

03. Juni 2014

DGP 2014: Checkpoint-Inhibition als neuer immuntherapeutischer Ansatz beim Lungenkarzinom

Die Therapie des NSCLC wird von vielen Parametern wie Histologie, Performance Status, Mutationsstatus und Stadium bestimmt, sagte PD Dr. Niels Reinmuth, Grosshansdorf, in einem Satellitensymposium im Rahmen des Pneumologie-Kongresses in Bremen. Sind relevante Treibermutationen wie EGFR oder EML4-ALK bekannt, ändert sich das therapeutische Vorgehen, da sich diese gezielt inhibieren lassen. Einfache und bezahlbare Testverfahren in der Routine müssen jedoch noch entwickelt werden. "Im Vergleich zur Chemotherapie sind diese Target-Therapien mit Erlotinib, Crizotinib oder Afatinib insgesamt verträglicher, andererseits hat man es mit einem anderen Nebenwirkungsspektrum zu tun, beispielsweise mit Rash und Diarrhoeen", so Reinmuth. Weitere Therapiestrategien werden dringend gebraucht, neue Behandlungsansätze sind Liposomen-Vakzinierung und Checkpoint-Inhibitoren.

"Auffällig ist die hohe genetische Vielfalt gerade beim NSCLC, wobei Raucher weitaus heterogenere Tumoren haben als Nieraucher. Inzwischen sind viele Mutationen bekannt, allerdings ist nicht klar, welche die relevanten Treibermutationen sind. Die Therapiestrategie wird sich dahingehend entwickeln, dass man Target-Therapien kombiniert oder Medikamente mit potenterer Inhibition entwickelt." In Stadium IV beim NSCLC gebe es zwar neue Therapiemodalitäten, z. B. Erhaltungstherapie, aber mit Chemotherapie allein erreiche man kein wirkliches Langzeitüberleben. "Daher ist die Testung auf Treibermutationen so wichtig und muss verfügbar, standardisiert und bezahlbar sein", so Reinmuth. Ein neuerer Ansatz ist die Liposomen-Tumorvakzinierung mit dem Prüfkandidaten L-BLP25 gegen das bei vielen Tumorarten exprimierte Glykoprotein MUC1. Eine Phase-II-Studie hatte einen Trend, jedoch keine signifikante Verbesserung des medialen Gesamtüberlebens gezeigt, doch die Subgruppe von Patienten im Stadium IIIb überlebte damit median 30,6 vs. 13,3 Monate. Die Phase-III-Studie START mit Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem NSCLC in Stadium III zeigte auch keine Signifikanz, allerdings betrug das mediale Gesamtüberleben in der vordefinierten Untergruppe der mit konkomitanter Radiochemotherapie behandelten Patienten in der Post-hoc-Analyse 30,8 vs. 20,6 Monate, sagte Reinmuth.

Dr. Martin Sebastian, Frankfurt, erläuterte einen weiteren innovativen Ansatz: den der Checkpoint-Inhibitoren. Verschiedene PD1-Antikörper wie Nivolumab, Lambrolizumab und AMP-224 seien zur Zeit in der Entwicklung, Nivolumab sei der am weitesten entwickelte Prüfkandidat. „Der Tumor entwickelt Immune-Escape-Mechanismen und schüttet Zytokine aus, die verhindern, dass die Immunantwort an den Tumor herankommt.“ Bei vielen Tumoren sei es prognostisch relevant, ob der Tumor von Lymphozyten infiltriert sei (TIL) oder ob intratumoral keine T-Zellen nachweisbar seien, sagte er. In einer Studie beim Ovarialkarzinom beispielsweise lebte die Gruppe mit TIL median 50 Monate, die Gruppe ohne TIL 18 Monate. Das Immunsystem zu aktivieren, sei daher ein wichtiger Baustein einer Krebstherapie. Mit einem PD1-Antikörper, der an die beiden Liganden des PD1-Rezeptors

(PD-L1 und -L2) andockt, kann die Immunreaktion ablaufen. "Im Unterschied zu bereits bewährten Ansätzen wie CTLA4-Antikörpern (Ipilimumab) setzt der PD1-AK früher in der Tumorentwicklung an", sagte Sebastian.

"Das NSCLC galt lange als nicht immunogener Tumor, doch mittlerweile hat man hier gelernt, dass bereits der immuntherapeutische Ansatz allein zu einem Ansprechen führt." Ipilimumab wird beim NSCLC firstline mit Paclitaxel/Carboplatin in Phase II geprüft, hier wurde die Rekrutierung gerade abgeschlossen. Nivolumab hat in einer Phase-I-Studie bei 129 NSCLC-Patienten (Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinome, stark vorbehandelt, median 65 Jahre alt) ein 1-Jahres-Überleben von 42% und 2-Jahresüberleben von 24% gezeigt (1), so Sebastian. Auch hier habe man es wieder mit einem neuen Toxizitätsspektrum zu tun, unter PD1-Antikörpern seien dies vor allem Colitiden, Thyreoiditiden, Neuropathien sowie Pneumonitiden, die durch entsprechende engmaschige Kontrolle und eventuelle Kortikosteroid-Gabe verhindert werden müssten. Prädiktive Marker für PD1-Antikörper seien bislang nicht bekannt, weder Kras-, EGFR- noch Raucherstatus könnten herangezogen werden (2). Auch die Expression von PD-L1 (3) scheine als Biomarker nicht in Frage zu kommen, oder zumindest sei er kein besonders guter Prädiktor, sagte Sebastian, weil einige PD-L1-positive Tumoren sehr gut, andere gar nicht ansprechen.

Als Fazit, so Sebastian, lasse sich sagen, dass die ersten Daten zur Checkpoint-Inhibition auch bei multipel vorbehandelten NSCLC-Patienten ermutigende Ergebnisse zeigten, und zwar unabhängig sowohl vom Mutationsstatus als auch von der Histologie. Die Menge offener Fragen müsste nun mittels weiterer Studien geklärt werden. Eine Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab werde zur Zeit in Phase I beim malignen Melanom geprüft, und Kombinationen, schloss Sebastian, seien auch künftig das wahrscheinlichste therapeutische Vorgehen, beispielsweise in Form einer Checkpoint-Blockade in Verbindung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor, von der man sich viel verspreche.

ab

Literaturhinweise:

- (1) Topalian SL et al. J Clin Oncol 31, 2013; (suppl; abstr 3002).
- (2) Sznol M et al. J Clin Oncol 31, 2013; (suppl; abstr CRA9006).
- (3) Grosso J et al. J Clin Oncol 31, 2013; (suppl; abstr 3016).

Satelliten-Symposium "Immun-Oncology: The New Horizon in Lung Cancer Treatment". Verant. BMS. Anl. d. Pneumologie-Kongresses, Bremen, 28. März 2014