

27. Januar 2020

Immuntherapie bei gastrointestinalen Tumoren

Tumorimmuntherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (CIs) sind mittlerweile in der Praxis etabliert. Sie verhindern die Inhibition von Immunzellen in der Tumormikroumgebung und erreichen dadurch eine Aktivierung der Anti-Tumor-Immunität, welche insbesondere durch zytotoxische T-Zellen vermittelt wird. Klinische Relevanz haben aktuell monoklonale Antikörper gegen das Membranprotein PD-1 oder seinen Liganden PD-L1 sowie Antikörper gegen den Rezeptor CTLA-4. Durch diese Substanzen haben sich in den letzten Jahren insbesondere die Behandlungsabläufe des Melanoms, Bronchial- und Nierenzellkarzinoms stark gewandelt. Einen deutlich geringeren Einfluss hatte die Immuntherapie bislang auf die Behandlung von Tumoren des Gastrointestinal (GI)-Traktes. Im Folgenden werden wir die aktuelle Studienlage zur Immuntherapie bei GI-Tumoren und insbesondere Ergebnisse aus großen Studien im Jahr 2019 zusammenfassen. Einige davon wurden auf den amerikanischen und europäischen Kongressen ASCO und ESMO präsentiert. Der Fokus liegt auf Kolon- und Magenkarzinomen als den häufigsten Tumoren des Magen-Darm-Traktes, zudem gehen wir auf Tumoren des hepatobiliär-pankreatischen Systems ein.

Übersicht gastrointestinaler Tumoren

Kumulativ finden sich die häufigsten menschlichen Tumoren im GI-Trakt, deren Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ein häufiges klinisches Problem darstellt (1). Für die meisten dieser Patienten gibt es bis dato noch keine zugelassene immuntherapeutische Behandlungsoption. Der Grund dafür ist, dass zahlreiche Studien in den letzten Jahren gezeigt haben, dass insbesondere CIs bei GI-Tumoren nicht die breite Wirksamkeit haben, die bei anderen Tumorentitäten beobachtet wird. Beispiele hierfür sind mehrere negative Phase-III-Studien mit Immuntherapeutika bei Magen- (2, 3), Kolorektal- (CRC) (4, 5) und hepatozellulärem Karzinom (HCC) (6). Allerdings wurden in Subgruppen von Patienten oder in der Kombination von CIs mit anderen Behandlungsstrategien wie z.B. antiangiogener Therapie im letzten Jahr einige vielversprechende Studien publiziert. Eine Zusammenfassung der Studienlage bietet Abbildung 1.

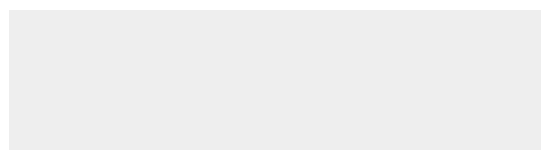
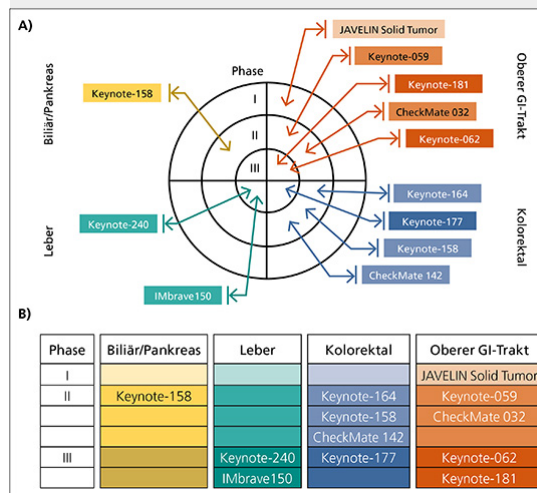


Abb. 1: (A-B) Studienlandschaft zu den 4 großen gastrointestinalen Tumor-entitäten, repräsentative Auswahl kürzlich publizierter Studien.



