

Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren beim Bronchuskarzinom

Wirkmechanismus, klinische Studien, Ausblick bei NSCLC und SCLC

Die Entwicklung der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren zählt zu den Meilensteinen der Krebstherapie im letzten Jahrzehnt. Unter anderem wurde damit die Behandlung von Lungenkrebs revolutioniert. Insbesondere in fortgeschrittenen Tumorstadien konnten signifikante Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie des Gesamtüberlebens (OS) erzielt werden.

GINA TREICHLER, ALESSANDRA CURIONI-FONTECEDRO

SZO 2020; 1: 12-15.



Gina Treichler



Alessandra Curioni-Fontecedro

Die Immuntherapie ist ein attraktiver Therapieansatz in der Krebsbehandlung, welcher allein oder in Kombination mit bereits existierenden Therapieschemata eingesetzt werden kann. So ist sie unter anderem zu einem festen Bestandteil der Therapie beim fortgeschrittenen Lungenkrebs geworden. Das Bronchuskarzinom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen. Im deutschsprachigen Raum ist es bei Männern das zweithäufigste und bei Frauen das dritthäufigste Malignom. Bronchuskarzinome werden in kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und nicht kleinzellige Karzinome (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) unterteilt.

Wirkmechanismus der Checkpoint-Inhibitoren

Tumorzellen exprimieren Antigene auf ihrer Zelloberfläche, welche durch das Immunsystem erkannt werden können. Jedoch ist es den Tumorzellen möglich, trotz Vorhandensein von tumorspezifischen T-Zellen,

der Immunkontrolle zu entgehen. CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4) und PD-1 (Programmed Cell Death 1) sind inhibitorische Moleküle, welche auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert werden und bei Infektionen eine überschiessende Immunantwort verhindern. PD-1 und CTLA-4 kontrollieren somit die Wirksamkeit und die Proliferation der T-Zellen und werden deshalb oft als Immuncheckpoints bezeichnet. Im Kontext von Tumorerkrankungen verhindern diese Moleküle jedoch eine adäquate Effektorantwort. Die Liganden für PD-1 (PD-L1 und PD-L2) werden auf Tumorzellen exprimiert, die Liganden für CTLA-4 primär auf Antigen-präsentierenden Zellen (Monozyten, Makrophagen usw.). Antikörper gegen CTLA-4, PD-1 oder deren Liganden werden in der Krebstherapie eingesetzt und führen zur Aktivierung des Immunsystems und somit zur Erkennung von Tumorzellen durch T-Zellen. Im Gegensatz zur Chemotherapie oder zielgerichteten Therapie mit zum Beispiel Tyrosinkinase-Inhibitoren, welche an den Tumorzellen selbst wirken, wird durch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren die Bremse des Immunsystems gelöst, was zur Eradikation von Tumorzellen durch das patienteneigene Immunsystem führt. Mehrere Immuncheckpoints wurden in den letzten Jahren als weitere mögliche Targets für Therapien entwickelt, die aktuell noch in Entwicklung sind (Abbildung).

Pseudoprogression

Eine Herausforderung bei der Behandlung von Patienten unter einer solchen Immuntherapie ist die Unterscheidung einer Pseudoprogression mit einer echten Progression. Die Ansammlung von T-Zellen im Tumorgewebe oder die Aktivierung des Immunsystems kann eine Vergrößerung des Tumors oder der

ABSTRACT

Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer

Cancer cells can be recognized and controlled by the immune system through antigens expressed on their surface. Despite the presence of tumor-specific T cells targeting such antigens, the tumor might escape immune control. Co-inhibitory molecules including CTLA-4 and PD-1 are expressed to downregulate the activation of the immune response. The development and clinical success of antibodies targeting CTLA-4, PD-1 or its ligand, called immune-checkpoint inhibitors (ICI) have revolutionized cancer treatment. Whereas chemotherapy and targeted therapies with small molecules act on the cancer itself, the ICI are releasing the break from the immune system, which leads to eradication of the tumor by the patient's own immune system. To date these treatments have become standard of care for non-small cell lung cancer (NSCLC) and hundreds of clinical trials assessing these drugs with new combinations are under development.

