

Immuntherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom

Aktuelle Entwicklungen, klinische Studien, Ausblick

Die Behandlung des fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) hat sich dank zwei positiven randomisierten Studien erstmals seit zwei Jahrzehnten wieder weiterentwickelt. Checkpoint-Inhibitoren werden beim SCLC heute routinemässig in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt, und neue, laufende Studien werden diese Entwicklung hoffentlich noch weitertragen.

KATJA LOOSE, OLIVER GAUTSCHI

SZO 2020; 2: 10–12.



Katja Loose

Das Bronchialkarzinom ist bei Männern und Frauen in der Schweiz der zweit- respektive der dritthäufigste Krebs und weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache. Etwa 15% aller Bronchialkarzinome können histologisch einem kleinzelligen Typ (small cell lung cancer, SCLC) zugeordnet werden, dieser geht mit einem besonders aggressiven biologischen und klinischen Verlauf einher. Etwa 75% der SCLC befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem Stadium IV, also im Stadium einer «extensive disease» (ED), in dem die Erkrankung durch Chirurgie oder Radiotherapie nicht kontrolliert werden kann und ohne Therapie innerhalb weniger Monate zum Tod führt.

Als bisherige Standardtherapie eines ED-SCLC gilt eine duale Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid oder mit Cisplatin und Etoposid über jeweils 4 bis 6 Zyklen im Intervall von 3 Wochen. ED-SCLC sind sehr chemotherapiesensibel und zeigen eine Remissionsrate von über 60% nach RECIST. Die meisten ED-SCLC sind jedoch nach 3 bis 5 Monaten wieder progredient. Als Ursache vermutet man chemotherapieresistente «Stammzellen», welche die Tumoren sofort wieder repopulieren. In der zweiten Therapie-

linie wird meist Topotecan versucht, die Erfolge sind jedoch bescheiden. Die Lebenserwartung von Patienten mit ED-SCLC reicht selten über 18 bis 24 Monate hinaus. Ein ED-SCLC gilt deshalb als eine besonders gravierende Erkrankung mit infauster Prognose.

Einsatz von Immuntherapie beim SCLC

Checkpoint-Inhibitoren der Klasse der PD-L1-Hemmer werden seit 2015 routinemässig zur Behandlung von nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) in fortgeschrittenen Stadien eingesetzt. Im Jahr 2019 wurde mit Atezolizumab (Tecentriq®) ein erster Checkpoint-Inhibitor auch für die Behandlung von ED-SCLC zugelassen, zuerst in den USA, dann in der Schweiz und in anderen Ländern. Die randomisierte Zulassungsstudie IMpower-133 konnte einen Überlebensvorteil zugunsten der kombinierten Chemo-/Immuntherapie mit 4 Zyklen Carboplatin/Etoposid und Atezolizumab, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab, verglichen zur alleinigen Chemotherapie zeigen; das mittlere Gesamtüberleben (OS) betrug 12 versus 10,3 Monate. Das mittlere progressionsfreie Überleben (PFS) betrug unter Chemo-/Immuntherapie etwa 5 Monate (1). Neueste Ergebnisse zum OS bestätigen einen Benefit zugunsten der kombinierten Chemo-/Immuntherapie nach 18 Monaten; unter Chemotherapie/Atezolizumab leben etwa noch ein Drittel der Patienten 18 Monate nach Diagnosestellung, unter Chemotherapie/Plazebo sind es nur ein Fünftel (2).