Kolon und Rektum

Mit 1,8 Millionen Neuerkrankungen weltweit (7) stellt das CRC eine Erkrankung von besonderer Bedeutung dar. Schon vergleichsweise seltene Subgruppen dieser Entität haben somit in absoluten Zahlen eine große Bedeutung. Eine für die Immuntherapie besonders relevante Subgruppe des CRC stellen die mikrosatelliteninstabilen (MSI) Tumoren dar, welche bis zu 15% der CRC ausmachen. Bei diesen Tumoren führen defekte DNA-Reparaturmechanismen zur Akkumulation von Mutationen, welche als Neoantigene eine starke Immunreaktion auslösen (8). MSI-CRC haben oft weit über 100 Punktmutationen pro Millionen Basenpaare, im Durchschnitt mehr als doppelt so viele wie die häufigeren mikrosatellitenstabilen (MSS)-Tumoren (9). In der Praxis wird MSI direkt über eine genetische Untersuchung mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen. Eine häufig genutzte Alternative stellt die Immunhistochemie dar, mithilfe derer indirekt über den Ausfall eines von 4 DNA-Reparatur-Enzymen auf das Vorliegen von MSI geschlossen werden kann. Zuletzt kann MSI auch über Next Generation Sequencing (NGS)-Verfahren festgestellt werden. Diese sind zwar nicht in aktuellen Leitlinienempfehlungen abgebildet, werden aber dennoch gelegentlich bei kommerziellen Anbietern angefordert oder im Rahmen von Studien durchgeführt.

MSS-CRC, mit ca. 85-90% die häufigste Form des CRC, sprechen generell nicht auf CIs an. Dies wurde für die beiden zugelassenen Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab (5, 10) und Nivolumab (5, 11) sowie für den Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab (5, 11) in großen Studien gezeigt. Hoffnungen, durch das Hinzufügen anderer Substanzen wie des MEK-Inhibitors Cobimetinib oder des Multi-Kinase-Inhibitors Regorafenib einer Hemmung der PD-1/PD-L1-Interaktion zum Erfolg zu verhelfen, wurden 2019 durch die IMblaze370-Studie zunichte gemacht (12). Auch 2019 gibt es somit keine rationale Basis, MSS-CRC-Patienten mit CIs zu behandeln.

Dass hingegen MSI-CRC mit einer Ansprechrate von bis zu 40% sehr gut auf Anti-PD-1-Monotherapie ansprechen, ist nunmehr seit etwa 5 Jahren bekannt (8). Auch 2019 haben weitere Studien den Stellenwert von Anti-PD-1/PD-L1-Therapien in dieser Subgruppe untermauert: So zeigte z.B. die Phase-II-Studie Keynote-164 mit einer Pembrolizumab-Monotherapie eine Ansprechrate von 33% beim hochgradigen, d.h. MSI-H CRC (13). Ähnliche Ergebnisse zeigte die

CheckMate 142-Studie, aus welcher 2019 aktualisierte Daten veröffentlicht wurden (14). Dabei wurden 119 Patienten mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab behandelt, mit einer Ansprechrate von 55%. Verglichen damit sprachen nur 31% der Patienten im Arm der Nivolumab-Monotherapie an (5, 15). Trotz dieser Daten gibt es weiterhin keine Zulassung von CIs bei MSI-CRC durch die europäische Zulassungsbehörde EMA. In den USA sind bei dieser Erkrankung sowohl Pembrolizumab als auch Nivolumab bereits seit 2017, die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab seit 2018 zugelassen (16).