Keywords: CTLA-4, PD-1 and ligand (ICI), cancer treatment, NSCLC.

Lymphknoten zur Folge haben: Diese Veränderungen können radiologisch eine Krankheitsprogression simulieren (19). Dieses Phänomen nennt man «Pseudoprogredienz» und ist durch eine Abnahme der Tumorgrosse über die Zeit charakterisiert. Interessanterweise kann eine Pseudoprogredienz auch häufig bei Hirnmetastasen bei Patienten mit NSCLC auftreten. Mittels 18F-FET-PET kann diese Pseudoprogredienz deutlich besser diagnostiziert werden als vor Jahren (20).

Nebenwirkungen der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Im Allgemeinen ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren besser verträglich als eine zytotoxische Chemotherapie. Trotzdem ist die Immuntherapie nicht ohne Nebenwirkungen. Neben Symptomen wie Fatigue und Appetitverlust treten mehrheitlich immunvermittelte Nebenwirkungen (immune-related adverse events; irAE) auf. Diese sind oft das Resultat einer unspezifischen Aktivierung des körpereigenen Immunsystems, welche zu einer autoimmun Zerstörung von Gewebe führen kann. Der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus ist unklar. Potenziell kann jedes Organ betroffen sein. In milden Fällen reicht das Pausieren der Immuntherapie aus; manchmal ist auch eine Weiterführung der Therapie unter engmaschiger klinischer und laborchemischer Überwachung möglich. In schwerwiegenderen Fällen ist eine Hospitalisation, selten auch mit Aufenthalt auf einer Intensivstation, nötig. Zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen kommen in erster Linie Kortikosteroide zum Einsatz, welche sowohl intravenös als auch per os angewandt werden können. Sollte das nicht ausreichen, können weitere immunsupprimierende Substanzen wie der TNF- α -Blocker Infliximab (Remicade®) oder Anti-IL-6 zum Einsatz kommen. Die Anwendung von Steroiden und Infliximab beruht auf Expertenmeinungen, prospektive Studien zur optimalen Behandlung von irAE fehlen. Wichtig ist, dass diese immunvermittelten Nebenwirkungen interdisziplinär besprochen und behandelt werden. Im Universitätsklinikum Zürich (USZ) wurde 2017 ein Gremium von Experten von verschiedenen Disziplinen etabliert, um solche besonderen Fälle zu diskutieren (<http://www.cancercenter.usz.ch/ueber-das-zentrum/seiten/immunonkologie-board.aspx>).

Immuntherapie beim fortgeschrittenen NSCLC

Über 80% aller Bronchuskarzinome gehören in die Gruppe der nicht kleinzelligen Bronchuskarzinome (NSCLC), welche weiter unterteilt werden in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und grosszellige Karzinome. In den fortgeschrittenen Stadien IIIB, IIIC und IV ist die Erkrankung mehrheitlich nicht mehr ku-

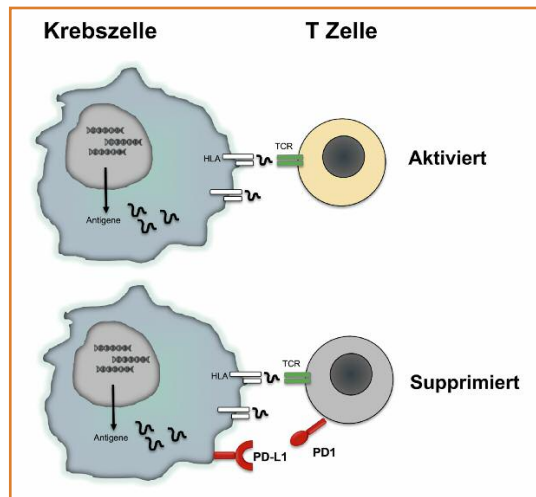


Abbildung: Durch den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren wird «die Bremse» des Immunsystems gelöst, was zur Eradikation von Tumorzellen durch das patienteneigene Immunsystem führt. Hierzu gehören PD1- und sein Ligand PD-L1: Durch Einsatz der Inhibitoren wird die Wirkung der T-Zelle supprimiert. Weitere Immuncheckpoints werden zurzeit als mögliche Targets für künftige Therapien entwickelt.