Bei einzelnen Patienten sehen wir hervorragende Krankheitskontrollen unter Atezolizumab weit über 5 Monate hinaus, so beispielsweise bei einem nun seit beinahe 2 Jahren bei uns behandelten Patienten (Abbildung). Nach Erstdiagnose eines ED-SCLC mit einer Primärtumorgrosse von über 7 cm Durchmesser, ipsilateralem Pleuraerguss und kontralateralen

ABSTRACT

Immunotherapy for Small Cell Lung Cancer

Small cell lung cancer (SCLC) is one of the most aggressive solid cancers, its treatment options are limited, and prognosis is poor. Platinum-based chemotherapy has been the previous standard-of-care for patients with extensive disease (ED-SCLC). However, long-term survival with chemotherapy is rare. Two randomized trials have now shown an improvement in the overall survival rate in ED-SCLC with combined chemo-/immunotherapy using PD-L1 checkpoint inhibitors, resulting in the approval of Atezolizumab in Switzerland, (and also Durvalumab in the US) as frontline therapy for ED-SCLC. Ongoing trials study the role of immunotherapy in LD-SCLC and further indications. In this article, we discuss the current data supporting the use of immunotherapy, and its future directions in the treatment of SCLC.

Keywords: ED-SCLC, PD-L1-checkpoint-inhibitors, chemo-immunotherapy, LD-SCLC.

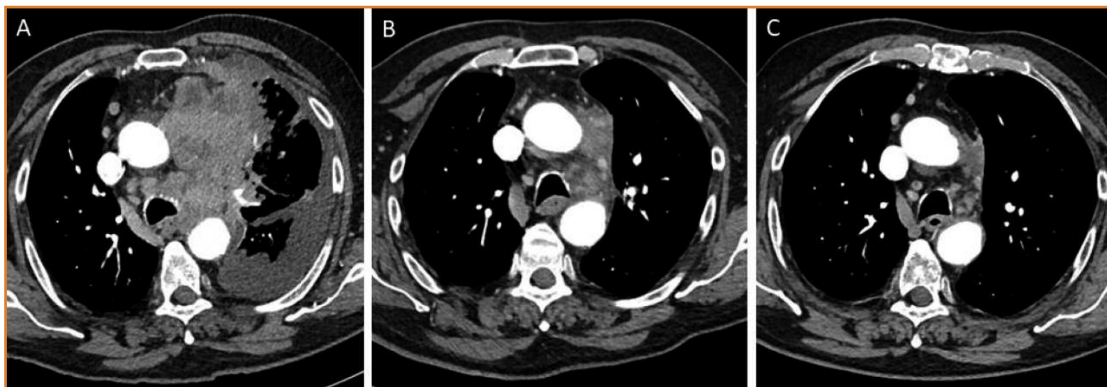


Abbildung: ED-SCLC unter Therapie analog zur IMpower-133-Studie.
 A: Erkrankung bei Diagnosestellung: grosser Primärtumor im linken Oberlappen mit ipsilateralem Pleuraerguss, mediastinalem Lymphknotenbefall und kontralateralen Lungenmetastasen (letzte nicht abgebildet).
 B: Sehr gutes Ansprechen aller Tumormanifestationen nach 4 Zyklen kombinierte Chemo-/Immuntherapie, 3 Monate nach Therapiebeginn.
 C: Weitere Tumorremission unter Erhaltungstherapie mit Atezolizumab, 18 Monate nach Therapiebeginn.

Lungenmetastasen wurde ab September 2018 analog zur IMpower-133-Studie eine kombinierte Chemo-/Immuntherapie mit 4 Zyklen Carboplatin/Etoposid und Atezolizumab eingeleitet. Diese führte zu einem dramatischen Rückgang der Tumorlast. Unter einer Atezolizumab-Erhaltungstherapie, worunter die Tumorlast weiter deutlich abnahm, befindet sich die Erkrankung seit über 18 Monaten in einer fast kompletten Remission. Abgesehen von leichten Gelenkschmerzen, die auf niedrig dosiertes orales Prednisolon gut ansprechen, wird die Therapie sehr gut toleriert.

Leider zeigten randomisierte Studien bei ED-SCLC in der zweiten und dritten Therapielinie keinen Überlebensvorteil zugunsten der Immuntherapie im Vergleich zur Standardchemotherapie (4, 5). Die US-FDA hält trotzdem an den Zulassungen für Nivolumab (Opdivo®) und Pembrolizumab (Keytruda®) für diese

Therapielinien fest, aufgrund einer Ansprechrate von 10 bis 30% und mangels Therapiealternativen (3, 6–8).