Angesichts dieser Daten stellt sich im klinischen Alltag die Frage, wie MSI-CRC-Patienten frühzeitig und flächendeckend identifiziert werden können. Junges Patientenalter, rechtsseitige Tumoren oder bestimmte histologische Merkmale sollten neben Vorliegen der klinischen Bethesda-Kriterien als „Red Flags“ für das mögliche Vorliegen von MSI gesehen werden. Ein universelles Screening aller Kolonkarzinome auf MSI wird in den britischen NICE-Leitlinien empfohlen (17), nicht jedoch von den deutschen Leitlinien (18). Gründe hierfür liegen sowohl in den Kosten der MSI-Testung als auch an dem dafür benötigten Tumormaterial. Kürzlich konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass mittels maschinellen Lernens ein Screening auf MSI auch aus Routine-Histologie möglich ist (19), was seither durch zwei andere Gruppen bestätigt wurde (20, 21). Auch andere Ansätze, z.B. zum nicht-invasiven Screening auf MSI könnten in den nächsten Jahren Praxistauglichkeit erlangen (22). Nicht nur bei neuen, auch bei althergebrachten Biomarkern ist jedoch eine kritische Überprüfung der Testergebnisse angezeigt. So konnte eine kürzlich publizierte Studie zeigen, dass der häufigste Grund für fehlendes Ansprechen von MSI-CRC auf Immuntherapie in einer falsch-positiven MSI-Diagnose lag (23).

Gibt es andere seltene Patientengruppen, die ähnlich gut wie MSI-CRC auf CIs ansprechen? Hinweise hierauf ergeben sich aus der Beobachtung, dass in NGS-Untersuchungen gelegentlich MSS-CRC-Patienten mit hoher Mutationslast identifiziert werden. Ein Teil der Patienten – typischerweise unter 1% – weist sogar trotz MSS-Status einen „ultra-hypermultierten“ Phänotyp auf. Zugrunde liegen oft Mutationen in den DNA-Polymerasen delta und epsilon (POLD/POLE) und es liegt nahe, dass solche Patienten gut auf Immuntherapie ansprechen (24), auch wenn in dieser Situation große klinische Studien fehlen.

Oberer Gastrointestinaltrakt

Das Adenokarzinom des Magens und des ösophagogastralen Übergangs (AEG) stand bereits früh im Fokus der Immunonkologie, da bei einzelnen Patienten in frühen klinischen Studien ein Ansprechen auf CIs beobachtet wurde. Anders als in Japan (25) und den USA (26) ist jedoch weder in den europäischen ESMO- (27) noch den deutschen S3-Leitlinien die Immuntherapie (28) in klinischen Entscheidungsbäumen verankert.

Zur molekularen Einteilung des Magenkarzinoms wurden verschiedene Klassifikationssysteme vorgeschlagen. Gemeinsam ist, dass MSI-Tumoren und Epstein-Barr-Virus (EBV)-positive Tumoren konsistent zwei separate Gruppen bilden, die unter den übrigen Magenkarzinomen herausstechen. Auf Immuntherapie sprechen sowohl MSI als auch EBV-positive Tumoren tendenziell gut an (29), wobei diese Biomarker noch nicht ubiquitär im Alltag getestet werden. Ein orthogonales Biomarkersystem ist der „combined positivity score“ (CPS), der auf

immunohistochemischer Färbung auf PD-L1 beruht und sowohl Positivität des Rezeptors auf Immunzellen als auch auf Tumorzellen mit einbezieht (30, 31).

In den USA ist Pembrolizumab in der palliativen Drittlinientherapie für Magenkarzinome und AEG-Karzinome mit $\text{CPS} \geq 1$ sowie für MSI oder Mismatch-Repair-defiziente (dMMR) Tumoren in der Zweitlinie zugelassen. Nivolumab ist in den USA noch nicht beim Magenkarzinom zugelassen. Von der europäischen EMA sind weder Pembrolizumab noch Nivolumab bei oberen GI-Tumoren zugelassen, werden jedoch im Rahmen von Studien und in Einzelfällen verwendet.

