

25. Januar 2018

Checkpoint-Inhibition in der thorakalen Onkologie

Wie bei vielen anderen Tumorentitäten hat die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren auch in die thorakale Onkologie Einzug gehalten. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ist sie unverzichtbar geworden. Die Therapie des metastasierten Plattenepithelkarzinoms beispielsweise hat dank der neuen Substanzen einen „Quantensprung“ erfahren. Wir möchten einen Überblick über den aktuellen Stand der Immun-Checkpoint-Inhibition beim Lungenkarzinom und malignen Mesotheliom geben.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Zweite Therapielinie beim metastasierten NSCLC

Anti-PD-1-Antikörper

Bereits seit 2015 gehört die Checkpoint-Inhibition zu den Standards in der zweiten Therapielinie des fortgeschrittenen NSCLC. Die erste Zulassung erhielt der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab, nachdem im Vergleich mit Docetaxel sowohl für Plattenepithelkarzinome als auch für Nicht-Plattenepithelkarzinome ein Vorteil im Ansprechen von 20% vs. 9% bzw. 19% vs. 12% (CheckMate-017/CheckMate-057) und im medianen Überleben (mOS) von 9,2 gegenüber 6,0 Monaten bzw. 12,2 gegenüber 9,4 Monaten gezeigt werden konnte. Im progressionsfreien Überleben (PFS) ergab sich zunächst kein Unterschied. Nach einem Jahr betrug die PFS-Verbesserung allerdings 42% vs. 24% beim Plattenepithelkarzinom und 51% gegenüber 39% bei den Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom-Histologie. Eine Besonderheit bei der Therapie mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor war die Dauer des Ansprechens, die mehr als das Doppelte im Vergleich zur Chemotherapie ausmachte (1, 2).

Die Abbildungen 1A und B zeigen das zentrale Plattenepithelkarzinom eines bei Diagnosestellung 2014 78-jährigen Patienten, der zunächst eine Radiochemotherapie, bei erneutem Progress 2 Zyklen einer Platin-haltigen Chemotherapie und seit November 2015 den Checkpoint-Inhibitor Nivolumab erhalten hatte. Bei sehr guter Verträglichkeit besteht seither eine stabile Erkrankungssituation.

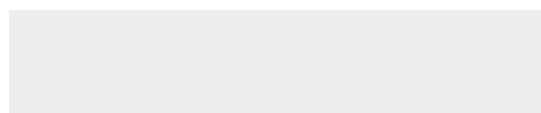
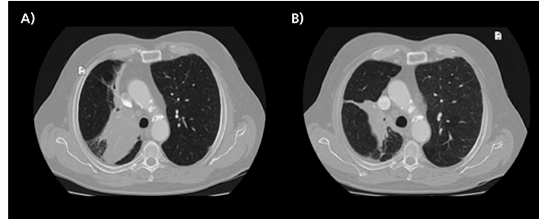


Abb. 1: A) CT zu Therapiebeginn mit Nivolumab 11/2015, B) CT zur Verlaufskontrolle 10/2017.



In einer kürzlich gezeigten Langzeitanalyse der beiden Phase-III-Studien ergab sich ein 3-Jahres-Überleben bei den Plattenepithelkarzinom-Patienten von 16% gegenüber 6% und bei Nicht-Plattenepithelkarzinom-Histologie von 18% gegenüber 9% (3).

Obgleich sich in beiden Studien ein Zusammenhang mit der Höhe der PD-L1-Expression und der Effektivität der Therapie herstellen ließ, profitierten auch Patienten ohne immunhistochemischen Nachweis des Liganden. Dementsprechend ist Nivolumab unabhängig vom PD-L1-Nachweis verordnungsfähig.