Prädiktive Marker

Welche Eigenschaften bei SCLC theoretisch zu gutem oder weniger gutem Therapieansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren führen, wird zwar in der Literatur ausführlich diskutiert, ist momentan aber für den Kliniker noch unklar. In keiner Studie, die Checkpoint-Inhibitoren beim SCLC untersuchte, konnte bisher ein prädiktiver Biomarker identifiziert werden. Die Ausprägung der PD-L1-Expression der Tumorzellen scheint beim SCLC im Gegensatz zum NSCLC keinen prädiktiven Wert für das Therapieansprechen zu haben (3). Auch bei unserem Patienten mit anhaltendem Therapieansprechen auf Atezolizumab betrug die PD-L1-Expression der Tumorzellen nur 1 bis 2%. Als weitere prädiktive Marker werden die Tumor-

Tabelle:

Auswahl laufender Studien zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren beim SCLC

Studie	Design	Erkrankung	Phase	Studienende ¹
Erstlinie				
NCT02402920	Radiochemotherapie + Pembrolizumab	LD-/ED-SCLC	I	07/2023
NCT03811002	Radiochemotherapie ± Atezolizumab	LD-SCLC	II/III RCT	12/2026
NCT03382561	Chemotherapie ± Nivolumab	ED-SCLC	II RCT	06/2020
NCT02580994 (REACTION)	Chemotherapie ± Pembrolizumab	ED-SCLC	II RCT	08/2020
NCT03066778 (KEYNOTE-604)	Chemotherapie ± Pembrolizumab	ED-SCLC	III RCT	12/2019
NCT03043872 (CASPIAN)	Chemotherapie ± Durvalumab oder Durvalumab/Tremelimumab	ED-SCLC	III RCT	12/2019
Erhaltung				
NCT02046733 (STIMULI)	Radiochemotherapie, gefolgt von Nivolumab/Ipilimumab	LD-SCLC	II RCT	12/2020
NCT03703297 (ADRIATIC)	Radiochemotherapie, gefolgt von Durvalumab oder Durvalumab/Tremelimumab	LD-SCLC	III RCT	02/2024

¹ voraussichtliches bzw. abgeschlossenes Datum der Datensammlung zum primären Outcome
 LD: limited disease; ED: extensive disease; RCT: randomisierte klinische Studie

mutationslast und das Vorhandensein von tumorinfiltrierenden Lymphozyten diskutiert.

Weitere klinische Studien

Analog zur IMpower-133-Studie wurde bei ED-SCLC der Erfolg einer kombinierten Chemo-/Immuntherapie mit weiteren Checkpoint-Inhibitoren untersucht. Positive Ergebnisse für *Durvalumab* (*Imfinzi*[®]) liegen aus der CASPIAN-Studie vor. Durch eine Kombination mit *Durvalumab* zur Chemotherapie wird ein Überlebensvorteil in ähnlicher Grössenordnung wie mit *Atezolizumab* erzielt (9). Für *Durvalumab* liegt in dieser Indikation seit Kurzem zwar eine US-FDA-Zulassung, allerdings noch keine Swissmedic-Zulassung vor.

Negative randomisierte Studien bezüglich OS wurden für *Ipilimumab* (*Yervoy*[®]) (10) und nun auch für *Pembrolizumab* (*Keytruda*[®]) berichtet. Die KEYNOTE-604-Studie war aber positiv für das PFS, weshalb die Hoffnung besteht, dass *Pembrolizumab* in Kombination mit Chemotherapie trotzdem eine gewisse Wirkung haben könnte (11).

