

## Checkpointinhibitoren Die Immunevasion des Tumors überlisten

**Immuntherapien verhelfen heute vielen Patienten mit Lungenkarzinomen zu einem deutlich längeren Überleben. Doch es sind längst nicht alle Probleme gelöst. Biomarker für die Selektion von Patienten, die gute Chancen auf ein Ansprechen haben, sind nach wie vor unzureichend definiert. Und Tumoren entziehen sich durch unterschiedliche Mechanismen auch diesen Therapien. Gleichzeitig werden neue Checkpointinhibitoren gegen neue Rezeptoren auf Immunzellen entwickelt - mit zum Teil vielversprechenden Studienergebnissen.**

Vor mehr als zehn Jahren gelang es erstmals, bei einem mehrfach vorbehandelten Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer einzigen Dosis eines neuen Medikaments namens MDX-1106 ein zeitlich begrenztes, aber weitgehend komplettes Ansprechen zu erreichen. Eine Phase-I-Studie (n = 39) mit unterschiedlichen soliden Tumoren wurde zwei Jahre später publiziert (1). MDX-1106 war ein gegen PD-1 gerichteter Antikörper, der den Namen Nivolumab erhielt. Programmed Cell Death Protein 1 oder PD-1 ist ein inhibitorischer Immuncheckpoint, der durch den Liganden PD-L1 aktiviert und auf T-Zellen exprimiert wird. PD-L1 wird unter anderem von Tumorzellen exprimiert, dockt an PD-1 an und verhilft dem Tumor damit zur Immunevasion. Die Blockade von PD-1 oder PD-L1 triggert eine Abwehrreaktion des Immunsystems auf das Tumorgewebe. Monoklonale Antikörper gegen PD-1 oder PD-L1 gehören zur Gruppe der Checkpointinhibitoren (ICI).

### Immuntherapie von der Zweitlinie bis zum neoadjuvanten Setting

Die Zulassung von Nivolumab durch die FDA für die Zweitlinien-Therapie des NSCLC erfolgte 2015. Mittlerweile konnten auch deutliche Verlängerungen des Fünf-Jahres-Überlebens gezeigt werden. In der gepoolten Auswertung der Studien CheckMate 017 und 057 lag das Gesamtüberleben in der Second Line unter Nivolumab bei 13,4% im Vergleich zu 2,6% nach Chemotherapie mit Docetaxel (2). Ein Fünf-Jahres-Überleben von 13,4% in der Zweitlinie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC war vor den

Checkpointinhibitoren kaum vorstellbar, so Prof. Dr. Julie Brahmer vom Johns Hopkins Kimmel Cancer Center. Dabei flachen die Überlebenskurven ab und Patienten, die gut auf die Therapie ansprachen, konnten mit noch deutlich längerem Überleben rechnen. Studien im First-Line-Setting zeigten ein ähnliches Bild, allerdings auf höherem Niveau. Beispielsweise lag das Gesamtüberleben mit dem Antikörper Pembrolizumab bei Patienten mit einem Tumor Proportion Score für PD-L1 von mindestens 50% bei 31,9% (3). «Damit konnten wir erstmals bei fortgeschrittenen Tumoren ein robustes Fünf-Jahres-Überleben zeigen», sagte dazu Brahmer. Durch die Kombination mit Chemotherapie konnte das Überleben in allen Subgruppen, also auch bei geringerer PD-L1-Expression verbessert werden. Damit ergeben sich einerseits zahlreiche therapeutische Optionen, aber auch viele offene Fragen, so Brahmer weiter. Unklar ist zum Beispiel, welche Kombination die beste für welchen Patienten ist. Darüber hinaus sind die idealen Sequenzen ebenso wenig definiert wie die ideale Behandlungsdauer. Nahezu täglich werden Arbeiten zu diesen Fragestellungen publiziert. Jedenfalls werden die Ergebnisse zunehmend besser. So konnte in der PACIFIC-Studie mit dem gegen den PD-1-Liganden gerichteten Antikörper Durvalumab nach Radiochemotherapie bei Patienten mit einem nicht resezierbarem NSCLC im Stadium III ein Fünf-Jahres-Überleben von 42,9% erreicht werden (4). Durvalumab ist angesichts dieser Daten heute eine First-Line-Option in dieser Indikation. Mittlerweile haben die Checkpointinhibitoren auch im adjuvanten Setting

ihren Platz gefunden. So führt Atezolizumab nach Tumorresektion bei Patienten mit PD-L1-positivem Tumor zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (5). Konsequenterweise werden die Checkpointinhibitoren nun im neoadjuvanten Setting untersucht. Neoadjuvantes Nivolumab erhöhte in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie alleine die Chancen auf ein komplettes pathologisches Ansprechen deutlich (24 vs. 2,2%) und erhielt auf Basis dieser Studie die FDA-Zulassung in der neoadjuvanten Therapie (6). Das komplette pathologische Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie ist mit einem längeren progressionsfreien Überleben nach der Resektion assoziiert.