Auch Pembrolizumab wurde nach Versagen einer Platin-haltigen Chemotherapie-Kombination mit Docetaxel verglichen. In der dreiarmligen Keynote-010, einer Phase-III-Studie, waren Patienten mit immunhistochemischem Nachweis des Liganden -PD-L1 auf den Tumorzellen mit -Docetaxel oder mit 2 mg/kg bzw. 10 mg/kg Pembrolizumab behandelt worden. Zugelassen wurde die Therapie mit 2 mg/kgKG, da sich Ansprechen und Überlebensdaten zwischen den beiden Dosierungen von Pembrolizumab nicht signifikant unterschieden hatten – bei günstigerem Toxizitätsprofil mit der niedrigeren Dosierung. Das Ansprechen betrug im 2-mg-Arm 18% vs. 9%, die 1-Jahres-PFS-Rate 19% vs. 8% und das mOS 10,4 Monate gegenüber 8,5 Monaten im Vergleich zur Chemotherapie (4).

Anti-PD-L1-Antikörper

Mit Atezolizumab erhielt kürzlich der erste Anti-PD-L1-Antikörper eine Zulassung. In der OAK-Studie wurden Patienten mit NSCLC verschiedener histologischer Subtypen mit Atezolizumab oder Docetaxel behandelt. Im Gegensatz zu den oben genannten Studien war der immunhistochemische Nachweis sowohl auf den Tumor-, als auch auf den immunkompetenten T-Lymphozyten geführt worden. Das Ansprechen betrug 14% vs. 13%, die 1-Jahres-PFS-Rate 16,3% vs. 6,2% und der Überlebensvorteil für Patienten, die den Antikörper erhalten hatten, 13,8 gegenüber 9,6 Monaten. Subgruppenanalysen zeigten, dass auch Patienten, bei denen keine PD-L1-Expression nachgewiesen werden konnte, signifikant von der Therapie profitierten (5). Die Zulassung wurde unabhängig von dem PD-L1-Nachweis erteilt.

Toxizität der Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Allen Checkpoint-Inhibitoren gemeinsam ist das gegenüber Chemotherapie deutlich günstigere Toxizitätsprofil – aber auch das Auftreten spezieller immunassoziierter unerwünschter Ereignisse (irAEs), die vor allem die Schilddrüse betreffen (als Über- oder Unterfunktion). Seltener sind Pneumonitiden, Kolitiden oder Dermatitis zu beobachten (1-5). Diese neuen irAEs erfordern eine erhöhte Wachsamkeit, entsprechende engmaschige Kontrollen und ggf. eine rasche und

adäquate Behandlung (siehe auch Beitrag von Prof. H.-G. Kopp zu den irAES, Seite 39).

Gibt es Unterschiede zwischen den Therapieoptionen?

Eine Metaanalyse aus 23 Studien mit 3.284 Patienten, die einen PD-1-Inhibitor und 2.460 Patienten, die mit einem PD-L1-Inhibitor behandelt worden waren, erbrachte keinen signifikanten Wirkungsunterschied. Die Gesamtoxität war vergleichbar. Am häufigsten wurde Fatigue mit 66% bzw. 64% dokumentiert. Hinsichtlich der irAEs ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied zugunsten der Anti-PD-L1-Antikörper von 11% vs. 16% ($p=0,07$) und lediglich bezogen auf die Rate an Pneumonitiden ein signifikanter Unterschied von 2% vs. 4% ($p=0,01$) (6).

„Hyper-Progressive-Disease“ – gibt es einen nachteiligen Effekt durch die Immun-Checkpoint-Inhibition?

Bei einigen Patienten ist unter der Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor eine Beschleunigung des Tumorwachstums zu beobachten. Die retrospektive Analyse von 242 Patienten, die im Rahmen von Studien in 5 Zentren behandelt worden waren, zeigte, dass es bei 40 von ihnen (16%) unter der Therapie mit dem Antikörper zu einer Beschleunigung der vor Therapiebeginn nachgewiesenen Wachstumsrate um mehr als 50% kam. Patienten mit Progressionsbeschleunigung hatten ein deutlich geringeres PFS von 1,4 vs. 4,9 Monaten ($p<0,001$) und OS von 3,4 vs. 17 Monaten ($p<0,001$). Mit Ausnahme einer höheren Anzahl vorbestehender Metastasen-Lokalisationen (> 2) ergaben sich anhand klinischer Charakteristika keine geeigneten Vorhersage-Parameter (7). Es ist die Aufgabe künftiger Untersuchungen, Biomarker zu detektieren, die eine zuverlässige Vorhersage für die Therapie geeigneter Patienten gestatten.