rativ behandelbar. Hier kommen palliative Systemtherapien zum Einsatz, deren Wahl vom histologischen Subtyp, vom Vorhandensein von auslösenden Mutationen, von der PD-L1-Expression auf den Krebszellen sowie der Tumorausdehnung abhängig ist. Bei Tumoren mit Stadium IIIB/IIIC oder IV ohne kurativ intendierte Therapie und ohne aktivierende Treibermutationen ist der heutige Standard eine Chemo-Immuntherapie oder eine alleinige Immuntherapie.

Stadium III (inoperabel)

Vor dem Hintergrund der PACIFIC-Studie wird in diesen Stadien eine definitive Radiochemotherapie empfohlen, danach folgt eine einjährige konsolidierende Immuntherapie mit Durvalumab (Imfinzi®), einem PD-L1 Inhibitor (1). Der Beginn der Immuntherapie sollte so schnell wie möglich nach Abschluss der Strahlentherapie erfolgen. Durch die Hinzunahme von Durvalumab konnte im Vergleich zu Placebo in dieser Situation eine signifikante Verlängerung des PFS und des OS erreicht werden (2).

Stadium IV

Im metastasierten Setting wurde die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren initial in der Zweitlinie untersucht und eingesetzt. 2015 wurden erstmalig 2 Studien veröffentlicht, welche die Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab (Opdivo®) im Vergleich zur Zweitlinientherapie mit Docetaxel bei Patienten untersuchte, welche vorgängig eine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten (3, 4). Sowohl bei Plattenepithelkarzinomen als auch bei Adenokarzinomen zeigte sich hier eine Verbesserung des Gesamtüber-

lebens in der Therapiegruppe mit Nivolumab. Ebenso konnte im selben Setting mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (Keytruda®) sowie dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq®) ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Docetaxel bei NSCLC erreicht werden (5–7). Die genannten Studien führten jeweils zur Zulassung von Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab in der Zweitlinientherapie bei NSCLC.

Als nächster Schritt wurde der Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren als palliative **Erstlinientherapie** untersucht. Bei therapienaiven Patienten konnte insbesondere bei einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf den Tumorzellen ein Benefit bezüglich des PFS und des OS mit der Gabe von Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinhaltigen Chemotherapie gezeigt werden, was zur Zulassung des Medikaments in dieser Indikation führte (8, 9). Da es sich dabei jedoch nur um einen kleinen Prozentsatz der Patienten handelt, wird bei PD-L1-Expression von $< 50\%$ die Immuntherapie aktuell in Kombination mit einer zytotoxischen Chemotherapie in der Erstlinie eingesetzt. Die Gabe von Pembrolizumab mit platinhaltiger Therapie und Pemetrexed (Alimta®) mit anschliessender Erhaltungstherapie mit Pemetrexed/Pembrolizumab erreichte in der KEYNOTE-189-Studie beim Adenokarzinom der Lunge eine Verlängerung des PFS sowie des OS (10). Beim Plattenepithelkarzinom konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Kombination von Carboplatin, einem Taxan (Paclitaxel [Taxol®] oder Nab-Paclitaxel [Abraxane®]) und Pembrolizumab im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie in der KEYNOTE-407-Studie nachgewiesen werden (11). Auch hier folgt anschliessend eine **Erhaltungstherapie** mit Pembrolizumab.

Weitere Studien untersuchen die Gabe von Atezolizumab zusammen mit Chemotherapie und ergaben bisher ebenfalls vielversprechende Daten. Zu erwähnen sind für Plattenepithelkarzinome die IMpower-131-Studie und für Adenokarzinome unter anderem die IMpower-132- und IMpower-150-Studien (12–14). Für die genannten Immun-Chemotherapien ist vorgängig das Einholen einer entsprechenden Kostengutsprache bei der Krankenkasse nötig.