Weitere Studien untersuchten Checkpoint-Inhibitoren in Kombination mit Radiochemotherapie bei SCLC in limitierten Stadien. Ein «limited disease»-SCLC (LD-SCLC) ist eine auf einen Hemithorax beschränkte Erkrankung, die potenziell in kurativer Absicht in Kombination mit Radiochemotherapie behandelt werden kann, aber meist innerhalb von 12 Monaten wieder progredient ist. Die Hoffnung ist gross, dass Erhaltungstherapien mit Checkpoint-Inhibitoren bei LD-SCLC mit durchgeführter Radiochemotherapie wirksam sind. An der norwegischen Studie ACHILLES mit *Atezolizumab* nehmen auch SAKK-Zentren teil. Weitere laufende Studien zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren als Erstlinien- oder Erhaltungstherapie sind in der Tabelle aufgelistet.

Zur Zweit- und Drittlinientherapie bei SCLC laufen ebenfalls weitere Immuntherapiestudien. Erwähnenswert sind unter anderem die Phase-I/II-Studie mit *Durvalumab* und dem Tyrosinkinaseinhibitor *Olaparib* (NCT02734004) sowie Studien mit chimärischen Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T) oder bispezifischen Antikörpern (BiTEs).

Ausblick

Zusammenfassend ist die Immuntherapie zu einem wichtigen Bestandteil der Behandlung des ED-SCLC geworden. Die Indikation LD-SCLC steht am Horizont. Leider bleibt die Frage, welche Patienten besonders von einer Checkpoint-Blockade profitieren und welche nicht, unbeantwortet. Die in naher Zukunft zur Verfügung stehenden Resultate aus laufenden Studien werden unser Wissen Stück für Stück vervollständigen. Die Hoffnung auf weitere Fortschritte in der Behandlung von SCLC ist berechtigt. ■

Katja Loose
(Erstautorin; Korrespondenzadresse)
E-Mail: katja.loose@luks.ch

Prof. Dr. med. Oliver Gautschi

Medizinische Onkologie
Departement Medizin
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16

Potenzielle Interessenkonflikte: Oliver Gautschi hat eine Beraterfunktion bei AMGEN Europe.

Danksagung: Wir danken PD Dr. med. J. Roos (Chefarzt Radiologie, Luzerner Kantonsspital) für die Abbildungen.

Quellen:

1. 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.
2. Reck M et al.: IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Annals Oncol.* 2019; 30: v710–v711.
3. Iams WT et al.: Immunotherapeutic approaches for small-cell lung cancer. *Nature Reviews Clin Oncol.* Febr. 2020; <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0316-z>
4. Reck M et al.: Efficacy and safety of nivolumab (nivo) monotherapy versus chemotherapy (chemo) in recurrent small cell lung cancer (sclc): Results from checkmate 331. *Annals Oncol.* 2018; 29: 43.
5. Pujol JL et al.: A randomized non-comparative phase ii study of anti-programmed cell deathligand 1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: Results from the ifct-1603 trial. *J Thor Oncol.* 2019; 14(5): 903–913.
6. Antonia SJ et al.: Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (checkmate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 883–895.
7. Ott PA et al.: Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(34): 3823–3829.
8. Chung HC et al.: Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (sclc): Keynote-158. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): 8506.
9. 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, openlabel, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212): 1929–1939.
10. Reck M et al.: Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(31): 3740–3748.
11. Tucker N.: Pembrolizumab plus chemotherapy phase III study shows mixed results in SCLC. *Targeted Oncology* 2020 (Jan). <https://www.targetedonc.com/news/pembrolizumab-plus-chemotherapy-phaseiii-study-shows-mixed-results-in-sclc>

Merkmale

- **Erstlinientherapie:** Basierend auf 2 positiven randomisierten Studien werden Checkpoint-Inhibitoren heute in Kombination mit Chemotherapie routinemässig zur Erstlinientherapie von Patienten mit **ED-SCLC** eingesetzt.
- **Prädiktive Biomarker** zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren bei SCLC haben sich – im Gegensatz zu NSCLC – bislang noch nicht in der Klinik etabliert.
- **Checkpoint-Inhibitoren bei LD-SCLC:** Laufende Studien untersuchen ihren Wert in Kombination mit **Radiochemotherapie**.