Wie lange ist die Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor sinnvoll?

Bei dem Vergleich von Atezolizumab und Docetaxel (OAK-Studie) war es gestattet, entsprechend der klinischen Präsentation, Patienten über den radiologischen Progress hinaus zu behandeln. Bei 168 von 332 Patienten mit Krankheitsprogression (51%) wurde die Behandlung mit dem PD-L1-Inhibitor fortgesetzt, ohne dass daraus zusätzliche Sicherheitsrisiken resultierten. Bei 12 Patienten (7%) war im weiteren Verlauf eine Remission zu beobachten. Das mOS nach Krankheitsprogression betrug 12,7 Monate für die Patienten, deren Therapie fortgeführt wurde (8).

Mit dem Ziel, die Sicherheit einer Langzeittherapie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab zu prüfen, wurde mit CheckMate-153 eine randomisierte Studie durchgeführt, bei der die Behandlung nach 12 Monaten entweder fortgeführt oder beendet wurde. Von ursprünglich 1.245 behandelten Patienten waren 220 nach einem Jahr noch unter Therapie. Bei Patienten, die weiter behandelt wurden, traten einige neue Toxizitäten, kein Therapie-bedingter Todesfall und keine unerwarteten (ir)AEs auf. Die Effektivität war nur ein explorativer Endpunkt und daher kritisch zu betrachten. Die Auswertung der Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine stabile Erkrankungssituation oder eine Remission hatten, profitierten hinsichtlich des PFS bei Fortführung der Therapie. Der Median war noch nicht erreicht, betrug hingegen in der Gruppe,

bei der die Therapie beendet worden war, 10,3 Monate (HR=0,42) (9).

Da aktuell keine randomisierten Daten zur Therapiedauer vorliegen, lassen die beiden Studien zumindest den Schluss zu, bei Patienten, die klinisch von der Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor profitieren, die Behandlung fortzuführen, auch über den radiologischen Progress hinaus.

Erste Therapielinie beim metastasierten NSCLC

Patienten mit PD-L1-Expression über 50%

Seit der Zulassung von Pembrolizumab in der 1. Therapielinie des NSCLC im Februar 2017 ist es Standard, die PD-L1-Expression bereits im Rahmen der Primärdiagnostik zu testen. Patienten, bei denen mehr als 50% der Tumorzellen PD-L1 exprimieren, sollten initial mit dem PD-1-Inhibitor behandelt werden. In Keynote-024, einer Phase-III-Studie, die Pembrolizumab und Platin-haltige Chemotherapie verglichen hatte, konnten ein signifikant besseres Ansprechen von 44,8% vs. 27,8% und ein -Vorteil im PFS von 10,3 gegenüber 6 Monaten ($p < 0,001$) bei deutlich geringerer Toxizität nachgewiesen werden (10).

Patienten mit fehlender oder geringer PD-L1-Expression

Künftig wird die Immun-Checkpoint-Inhibition auch für Patienten, bei denen keine oder eine geringere PD-L1-Expression vorliegt, in Kombination mit Chemotherapie bereits in der ersten Therapielinie eine Rolle spielen. Darauf weisen die Ergebnisse der Kohorte G der Keynote-021 hin, einer Phase-II-Studie, die bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom-Histologie eine alleinige Chemotherapie mit Pemetrexed und Carboplatin inklusive Pemetrexed-Erhaltung gegen die Kombination der Doublette mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab geprüft hatte. Im Kombinationsarm zeigten sich ein Vorteil im Ansprechen von 55% gegenüber 29%, das nach 1,5 gegenüber 2,7 Monaten deutlich rascher eintrat, und ein signifikant besseres PFS von 13 vs. 8,9 Monaten (HR=0,53) (11).

