois (CHUV), an der Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP). Immuntherapien können das Überleben verlängern.**



Foto:vh

Prof. Solange Peters

Neben der Chemotherapie, den endothelialen Wachstumsfaktorstimmern (VEGF), beruht eine der Therapiemöglichkeiten im Kampf gegen das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) auf der Immuntherapie. Diese macht sich die Wiedererkennung des Immunsystems von veränderten Proteinencodierungen, den sogenannten Tumorantigenen, auch Neoantigenen genannt, zunutze. Tumoren haben 10 bis 200 Neoantigene, die von T-Zellen attackiert werden können, sofern sie vom Tumor nicht in-

aktiviert sind. Monoklonale Antikörper gegen PD-1 oder PD-L1 beispielsweise blockieren diese Inaktivierung und reaktivieren die körpereigene immunologische Tumorzellabstossung. Diese sogenannten Immuncheckpoint-Inhibitoren können bei nicht metastasiertem NSCLC eine Alternative zur Chemotherapie darstellen.

Verschiedene Studien hätten gezeigt, dass Anti-PD(L)-1-Antikörper wie beispielsweise Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab ein längeres Zwei- bis Drei-Jahres-Gesamtüberleben bewirken als das Chemotherapeutikum Docetaxel, berichtet Peters, und sie seien besser verträglich als Docetaxel. Ob Patienten damit sogar geheilt sind, wird sich weisen. Es sind nach einigen Jahren Behandlung Plateaus in den Überlebenskurven auszumachen, die jedenfalls ermutigend seien. Voraussetzung für eine gute Wirkung ist eine Expression von PD-1 von mindestens 50 Prozent, so Peters. In der Keynote-024-Studie mit Pembrolizumab lag das Gesamtüberleben nach 12 Monaten bei 70 Prozent der Patienten im Vergleich zu 55 Prozent unter der platinbasierten Chemothe-

rapie. Progressionsfrei waren nach dieser Zeit unter Pembrolizumab 62 Prozent, unter der Chemotherapie 44 Prozent der Patienten. Die Unterschiede waren signifikant (1).

Anti-PD-1- oder -PD-L1-Antikörper werden intravenös verabreicht. Zu den häufigsten möglichen unerwünschten Wirkungen gehören verminderter Appetit, Dyspnoe, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Schwäche und Fieber.

### Tumor-Mutationslast entscheidend für Response

Momentan gibt es noch keine einheitlichen Verfahren, mit denen die Expression von PD-1 gemessen werden kann. Als Alternative kann man sich gemäss Peters die Tumor-Mutationslast (TMB) als Surrogatparameter für die T-Zell-Aktivierung zunutze machen. Tumorzellen mit hoher TMB produzieren viele Neoantigene, was zu einer erhöhten Antitumor-Response führen kann. Die Hypothese lautet also: Eine hohe TMB erhöht die Immunogenität von Tumoren und macht sie empfindlich für Immuntherapien (2, 3). Dies bestätigte die CheckMate-026-Studie, bei der das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit hoher TMB unter Nivolumab besser war als unter der platinbasierten Chemotherapie, bei Patienten mit niedriger TMB war dagegen die Chemotherapie besser (4). Die Responderate bei der Immuntherapie korreliert demnach mit der TMB. Das gilt auch für andere Tumorerkrankungen, die unterschiedlich viele Mutationen aufweisen (5).

### Responderate erhöhen

Kombinationen von Präparaten mit verschiedenen Wirkmechanismen wie beispielsweise VEGF-Hemmer, Chemotherapeutika und Immuntherapien erhöhen die Responderate weiter.

Die Ansprechrate wird noch von ganz anderer Seite beeinflusst: vom Mikrobiom im Darm. Je diversifizierter das Darmmikrobiom ist, desto aktiver das Immunsystem und desto besser die Immunantwort, berichtete Peters. Das zeigte sich beispielsweise bei Melanompatienten, die sich einer Anti-PD1-Therapie unterzogen. Die Responder hatten ein signifikant reichhaltigeres Darmmikrobiom als die Nonresponder

## KURZ & BÜNDIG

- ▶ Das NSCLC ist mit einer hohen Mortalität verbunden.
- ▶ Mit der Anti-PD(L)-1-Antikörper-Immuntherapie kann das Überleben verbessert werden.
- ▶ Als Marker für die Response gilt derzeit die Tumor-Mutationslast.

Tabelle:

### Immuntherapien bei NSCLC

Klasse	Substanz	Handelsname
Anti-PD-L1-Antikörper	Atezolizumab	Tecentriq®
Anti-PD-1-Antikörper	Nivolumab	OPDIVO®
Anti-PD-1-Antikörper	Pembrolizumab	Keytruda®

(6). Das dürfte der Stuhltransplantation Auftrieb geben, die bei keimfreien Mäusen gleich gute Resultate gebracht hatte wie bei ihren Artgenossen mit normalem Mikrobiom (6). ▲

Valérie Herzog

#### Referenzen

1. Brahmer J et al.: Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) and Updated OS Among Patients with Advanced NSCLC and PD-L1 TPS > = 50% enrolled in KEYNOTE-024. Presented at ASCO 2017; Abstract 9000.
2. Schuhmacher TN et al.: Neoantigens in cancer immunotherapy. Science 2015; 348: 69-74.
3. Kim JM et al.: Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). Ann Oncol 2016; 27: 1492-1504.
4. Peters S et al.: Impact of tumor mutation burden on the efficacy of first-line nivolumab in stage iv or recurrent non-small cell lung cancer: An exploratory analysis of CheckMate 026. Cancer Res 2017; 77 (Suppl 13): Abstract CT082.
5. Yarchoan M et al.: Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. N Engl J Med 2017; 377: 2500-2501.
6. Gopalakrishnan V et al.: Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science 2018; 359: 97-103.

Quelle: «Immunotherapy in NSCLC: an overview». Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP), 24./25. Juni 2018, St.Gallen.