Weiter wird auch die Kombination von verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren untersucht. Unter anderem fand sich bei PD-L1-Expressionslevel von $> 1\%$ ein längeres Gesamtüberleben bei der Gabe von Nivolumab und dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab (Yervoy®) im Vergleich zur Chemotherapie (15), was eine Behandlung ohne Verwendung von Chemotherapie ermöglicht.

Immuntherapie beim fortgeschrittenen SCLC

Das kleinzellige Bronchuskarzinom (SCLC) unterscheidet sich insbesondere aufgrund des schnellen Wachstums und der frühen Metastasierung vom

NSCLC. Der «Kleinzeller» spricht initial meistens sehr gut auf Chemotherapie an, es kommt jedoch oft zu einem zeitnahen erneuten Wachstum des Tumors sowie Auftreten von neuen Metastasen. Bei der Mehrzahl der Erkrankten liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein Stadium IV (extensive disease) vor. In dieser Patientengruppe konnte ein signifikanter Überlebensvorteil bei Hinzugabe von Atezolizumab zur Standardchemotherapie mit Carboplatin und Etoposid mit anschliessender Erhaltungstherapie mit Atezolizumab gezeigt werden (16); die Studienergebnisse führten zur Zulassung von Atezolizumab bei dieser Indikation seitens der US-amerikanischen FDA und seitens Swissmedic. (Es handelt sich um die erste Zulassung eines Medikaments bei dieser Indikation seit rund 20 Jahren).

Zudem wurden kürzlich Daten veröffentlicht, welche für die Wirksamkeit der Kombination Durvalumab mit Carboplatin/Etoposid sprechen (17). Die Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit in beiden Studien ist vergleichbar; für diese Therapieschemata besteht aber derzeit noch keine Zulassung.

Ausblick

Die Entwicklung von Antikörpern gegen PD-1, PD-L1 und CTLA-4 läutet eine neue Ära in der Behandlung von malignen Tumoren ein. Beim fortgeschrittenen Bronchuskarzinom ohne auslösende genetische Veränderung stand davor lediglich die zytotoxische Chemotherapie als Behandlung zur Verfügung, welche aber nur einen geringen Überlebensvorteil (im Vergleich zu Placebo) erbringen konnte. Ähnliche Entwicklungen wie in der Lungenkrebsbehandlung zeigten sich auch bei anderen Tumorentitäten.

Suche nach potenziellen Biomarkern

Nur teilweise geklärt ist aber bisher, welche Subgruppen von Patienten besonders von der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren profitieren können. Bis dato konnte diesbezüglich kein universell gültiger Biomarker identifiziert werden. Obwohl in gewissen Studien ein PD-L1-Expressionsstatus von $> 50\%$ ein ausserordentlich gutes Ansprechen bedeutete, konnte dies in anderen Studien nicht bestätigt werden (18). Auch gibt es viele Patienten, welche trotz niedriger oder fehlender PD-L1-Expression gut auf Checkpoint-Inhibitoren ansprechen und umgekehrt.

Die Tumormutationslast (tumor mutational burden; TMB) kam kürzlich als weiterer potenzieller Biomarker ins Gespräch. Die TMB bezeichnet die Anzahl der tumorspezifischen Mutationen im Genom einer Tumorseite und wird typischerweise als Mutationen/Megabase (Mb) angegeben. Je mehr Mutationen ein Karzinom aufweist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Expression von Neoantigenen und somit der Immunogenität. Unter anderem zeigte die

Checkmate-227-Studie, dass Patienten mit NSCLC und hoher TMB (definiert als ≥ 10 Mutationen/Mb) ein signifikant verbessertes PFS unter Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zur Chemotherapie erreichen. Dieser Vorteil war unabhängig vom PD-L1-Status in der CHECKMATE-227-Studie.