Aus umfangreichen Phase-III-Studienprogrammen, die verschiedene Chemotherapie-Doubletten in Kombination mit Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Antikörpern, Inhibitoren unterschiedlicher Immun-Checkpoints bzw. auch die Kombination mit Angiogenesehemmern prüfen, wurden im Dezember 2017 erste positive Ergebnisse demonstriert. In der dreiarmligen IMpower150-Studie erhielten Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom-Histologie Paclitaxel, Carboplatin und den PD-L1-Inhibitor Atezolizumab inklusive Atezolizumab-Erhaltung (Arm A) oder Paclitaxel, Pemetrexed, Atezolizumab und zusätzlich Bevacizumab mit Atezolizumab- und Bevacizumab-Erhaltung (Arm B) bzw. im Kontroll-Arm Paclitaxel, Carboplatin und Bevacizumab mit Bevacizumab-Erhaltung bis Progress (Arm C). Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den Armen B und C hinsichtlich des Ansprechens (64% vs. 48%), der Ansprechdauer (9 vs. 5,7 Monate) und des PFS (8,3 vs. 6,8 Monate, $p < 0,0001$; HR=0,617). Vorläufige OS-Daten erbrachten einen Vorteil von 19,2 gegenüber 14,4 Monaten (HR=0,775; $p = 0,262$) (12).

Immun-Checkpoint-Inhibition und Radiotherapie beim NSCLC

Lokal fortgeschrittenes NSCLC (Stadium III)

Eine vielversprechende Option ist die konsolidierende Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor nach Radiochemotherapie beim inoperablen NSCLC im Stadium III, für die sich bisher kein Standard hatte durchsetzen können, obgleich bei der Mehrzahl der Patienten Fernmetastasen auftreten, die letztendlich die Prognose determinieren. Dementsprechend wurde in PACIFIC, einer Phase-III-Studie, mit 713 Patienten in einer 2:1-Randomisierung zugunsten des experimentellen Arms eine Behandlung mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab gegen Placebo nach abgeschlossener Radiochemotherapie geprüft. Die Interimsanalyse nach 371 Ereignissen zeigte einen bedeutsamen Vorteil im PFS von 16,8 vs. 5,6 Monaten (HR=0,52; $p<0,0001$), eine Verbesserung des Ansprechens von 28,4% gegenüber 16% und eine Verzögerung der Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen von 23,2 gegenüber 14,6 Monaten (HR=0,52; $p<0,0001$). Die Verträglichkeit, insbesondere die Pneumonitis-Rate war vergleichbar mit dem Placebo-Kollektiv. Ergebnisse zum OS stehen noch aus (13).

Immunstimulation durch Radiotherapie beim metastasierten NSCLC

Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass Patienten, die im Vorfeld der Checkpoint-Inhibitor-Therapie bestrahlt worden waren, besser von der Immuntherapie profitierten als andere. Das führt man auf den sog. Abscopal-Effekt zurück, eine Stimulation des Immunsystems durch die Radiotherapie. Derzeit werden randomisierte Studien bei metastasierten Stadien des NSCLC durchgeführt, die den Effekt einer hypofraktionierten Bestrahlung auf die Immunantwort prüfen (14).

Immun-Checkpoint-Inhibition in den frühen Stadien des NSCLC

Der potenziell positive Effekt einer Immun-Checkpoint-Inhibition wird derzeit unter anderem in Kombination mit Chemotherapie in der neoadjuvanten Situation des operablen Stadium III, gemeinsam mit einer stereotaktischen Radiotherapie in den Stadien I und II sowie adjuvant nach kompletter Resektion geprüft (14).

Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

Da in der Vergangenheit nahezu alle Phase-III-Studien beim SCLC ihre Ziele verfehlt hatten, ist die Chemotherapie-Kombination aus Etoposid und Platin unverändert Standard in der Systemtherapie. Aufgrund des Tabakrauchens als Hauptursache und der hohen Anzahl somatischer Mutationen ist jedoch die Immun-Checkpoint-Inhibition auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom erfolgversprechend (15):

Eine Phase-III-Studie mit dem zytotoxischen T-Zell-Inhibitor (CTLA-4) Ipilimumab, in die 1.132 Patienten eingeschlossen worden waren, die entweder 4 Zyklen Etoposid und Platin oder zusätzlich Ipilimumab erhalten hatten, verlief negativ. Das Ansprechen und der primäre Endpunkt OS waren vergleichbar (HR=0,94) (16).

Hoffentlich erfolgreicher sind Studienprogramme, die Anti-PD-1-Antikörper bzw. Kombinationen von CTLA-4- und PD-1-Inhibitoren prüfen. In einer Phase-I/II-Studie mit 180 bereits

vorbehandelten Patienten konnten mit dem Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab in einer Dosierung von 3 mg/kg eine Ansprechrage von 13% und mit der Kombination aus Nivolumab mit 1 mg/kg sowie Ipilimumab mit 3 mg/kg eine Ansprechrage von 31% erreicht werden. Die Aktivität von Nivolumab war unabhängig von der PD-L1-Expression, der Platinsensitivität sowie der Therapielinie und das Ansprechen von langer Dauer mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 27% mit der Monotherapie und 48% im Kombinationsarm. Die Toxizität war im Kombinationsarm höher, aber handhabbar. Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche waren in weniger als 10% notwendig (17). Momentan rekrutieren Phase-III-Studien, die Nivolumab, die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab oder Placebo als Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemotherapie bzw. Nivolumab vs. Placebo in der 2. Therapielinie untersuchen.

Im Rahmen einer Phase-Ib-Multikohortenstudie erhielten vorbehandelte Patienten mit positivem PD-L1-Nachweis Pembrolizumab. Von 135 gescreenten Patienten zeigten 37 (27%) eine PD-L1-Expression. Die Ansprechrage betrug 29%, die mittlere Ansprechdauer 29 Wochen, wobei auch langanhaltendes Ansprechen beobachtet wurden (18). Eine Phase-II-Studie mit Pembrolizumab in der Erhaltung nach abgeschlossener Standardchemotherapie und eine Phase-I-Studie mit Pembrolizumab als Kombinationspartner der Radiochemotherapie werden aktuell durchgeführt.

Malignes Pleuramesotheliom

Für die Zweitlinientherapie des malignen Pleuramesothelioms nach Versagen der Chemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin ggf. ergänzt durch einen Angiogenesehemmer gibt es bisher keine Standardoption. Mit experimentellen Therapien, die in dieser Situation geprüft wurden, ließen sich max. 3-6 Monate im OS erreichen (19). In dieser Situation gibt es aber erfolgsversprechende Ergebnisse mit der Immun-Checkpoint-Inhibition: In einer Phase-Ib-Multikohortenstudie mit 25 Patienten konnten mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab eine Krankheitskontrollrate von 72%, ein PFS von 5,5 Monaten und ein mOS von 12 Monaten erreicht werden (20).

Kürzlich präsentiert wurden die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie, bei der Patienten nach Versagen der Erstlinienchemotherapie den PD-1-Inhibitor Nivolumab oder der Kombination aus Nivolumab und dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab erhalten hatten. Primärer Endpunkt war die Krankheitskontrollrate, die im Monotherapie-Arm 44% und mit der Kombination 50% betrug. Das mOS lag bei 13,6 Monaten mit der Therapie mit Nivolumab und war im Kombinationsarm noch nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 51% im Mono- und 58% im Kombinationstherapie-Arm. Unerwartete Toxizitäten traten nicht auf (21). Aufgrund dieser Daten empfiehlt die FDA bereits eine entsprechende Zweitlinientherapie mit Nivolumab oder der Kombination.