### Welche Patienten profitieren von welcher Therapie?

Das grosse anstehende Problem sei nun, so Brahmer, bessere Methoden der Patientenselektion zu finden, um eine Übertherapie bei den Patienten zu vermeiden, bei denen nicht mit einem Ansprechen zu rechnen ist. Darüber hinaus reduziert eine bessere Patientenselektion auch die erheblichen Kosten, die insgesamt durch die Immuntherapien verursacht werden. Bereits in der Phase-I-Studie mit Nivolumab wurde eine Assoziation des Stainings für PD-L1 mit dem Ansprechen auf den Checkpointinhibitor beschrieben (1). Dieses Konzept wurde in der Folge weiter verfeinert, wobei auch zwischen unterschiedlichen Intensitäten des Stainings unterschieden wurde. Alles in allem hat sich ein Cut Off von 50% Staining jeglicher Intensität als aussagekräftig erwiesen (7). Brahmer: «Obwohl das PD-L1-Staining keineswegs perfekt ist und dabei auch noch dynamisch und heterogen, ist es uns bislang nicht gelungen, andere Biomarker zu identifizieren, die ein Ansprechen auf einen Checkpointinhibitor voraussagen können.» Als guter Kandidat hat sich die Mutationslast des Tumors (TMB) erwiesen, die eine von PD-L1 unabhängige

Variable darstellt (8). Leider stehen der routinemässigen Verwendung dieses Biomarkers praktische Hindernisse im Weg, da die TMB in vielen Proben schwer zu bestimmen ist und in unterschiedlichen Bereichen des Tumors auch stark variieren kann (9). Brahmer wies auch darauf hin, dass sich die TMB bei Einsatz von Kombinationstherapien als nicht aussagekräftig erwiesen hat.

### **In Studien: Immuntherapie jenseits von PD-1 und PD-L1**

In Zukunft werde es, so Brahmer, nicht zuletzt darum gehen, die mit einer Immuntherapie einhergehenden Chancen grösseren Patientengruppen zugänglich zu machen. In diesem Sinne werden unter anderem Antikörper gegen weitere Ziele auf T-Zellen untersucht. Als potenzielle Ziele kommt eine grosse Zahl an aktivierenden und inhibitorischen Rezeptoren in Frage, die alle für blockierende oder agonistische Antikörper zugänglich sind. Ein Hoffnungsträger ist TIGIT, ein weiterer inhibitorischer Rezeptor auf T-Zellen. Die kombinierte Blockade von TIGIT und PD-L1 durch Atezolizumab und den Anti-TIGIT-Antikörper Tiragolumab wurde in der CITYSCAPE-Studie im Vergleich zu Atezolizumab plus Placebo in einer Population von Patienten mit einem NSCLC-Stadium IV untersucht. Die Studie zeigte für die Kombination einen deutlichen Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, wobei besonders Patienten mit hoher Expression von PD-L1 profitierten (10). Daten zum Gesamtüberle-

ben aus dieser Phase-II-Studie stehen allerdings noch aus.

Eine besondere Herausforderung stellen Tumoren mit Resistenzen gegen Checkpointinhibitoren dar. In solchen Fällen würden Therapien, die einfach zusätzliche Rezeptoren auf T-Zellen ins Visier nehmen, die Probleme vermutlich nicht lösen, so Brahmer. Bereits vor fast zehn Jahren wurden unterschiedliche Mechanismen der Resistenz gegen Immuntherapien definiert (11), aus denen sich vier Subtypen ergeben: Typ 1 wird als «immunologische Ignoranz» bezeichnet und zeichnet sich durch das Fehlen sowohl von PD-L1 als auch von T-Zellen im Tumor aus, Typ 2 zeigt «adaptive Resistenz», es wird PD-L1 exprimiert, es sind T-Zellen im Tumor vorhanden, aber dieser nimmt durch die Checkpointinhibition keinen Schaden. In Tumoren vom Typ 3 sind T-Zellen, jedoch kein PD-L1 vorhanden. In Typ 4 schliesslich wird PD-L1 exprimiert, es sind jedoch keine T-Zellen vorhanden. Im Gegensatz dazu kann eine bei Typ 2 und 3 möglicherweise auftretende Resistenz potenziell durch Anpassungen der Immuntherapie, wie zum Beispiel den Einsatz von Antikörpern gegen andere Rezeptoren, zumindest potenziell überwunden werden. ■