(Neo-)Adjuvantes Setting

Weiter ist die Bedeutung der Immuntherapie bei lokalisierten Bronchuskarzinomen im neoadjuvanten und adjuvanten Setting unklar und Gegenstand von mehreren laufenden Phase-II- und -III-Studien. Die NeoCOAST-Studie untersucht beispielsweise den Einsatz von Durvalumab in Kombination mit mehreren neuen Medikamenten in der Neoadjuvanz bei lokalisierten NSCLC (frühe Stadien). Das USZ nimmt als einziges Schweizer Zentrum an dieser Studie teil. Am USZ wird ebenfalls die Kombination neoadjuvante Chemotherapie und Immuntherapie in Stadium IB bis IIIB in der IMpower030-Studie untersucht.

Zusammenfassend

lässt sich sagen, dass die Immuntherapie die Behandlung von Krebserkrankungen revolutioniert hat. Trotz der grossen Fortschritte bleiben aber viele Fragen offen. Die Identifikation neuer Biomarker, das Überwinden der primären oder erworbenen Resistenz gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren, der Vergleich der bisher verfügbaren Medikamente sowie die Kombination mit neuen Substanzen sind nur einige davon. Es ist zu hoffen, dass diese mit weiteren Studien zunehmend beantwortet werden können. Ziel wäre, dass zukünftig noch mehr Patienten von der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren profitieren können. ■

Gina Treichler

und

PD Dr. med. Alessandra Curioni*
(Korrespondenzadresse)
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: alessandra.curioni@usz.ch

Interessenkonflikte: keine.

* Abteilungsleiterin Medizinische Thoraxonkologie, USZ
Faculty für Immuno-Onkologie und Immuntherapie,
ESMO (European Society Medical Oncology)
Koordinatorin Lungen-Programm,
ESO (European School of Oncology)

Quellen:

1. Antonia, S.J., et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1919–1929.
2. Gray, J.E. et al.: Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC – Update from PACIFIC. *J Thorat Oncol.* 2019 (in press); [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)33529-4/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)33529-4/pdf)
3. Brahmer, J., et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123–135.
4. Borghaei, H., et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627–1639.
5. Herbst, R.S., et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027): 1540–1550.
6. Fehrenbacher, L., et al.: Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10030): 1837–1846.
7. Rittmeyer, A., et al.: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10066): 255–265.
8. Reck, M., et al.: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833.
9. Mok, T.S.K., et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10183): 1819–1830.
10. Gandhi, L., et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2078–2092.
11. Paz-Ares, L., et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2040–2051.
12. Jotte, R.M., et al.: IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab plus carboplatin plus paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin plus nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018; 36(18): LBA 9000.
13. Barlesi, F., et al.: IMpower132: Efficacy of atezolizumab (atezo) plus carboplatin (carbo)/cisplatin (cis) plus pemetrexed (pem) as 1L treatment in key subgroups with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2018; 29: 743.
14. Socinski, M.A., et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Non-squamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 378(24): 2288–2301.
15. Hellmann, M.D., et al.: Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 2020–2031.
16. Horn, L., et al.: First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(23): 2220–2229.
17. Paz-Ares, L., et al.: Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394(10212): 1929–1939.
18. Carbone, D.P., et al.: First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(25): 2415–2426.
19. Curioni-Fontecedro A. et al.: Diffuse pseudoprogression in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer treated with Nivolumab. *Ann Oncol.* 2017; 28(8): 2040–2041.
20. Akhoundova D. et al.: 18F-FET PET for Diagnosis of Pseudoprogression of Brain Metastases in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med.* 2020; 45(2): 113–117.

Merkpunkte

- **Entwicklung und Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren** konnten die Prognose von diversen Tumorerkrankungen verbessern.
- **Die Immuntherapie bringt insgesamt weniger Nebenwirkungen** mit sich als die zytotoxische Chemotherapie. Treten immunvermittelte Nebenwirkungen auf, werden diese primär mit Steroiden behandelt und sollten in einem interdisziplinären Team besprochen werden.
- **Beim Bronchuskarzinom wird die Immuntherapie** aktuell in fortgeschrittenen Stadien eingesetzt und konnte bei vielen Patienten zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Überlebens führen.
- **Für die Identifikation von optimalen Biomarkern**, den Stellenwert der Immuntherapie im adjuvanten und neoadjuvanten Setting sowie den Vergleich der verschiedenen Substanzen gegeneinander sind weitere Studien nötig.