2019 wurden mehrere Immuntherapie-Studien zum Magenkarzinom vorgestellt, welche insgesamt ein gemischtes Bild ergaben. Für Aufsehen sorgte Keynote-062, eine Phase-III-Studie, die den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab mit Platin-basierter Chemotherapie in der palliativen Erstlinie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Magen- oder AEG-Karzinom verglich (2). Patienten in den 3 Therapie-Armen erhielten Immuntherapie alleine, Chemotherapie alleine oder die Kombination aus Immun- mit Chemotherapie. Ein positives Ergebnis der Studie war, dass Pembrolizumab alleine der alleinigen Chemotherapie nicht unterlegen war, was in diesem Fall als primärer Endpunkt vordefiniert war. Gleichzeitig war Pembrolizumab in der Studie gut verträglich, was insbesondere bei älteren oder durch Malnutrition geschwächten Patienten mit Magenkarzinom relevant ist. Allerdings waren alle anderen Endpunkte negativ, die eine Überlegenheit der Immuntherapie zeigen sollten. Zudem wurden in die Studie nur Patienten mit einem CPS von 1 oder höher eingeschlossen. Dieser immunohistochemische Score wird noch nicht routinemäßig bei jedem Patienten erhoben und es ist unklar, wie sich CPS im Vergleich zu anderen Biomarkern verhält, insbesondere zu MSI, EBV und der Tumor Mutational Burden (TMB).

Eine weitere Phase-III-Studie, deren Ergebnisse 2019 publiziert wurden, war Keynote-181 (3). Diese Studie untersuchte Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie in der palliativen Zweitlinientherapie beim Ösophaguskarzinom. Eingeschlossen wurden Plattenepithel- und Adenokarzinome und auch in dieser Studie wurden die vordefinierten Endpunkte der kompletten Kohorte in Bezug auf Gesamtüberleben (OS) nicht erreicht. Wie auch in anderen Studien hatte jedoch die Subgruppe von Patienten mit CPS von 10 oder höher ein verbessertes OS, weshalb die Autoren vorschlugen, Pembrolizumab zur Standard-Zweitlinientherapie in der palliativen Therapie des Ösophaguskarzinoms zu machen. Hier bleibt jedoch abzuwarten, inwieweit dies in die Leitlinienempfehlungen übernommen wird.

Unter den Phase-II-Studien ist Keynote-059 erwähnenswert, aus der im Sommer 2019 erneut Ergebnisse publiziert wurden. In dieser Studie wurde Pembrolizumab mit oder ohne Chemotherapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom verabreicht. Die erste Kohorte schloss mehrfach vorbehandelte Patienten ein, welche Pembrolizumab als Monotherapie erhielten; eine zweite Kohorte mit therapienaiven Patienten wurde mit einer Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Platin-basierter Chemotherapie therapiert und in eine dritte Kohorte wurden nur PD-L1-positive Patienten mit einem $\text{CPS} \geq 1$ eingeschlossen und mit alleiniger Gabe von Pembrolizumab als Erstlinientherapie behandelt (32). Die geringe Ansprechrates von 11,6% in der ersten Kohorte wurde von der jüngst publizierten Ansprechrates in der zweiten und dritten Kohorte deutlich übertroffen: Die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie erzielte eine Ansprechrates von 60% mit einer 1-Jahres-Überlebensrates von 52%. Auch hier zeigte die Subgruppe mit $\text{CPS} \geq 1$ ein höheres Ansprechen. In der dritten Kohorte als Erstlinientherapie für PD-L1-positive und Patienten mit $\text{CPS} \geq 1$ betrug die Ansprechrates rund

26%.

Trotz gelegentlicher divergenter Studienergebnisse zeigte die Studienlandschaft weiterhin vergleichbare Ansprechraten für verschiedene Anti-PD-1- und Anti-PD-L1-Antikörper. Auch beim Magenkarzinom wurden kürzlich für die Wirkstoffe Avelumab und Nivolumab neue Studienergebnisse publiziert, welche insgesamt vergleichbar mit den Pembrolizumab-Studien waren. Aus der noch laufenden Phase-1b-Studie JAVELIN -Solid Tumor wurde 2019 ein Update publiziert. Hier wurde von einem Therapieansprechen bei einigen Patienten berichtet, jedoch waren die primären Endpunkte bislang negativ, insbesondere in Hinblick auf das OS (33). Nivolumab, welches in Japan bereits eine Zulassung für das fortgeschrittene Magenkarzinom besitzt, wurde in der CheckMate 032-Studie alleine oder in Kombination mit Ipilimumab bei westlichen Patienten verabreicht (34). Hier zeigte sich eine gewisse Aktivität, sodass auch für Nivolumab das Ergebnis von laufenden Phase-III-Studien erwartet wird.

