

# Immuntherapie in den Startlöchern

## Magen-Darm-Tumoren

**Kann man das eigene Immunsystem als Waffe gegen Krebs nutzen? Man kann. Die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren stehen als neue Therapieoption im Sinne einer Immuntherapie bereits unter anderem für das Melanom, den nicht kleinzelligen Lungenkrebs, einige urologische Tumoren und M. Hodgkin zur Verfügung. Auch bei gastrointestinalen Tumoren konnten diese Substanzen in neueren Studien erstaunliche Erfolge verbuchen, sodass mit einer baldigen Zulassung auch in dieser Indikation zu rechnen ist.**

Tobias Gutting, Elke Burgermeister,  
Nicolai Härtel und Matthias Ebert

Phase II-/III-Studien. Sind die Ergebnisse Erfolg versprechend, ist mit einer Zulassung für GI-Tumoren in naher Zukunft zu rechnen.

Checkpoint-Moleküle sind funktionelle Schlüssel des Immunsystems. Hemmende Immun-Checkpoints werden auch Co-Inhibitoren genannt und sind für die Selbsttoleranz unverzichtbar. Hemmt man diese Inhibitoren pharmakologisch, ist das, als würde man im Körper eine Bremse lösen, damit das Immunsystem in Fahrt kommt. Präklinische Ergebnisse zur Funktion von Immun-Checkpoints und die Beobachtung tumorinfiltrierender Lymphozyten (TIL) führten dazu, dass Antikörper gegen diese Checkpoints entwickelt und zugelassen

**Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit der Therapie mit der Präsenz von Neoantigenen zusammenhängt, für die MSI-H ein Surrogatmarker ist.**

sen wurden. Die derzeit in ihrer klinischen Wirksamkeit am besten untersuchten Checkpoint-Moleküle – unter vielen weiteren – sind CTLA-4, PD-1 und PD-L1. Eine wegweisende Studie zeigte bei metastasierten, vorbehandelten Melanompatienten einen deutlichen Überlebensvorteil mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (Yervoy®) gegenüber der Kontrollgruppe (1). Es folgten Zulassungsstudien zu PD-1-Antikörpern, die eine enorme Effektivität beim malignen Melanom (MM) zeigten und 1-Jahres-Überlebensraten bei metastasierten, zuvor unbehandelten Patienten von über 70 Prozent erzielten (2). Derzeit ist von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA kein Checkpoint-Inhibitor für die Therapie gastrointestinaler Karzinome zugelassen. Die am weitesten entwickelten – Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab – bei GI-Tumoren befinden sich noch in

### Kolorektales Karzinom

Guinney et al. definierten 2015 anhand molekularer Eigenschaften vier konsensuelle Subtypen des kolorektalen Karzinoms (KRK). Die erste Subgruppe zeichnet sich durch eine hohe Immuninfiltration aus und zeigt molekular eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (3). Zu dieser Gruppe gehören etwa 14 Prozent der KRK-Patienten. Eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) ist auf defekte Mismatch-Repair-Systeme (dMMR) zurückzuführen, also auf fehlerhafte DNA-Reparaturmechanismen. Folge dieser dMMR ist eine stark erhöhte Mutationsrate, was ein vermehrtes Auftreten sogenannter Neoantigene zur Folge hat, die vom Immunsystem erkannt werden und in eine starke Immuninfiltration münden (5, 6). Folgerichtig wurden in einer Phase-II-Studie mit Pembrolizumab metastasierte dMMR-KRK-Patienten mit MMR-intakten KRK-Patienten verglichen. Nach einer Therapie über 20 Wochen mit 14-tägigen Infusionsintervallen hatte die Interventionsgruppe der dMMR-Patienten ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 78 Prozent gegenüber einem PFS von 11 Prozent in der Kontrollgruppe (6). Vorläufige Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit Nivolumab als Monotherapie und einer Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab, bei der ebenfalls vorbehandelte metastasierte Patienten mit und ohne MSI eingeschlossen wurden, zeigten ein objektives Ansprechen nach definierten Kriterien (RECIST) von 27 beziehungsweise 15 Prozent (6). Diese ersten Ergebnisse werden derzeit in mehreren Phase-III-Studien evaluiert (Tabelle). Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit der Therapie mit der Präsenz von Neoantigenen zusammenhängt, für die MSI-H ein Surrogatmarker ist (7).