**Reno Barth**

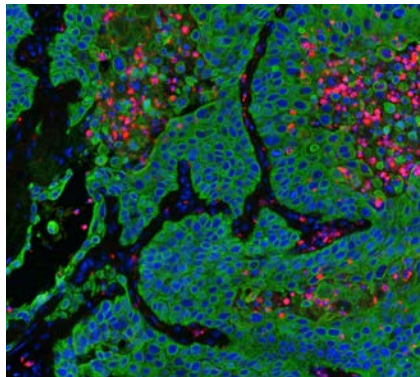
Quelle: WCLC 2022, Opening Plenary 1: «Immunotherapy & Vaccines», am 6. August in Wien

#### Referenzen:

1. Brahmer JR et al.: Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3167-75.
2. Borghaei H et al.: Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):723-733.
3. Reck M et al.: Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50. *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2339-2349.
4. Spiegel DR et al.: Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *ASCO 2021, Abstract 8511.*
5. Felip E et al.: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344-1357.
6. Forde PM et al.: Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985.
7. Garon EB et al.: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-28.
8. Yarchoan M et al.: Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2500-2501.
9. Anagnostou V et al.: Multimodal genomic features predict outcome of immune checkpoint blockade in non-small-cell lung cancer. *Nat Cancer.* 2020;1(1):99-111.
10. Rodriguez-Abreu D et al.: Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE) *J Clin Oncol.* 2020;38(15\_suppl):9503-9503.
11. Sznol M et al.: Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Cancer Res.* 2013;19(5):1021-34.
12. Vesely MD et al.: Resistance Mechanisms to Anti-PD Cancer Immunotherapy. *Annu Rev Immunol.* 2022;40:45-74.

## Erster hochauflösender NSCLC-Einzelzell-Atlas: Bessere Vorhersage für Ansprechen auf Immuntherapie

Mit einer Einzelzellsequenzierung (Single Cell RNA-Sequencing) kann herausgefunden werden, welche Gene in einer Zelle gerade aktiv sind – aus 10000 Zellen pro Patient und rund 2000 Genen pro Zelle ergibt sich dann ein individuelles Tumorprofil. Da das Verfahren teuer



© S. Salcher

Die fluoreszenzmikroskopische Aufnahme, die Sie bereits vom Titelbild kennen, zeigt neutrophile Granulozyten (pink), die in Lungenkrebstumore (blau und grün) einwandern.

ist und es stets frischer Gewebeprobebedarf, waren solche Analysen bislang nur von wenigen Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) verfügbar. In interdisziplinärer Zusammenarbeit ist es Onkologen, Molekularmedizinern und Bioinformatikern aus Innsbruck nun mithilfe künstlicher Intelligenz gelungen, 1,7 Milliarden Messungen von 1,3 Millionen Zellen von 318 Patienten zusammenzutragen und daraus einen hochauflösenden Einzelzell-Atlas zu erstellen. Dieser berücksichtigt alle weltweit bereits sequenzierten Proben von Patienten mit einem NSCLC.

Ausserdem wollten die Forscher wissen, inwieweit die zelluläre Zusammensetzung eines Tumors Einfluss auf das Ansprechen einer Immuntherapie hat. Sie richteten ihr Augenmerk insbesondere auf neutrophile Granulozyten, deren vermehrte Zirkulation bei Krebspatienten mit einer schlechten Prognose einher-

geht. Aber genau diese fehlten in den vorhandenen Einzelzellanalysen weitestgehend, meistens überleben sie das Einfrieren der Gewebeprobe nicht. Erst durch eine ergänzende, in Innsbruck etablierte Einzelzellanalyse mit spezifischer Neutrophilenbestimmung bei 17 NSCLC-Patienten gelang es, dazu Aufschluss zu erhalten. Die Forscher identifizierten sowohl im normalen als auch im Tumorgewebe Subtypen, von denen sich einer überraschend als antitumoral erwies und besonders vorteilhaft für das Ansprechen auf die Immuntherapie sein könnte, so die Forscher. Der Einzelzell-Atlas kann die Risikoberechnung und die Vorhersagbarkeit eines Therapieansprechens verbessern und für die Therapieentscheidung genutzt werden. Mü

Quelle: «Erster hochauflösender Einzelzell-Atlas zum Lungenkarzinom», Pressemitteilung der Medizinischen Universität Innsbruck vom 15.11.2022; der Atlas ist zum Download verfügbar unter: <https://luca.i-med.ac.at/>