Hepatobiliär-pankreatische Tumoren

Unter den Tumoren der Leber, der Gallenwege und des Pankreas waren 2019 besonders beim HCC Neuigkeiten zur Immuntherapie zu verzeichnen, da Ergebnisse aus zwei lange erwarteten Phase-III-Studien veröffentlicht wurden: In Keynote-240 wurden 413 Patienten mit vorbehandelten fortgeschrittenen HCC auf Pembrolizumab vs. Placebo randomisiert. In dieser Studie verlängerte Pembrolizumab das OS von 10,6 auf 13,9 Monate. Dennoch wurde formal der primäre Endpunkt nicht erreicht, da die vordefinierte Signifikanzschwelle von $p=0,017$ nicht unterschritten wurde. Diese Ergebnisse sind konsistent mit denen einer weiteren Phase-III-Studie, IMbrave150. Hier wurden 501 Patienten mit unresezierbarem HCC entweder mit einer Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab oder mit Sorafenib als Erstlinientherapie behandelt (35). Von der Kombination des Anti-PD-L1-Antikörpers Atezolizumab mit dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab ließ sich aus präklinischen Überlegungen eine Synergie ableiten, welche sich in dieser Studie auch tatsächlich in einem klinischen Endpunkt niederschlug, denn sowohl OS als auch progressionsfreies Überleben waren in der Immuntherapie-Gruppe höher als im Sorafenib-Arm. Somit ist IMbrave150 formal die erste positive Phase-III-Studie zu Immuntherapie beim HCC, welche womöglich schon 2020 zu einer Zulassung in dieser Entität führen könnte.

Fazit

Die Tumorimmuntherapie ist neben der Chemo-, zielgerichteten, Strahlentherapie und Chirurgie heutzutage eine feste Säule der Krebsbehandlung. Zwar liegt die Anwendung der CIs bei GI-Tumoren noch hinter anderen Tumorentitäten zurück, jedoch wurden im letzten Jahr zahlreiche Ergebnisse publiziert, welche potenziell die klinische Praxis ändern werden. Beim Kolonkarzinom wurde die Rolle der Immuntherapie bei MSI-Tumoren weiter untermauert. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit eines breiten Screenings auf dieses genetische Merkmal. Im Magenkarzinom rückt die Immuntherapie zunehmend in frühere Therapielinien und könnte in Zukunft alleine oder in Kombination mit Chemotherapie angewendet werden. Bei cholangiopankreatischen Tumoren fehlt nach wie vor positive Phase-III-Evidenz. Beim HCC zeigten zwei Phase-III-Studien eine

Wirksamkeit von CIs, was eine baldige Zulassung erwarten lässt. In allen genannten Tumoren sind weitere translationale Studien vonnöten, um die bislang heterogene Landschaft der prädiktiven Biomarker zu vereinheitlichen und potenziell gut ansprechende Patienten frühzeitig zu identifizieren.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Chiara Löffler

Medizinische Doktorandin

Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum RWTH Aachen
Pauwelsstraßen 30
52074 Aachen

E-Mail: chiara.loeffler@rwth-aachen.de

Dr. med. Jakob Nikolas Kather

Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

E-Mail: jkather@ukaachen.de

ABSTRACT

C. Löffler, J. N. Kather, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum RWTH Aachen.

Cancer immunotherapy with immune checkpoint-inhibitors has changed clinical practice in oncology. Nowadays, the treatment of melanoma, lung cancer and renal cell cancer – among other tumor types – routinely involves immunotherapy. However, in tumors of the gastrointestinal (GI) tract, immunotherapy has shown less pronounced effects and currently most patients with GI tumors are not eligible for immunotherapy. Recently, some studies have shown promising results for immunotherapy in GI cancer patients. Most of these studies investigated specific subgroups of patients or used immunotherapy in combination with another treatment strategy, such as anti-angiogenic therapy. In this brief review, we will summarize relevant studies of cancer immunotherapy in GI tumors, focusing on studies published in 2019.

Keywords: *Cancer immunotherapy, gastrointestinal tract, studies, specific subgroups*