### Magen- und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG/Ösophaguskarzinom)

Auch beim Magenkarzinom (MK) gibt es eine Subgruppe mit hoher MSI (je nach Literatur 8–16%), die meist vom intestinalen Typ ist. Ähnlich wie beim KRK ist dies ein günstiger prognostischer Faktor bei frühem Tumorstadium (8, 9). Öso-

phaguskarzinome zeigten sich grösstenteils mikrosatellitenstabil beziehungsweise gering verändert (10). In einer Teilstudie der Keynote-012-Studie (Phase Ib mit Pembrolizumab) waren 39 Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren eingeschlossen, von denen 36 ausgewertet wurden. 8 Patienten (22%, 95%-KI: 10–39) zeigten nach objektiven Kriterien ein teilweises Ansprechen (11). In einer Teilstudie der Checkmate-032-Studie (Phase I), die den PD-1-Antikörper Nivolumab als Monotherapie bei MK und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG) untersuchte, sprachen 12 Prozent (12) in dMMR-Tumoren unabhängig vom PD-L1-Status darauf an. Somit zeichnet sich, wie beim KRK, ein Zusammenhang des Therapieerfolgs mit dem MSI-Status ab.

### **Hepatozelluläres (HCC) und cholangiozelluläres Karzinom**

Beim HCC zeigte sich ein positiver Zusammenhang bei der Anzahl tumorattackierender Lymphozyten mit dem Gesamtüberleben beziehungsweise der Rezidivwahrscheinlichkeit nach primärer Resektion (13, 14). Phase I-/II-Studien mit Nivolumab brachten ebenfalls erste vielversprechende Er-

gebnisse (15, 16), sodass auch hier mittlerweile eine Phase-III-Studie läuft, die Nivolumab gegen die bisherige Standardtherapie des fortgeschrittenen HCC (Sorafenib) testet (Tabelle). Auch der zweite zugelassene PD-1-Antikörper, Pembrolizumab, befindet sich zurzeit in Phase-III-Studien (Keynote-224, Keynote-240). Für CTLA-4-Inhibitoren laufen zudem Untersuchungen in Kombination mit lokal-ablativen Verfahren, wobei hier die Ansprechrate mit 23,5 Prozent angegeben wird (17). Wie bei anderen GI-Tumoren scheint beim HCC nur ein Teil der Patienten zu profitieren; die molekularen Hintergründe sind noch unklar. Zum cholangiozellulären Karzinom (CCC) als alleinige Indikation liessen sich keine immuntherapeutischen klinischen Studien finden.

### **Pankreaskarzinom (PCA)**

Beim PCA gibt es ebenfalls positive Hinweise von tumorinfiltrierenden Lymphozyten und dem Überleben (18) sowie ein ausgeprägtes immunsuppressives Mikromilieu (19). Während eine Monotherapie mit Ipilimumab beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten PCA erfolglos blieb (20), ging in einer Studie, in der Ipilimumab mit einer Vakzinierung gegen Tumorzellen verbunden wurde, bei 7 von 15 Patienten der Tumormarker CA19-9 zurück, und bei 3 von 15 zeigte sich ein stabiler Verlauf über viele Wochen (21). Insgesamt liegen für das PCA weniger klinische Ergebnisse vor als zum Beispiel für KRK oder MK. Auch hier laufen weitere klinische Studien.

### **Mögliche Nebenwirkungen**

Auf der Hand liegen heute immunassoziierte, autoimmun-ähnliche Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren. Phase-I-/II-Studien zu den die Signalwege hemmenden Molekülen des PD-1/PD-L1-Systems zeigten hohe Nebenwirkungsraten bis über 60 Prozent (6, 22, 23). Schwerwiegende (Grad 3–4 nach CTC) therapieassoziierte Nebenwirkungen traten bei 9 bis 20 Prozent auf. CTLA-4-Inhibitoren zeigten in einer Phase-III-Studie sogar immunassoziierte Nebenwirkungen von bis zu 80 Prozent, wovon 22,9 Prozent schwerwiegend waren (1). Hier lagen jeweils gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö oder Übelkeit beziehungsweise Erbrechen mit über 30 Prozent vorn, danach folgten Hauterscheinungen wie Rush, Pruritus, Vitiligo und andere (kombiniert ebenfalls über 30%). Zudem kam es zu Pneumonitiden, rheumatischen Krankheitsbildern von Arthralgien bis Sicca-Syndrom, Endokrinopathien wie Hypothyreoidismus, Neuropathien und Hepatitiden.