In vergleichbaren Studiendesigns wird der PD-L1-Inhibitor Avelumab, allein oder in Kombination mit dem CTLA-4-Inhibitor Tremelimumab geprüft.

Phase-III-Studien mit Checkpoint-Inhibitoren in der Zweitliniensituation und in Kombination mit Chemotherapie in der ersten Therapielinie wurden gestartet.

Zusammenfassung

Checkpoint-Inhibitoren haben in der thorakalen Onkologie bereits einen festen Platz – und ihre

Bedeutung wird weiter zunehmen.

Beim metastasierten NSCLC mit PD-L1-Expression über 50% ist Pembrolizumab einer Platinhaltigen Chemotherapie deutlich überlegen und deswegen die präferierte Therapieoption. In der Zweitlinientherapie stehen bereits 2 PD-1-Inhibitoren und ein PD-L1-Inhibitor zur Verfügung, wobei vor allem beim Plattenepithelkarzinom die Checkpoint-Inhibition anderen Zweitlinien-Optionen vorzuziehen ist.

In Kombination mit Chemotherapie werden Checkpoint-Inhibitoren in Kürze auch bei Patienten mit niedriger oder fehlender PD-L1-Expression in die erste Therapielinie rücken. Darüber hinaus ist ein Einsatz in früheren Stadien des NSCLC, insbesondere im inoperablen Stadium III in greifbarer Nähe.

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom gibt es vielversprechende Ansätze in der Kombination von PD-1- und CTLA-4-Inhibitor.

In der Therapie des malignen Pleuramesothelioms sind nach Versagen einer Chemotherapie sowohl PD-1-Inhibitoren allein als auch ihre Kombination mit CTLA-4-Inhibitor erfolgversprechend.

Interessenkonflikte: Es besteht kein Interessenkonflikt.

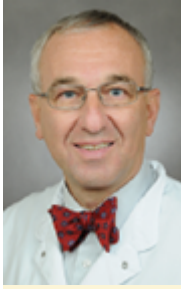


Dr. med. Sylvia Gütz

Zentrum für Innere Medizin
Ev. Diakonissenkrankenhaus
Georg-Schwarz-Straße 49
04177 Leipzig

Tel.: 0341/444-4

Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte



Klinik für Innere Medizin II
Krankenhaus Martha-Maria
Halle-Dörlau
Röntgenstraße 1
06120 Halle (Saale)

Tel.: 0345/5591440

E-Mail: innere-medizin2.halle@martha-maria.de

ABSTRACT

S. Gütz, Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig, W. Schütte, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau

Checkpoint inhibitors are already playing an important role in the thoracic oncology and the significance is further increasing. For treating advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 expression over 50% pembrolizumab is significantly superior to a platinum-containing chemotherapy and therefore the preferred option. Already available for secondline treatment are two PD-1 antibodies and one PD-L1 antibody, whereby especially for therapy of squamous-cell carcinomas checkpoint inhibitors should mainly be given priority to other secondline options. In combination with chemotherapy checkpoint inhibitors will shortly be applied in firstline therapy for all, including patients with low or non-existent PD-L1 expression. Furthermore their application in early stages of non-small cell lung cancer, especially in cases of inoperable stage III, is in near reach. For the treatment of small cell lung cancer combining PD-1 and CTLA-4 antibodies is a promising approach. After chemotherapy failed, the use of PD-1 inhibitor alone or in combination with CTLA-4 antibody has a great chance of succeeding in treatment of malignant pleural mesothelioma.

Keywords: *Checkpoint inhibitors, thoracic oncology, non-small lung cancer, PD-1 antibodies, PD-L1 antibodies, CTLA-4 antibodies*