Bei den Nebenwirkungen Grad 3 bis 4 handelte es sich mit einer Häufigkeit von 9 bis 18 Prozent meist ebenfalls um gastrointestinale Symptome wie Diarrhö und Kolitis (24). Insgesamt scheint es unter PD-1-/PD-L1-Antikörpern weniger

Tabelle:

#### **Auswahl laufender klinischer, immuntherapeutischer Studien in der GI-Onkologie**

Entität	Name und NCT-Nummer	Wirkstoff	Studiendesign
KRK	Checkmate-142/ NCT02060188	Nivolumab und Ipilimumab	Kombination zweier Checkpoint-Inhibitoren im metastasierten und rezidierten KRK
MK/AEG	Keynote-059/ NCT02335411	Pembrolizumab	Monotherapie
	NCT02589496	Pembrolizumab	Monotherapie in Zweitlinie mit integrativer Analyse genetischer Subtypen
	Checkmate-358/ NCT02488759 Keynote-061/ NCT02370498	Nivolumab und Ipilimumab Pembrolizumab	Kombination in EBV-assoziierten MK Vergleich gegen Paclitaxel als Zweitlinientherapie
HCC	NCT02576509	Nivolumab	Vergleich gegen Sorafenib (Standardtherapie)
	Keynote-224/ NCT02702414	Pembrolizumab	Monotherapie bei vorbehandelten Patienten
	Checkmate-040/ NCT01658878	Nivolumab Ipilimumab	Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem HCC
PCA	UVA-PC-PD101/ NCT02305186	Pembrolizumab	Monotherapie
	CheckPAC/ NCT02866383	Nivolumab	Kombination mit Strahlentherapie
Multipel	PADVAX/ NCT02303990	Pembrolizumab	Kombination mit Strahlentherapie bei metastasierten/fortgeschrittenen Karzinomen

(Quelle: www.clinicaltrials.gov)

schwerwiegende Nebenwirkungen als bei CTLA-4-Antikörpern zu geben. Erfahrungen beim MM zeigen, dass die meisten Nebenwirkungen mit Kortikosteroiden beherrschbar sind und nach einigen Wochen abklingen (25). Leichtere Nebenwirkungen (Grad 1–2) können eventuell toleriert werden, gegebenenfalls muss man die Therapie unterbrechen und topische Steroide geben. Nebenwirkungen von Grad 3 bis 4 müssen stationär überwacht werden. Hier ist eine Unterbrechung oder der Abbruch zwingend, ebenso eine immunsuppressive Therapie. Auch allgemeine Nebenwirkungen wie Zytopenien, Fatigue, Hyponatriämie oder Hypoalbuminämie treten auf.

### Fazit

Für das KRK und das MK zeichnet sich der MSI-Status als Prädiktor dafür ab, ob die Therapie anspricht. Umgekehrt bedeutet dies: Die Patienten müssen auf entsprechende molekulare Veränderungen kontrolliert werden. Eine Untersuchung auf MSI kann aus Tumorbiopsien entweder PCR-basiert oder immunhistochemisch erfolgen. Bei Ansprechen ist von einer lebenslangen Therapie auszugehen.

Der Fokus neuer Studien wird auf Kombinationstherapien liegen, die gängige Radiochemotherapien mit Methoden der Immuntherapien (nicht nur Checkpoint-Inhibition) oder Immuntherapien untereinander kombinieren, zum Beispiel die Kombination von PD-L1- und CTLA-4-Inhibitoren (Tabelle). Die stark immunogene Wirkung einer hoch dosierten Strahlentherapie ist hier von zentralem Interesse, da durch einen induzierten massiven Tumorzerfall viele tumorassoziierte Neo-Antigene mit immunogener Wirkung freigesetzt werden (26, 27). Eine Kombination von einer Strahlentherapie war experimentell schon erfolgreich (28), was zu mehreren sich anschließenden klinischen Studien geführt hat (Tabelle). ✘

### Korrespondenzadressen:

Tobias Gutting, Dr. rer. nat. Elke Burgermeister, Prof. Dr. med. Matthias Ebert  
II. Medizinische Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim  
D-68167 Mannheim

Dr. med. Nicolai Härtel  
Heilig-Geist-Hospital  
D-64625 Bensheim

Interessenkonflikte: NH und ME werden für die Durchführung von klinischen Studien von BMS unterstützt.

Dieser Artikel erschien in: Der Allgemeinarzt, 2017; 39 (11), Seite 44–46. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.

### Literatur:

- Hodi FS et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*, 2010. 363 (8): 711–723.
- Robert C et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine*, 2015. 372 (4): 320–330.
- Guinney J et al.: The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature medicine*, 2015. 21 (11): 1350–1356.
- Llosa NJ et al.: The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer discovery*, 2015. 5 (1): 43–51.
- Le DT et al.: PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *The New England journal of medicine*, 2015. 372(26): 2509–2520.
- Overman MJ, Raymond SK, McDermott S, Leach, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson MD, Moss RA, Lin C, Goldberg M, Thierry A: Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. *J Clin Oncol*, 2016. 34.
- Dudley JC et al.: Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2016. 22(4): p. 813–20.
- Beghelli S et al.: Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery*, 2006. 139 (3): 347–356.
- Kim H et al.: High microsatellite instability predicts good prognosis in intestinal-type gastric cancers. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2011. 26 (3): 585–592.
- Pandilla R et al.: Distinct genetic aberrations in oesophageal adeno and squamous carcinoma. *European journal of clinical investigation*, 2013. 43 (12): 1233–1239.
- Muro K et al.: Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *The Lancet. Oncology*, 2016. 17 (6): 717–726.
- Le DT UJ, Wang H et al.: PD-1 blockade in mismatch repair deficient non-colorectal gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol*, 2016 (34: abstr 195).
- Gao Q et al.: Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after resection: Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2007. 25 (18): 2586–2593.
- Wada Y et al.: Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 1998. 27 (2): 407–414.
- Sangro B, Welling TH et al.: Phase I dose escalation study of nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with or without chronic viral hepatitis. *J Clin Oncol*, 2013.
- El-Khoueiry AB, Melero I, Crocenzi TS: Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040.
- Duffy AG, Makarova-Rusher OV, Pratt D: Tremelimumab: A monoclonal antibody against CTLA-4 in combination with subtotal ablation (trans catheter arterial chemoembolization [TACE], radiofrequency ablation [RFA] or cryoablation) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and biliary tract carcinoma (BTC). *J Clin Oncol*, 2016.
- Fukunaga A et al.: CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4+ tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*, 2004. 28 (1): e26–31.
- Clark CE et al.: Dynamics of the immune reaction to pancreatic cancer from inception to invasion. *Cancer research*, 2007. 67 (19): 9518–9527.
- Royal RE et al.: Phase 2 trial of single agent ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)*, 2010. 33 (8): 828–833.
- Le DT et al.: Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)*, 2013. 36 (7): 382–389.
- Brahmer JR et al.: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *The New England journal of medicine*, 2012. 366 (26): 2455–2465.
- Topalian SL et al.: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *The New England journal of medicine*, 2012. 366 (26): 2443–2454.
- Michot JM et al.: Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 2016. 54: 139–148.
- Weber JS et al.: Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*, 2013. 119 (9): 1675–1682.
- Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G: Immune checkpoint inhibitors with radiotherapy and locoregional treatment: synergism and potential clinical implications. *Current opinion in oncology*, 2015. 27 (6): 445–451.
- Demaria S, Golden EB, Formenti SC: Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA oncology*, 2015. 1 (9): 1325–1332.
- Deng L et al.: Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote anti-tumor immunity in mice. *The Journal of clinical investigation*, 2014. 124 (2): 687–695.