

## Immuntherapie beim Lungenkarzinom

**Eine Modulation des Immunsystems ist eine wichtige Eigenschaft von Lungentumorzellen. Unterschiedliche immunmodulatorische Ansätze mit Antikörpern gegen sogenannte Immun-Checkpoints wie den cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)-Rezeptor und den programmed death-1 (PD-1)-Rezeptor zeigten sehr vielversprechende Ergebnisse in Studien zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Mehrere Anti-PD-1-Antikörper wurden bereits zur Behandlung des vorbehandelten NSCLC zugelassen. Die Weiterentwicklung dieses Therapieansatzes in verschiedenen Tumorstadien des NSCLC sowie beim kleinzelligen Lungenkarzinom, auch in Kombinationen mit anderen Therapien, sowie der mögliche Einsatz prädiktiver Marker werden derzeit in unterschiedlichen Studien geprüft.**

Von den Lungenkarzinomen stellen nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) mit 80-85% die größte Gruppe dar. Lange galt als Standardtherapie im metastasierten Stadium eine zytotoxische Chemotherapie, die in einzelnen Fällen über mehrere Linien durchgeführt wurde. In den letzten Jahren ist das biologische Verständnis von NSCLC-Tumoren erheblich gestiegen, was zur Entwicklung weiterer Therapieansätze führte, die bei bestimmten Therapiesituationen bereits heute eine Chemotherapie als Standardtherapie verdrängt haben.

Einen neuen Ansatz stellt die Modulation des körpereigenen Immunsystems dar. Während prinzipiell die Reaktion des Immunsystems gegen den Tumor zur Eliminierung von Tumorzellen führen kann, sprechen viele Argumente dafür, dass die Tumor-Surveillance in etablierten soliden Tumoren nur begrenzt wirksam ist und immunologische Faktoren die Tumorentstehung sogar eher fördern (1, 2). Aufgrund der Komplexität des Immunsystems galt eine immunologische Tumorthherapie lange als kaum möglich. In jüngster Zeit konnten verschiedene immunmodulierende Therapieansätze klinisch entwickelt werden, die entweder Antigen-unspezifisch das Immunsystem beeinflussen und/oder Antigen-spezifisch eine Immunantwort auslösen sollen.

### **Vakzinierung**

Einer der ersten immunmodulatorischen Ansätze beim Lungenkarzinom waren Antigen-spezifische Vakzinierungsstrategien, die die Bildung Tumor-antigen-spezifischer Antikörper und zytotoxischer CD4- und CD8-T-Zellen auslösen und damit das Immunsystem des Patienten gegen spezifische Tumor-antigene sensibilisieren. Eine wichtige Voraussetzung hierfür ist eine effektive Präsentation eines Tumorantigens durch Antigen-präsentierende Zellen (wie dendritische Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten), um tumorspezifische T-Zellen zu stimulieren (3). Idealerweise sollte das auslösende Antigen tumorspezifisch sein, sich von gesunden Zellen unterscheiden, immunogen wirken und auch bei fortgeschrittener Erkrankung auf den Tumorzellen nachweisbar

bleiben (4, 5).

Nach ersten vielversprechenden Daten in Phase-I- und -II-Studien konnten Phase-III-Studien allerdings keinen signifikanten Überlebensvorteil weder bei Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III (Antigen MUC-1) noch als adjuvante Therapie bei Patienten mit komplett reseziertem NSCLC im Stadium IB-IIIa und nachgewiesener Expression des Antigens (MAGE-A3) belegen. So zeigte eine der größten Phase-III-Studien zum NSCLC überhaupt – die MAGRIT-Studie – keine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch eine MAGE-A3-Vakzinierung bei 2.272 Patienten mit komplett reseziertem NSCLC im Stadium IB-IIIa und nachgewiesener Expression des Antigens weder in der Gesamtpopulation (HR=1,024) noch in der Gruppe von Patienten ohne adjuvante Chemotherapie (HR=0,970) (6). Die Vakzinierungen wurden dabei bis auf leichte Grippe-ähnliche Symptome und lokale Entzündungsreaktionen in der Regel gut toleriert. Verschiedene weitere Vakzinierungsansätze, die sich u.a. gegen Ganglioside oder den Epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) richten sowie auch alternative Vakzine gegen oben beschriebene Antigene (z.B. TG4010) befinden sich in klinischer Testung. Ein Problem für Vakzinierungsstrategien beim NSCLC könnte eine minder ausgeprägte T-Zell-Aktivierung auch in der Anwesenheit von potenten Antigenen darstellen, insbesondere nach wiederholter Vakzinierung (7). Möglicherweise werden weitere prädiktive Marker notwendig sein, um geeignete Patientenkollektive zu definieren. Ein Schlüssel zu diesem wichtigen Schritt in der Immunantwort könnten sogenannte Checkpoint-Inhibitoren sein.

## **Checkpoint-Inhibitoren**

Bei der komplexen Regulation des Immunsystems gibt es verschiedene Elemente, welche die Immunantwort inhibieren oder co-stimulieren, sog. „Checkpoints“. Mit der gezielten Inhibition dieser Checkpoint-Signale soll eine gesteigerte, zytotoxische T-Zell-Antwort erreicht werden. Mit Ipilimumab befindet sich beim NSCLC ein, beim Melanom bereits zugelassener Antikörper gegen CTLA-4, in der fortgeschrittenen klinischen Prüfung. Antikörper gegen PD-1 und seine Liganden zeigen ebenfalls erste vielversprechende Ergebnisse.

## **CTLA-4**

CTLA-4 wird auf T-Zellen exprimiert und bei Aktivierung des T-Zell-Rezeptorkomplexes durch Antigen-präsentierende Zellen hochreguliert, was zu einer Abschwächung der Immunantwort führt (8). Ipilimumab ist ein inhibierender Antikörper, der CTLA-4 blockiert und somit dessen inhibierende Wirkung auf die T-Zelle antagonisiert. Die Substanz ist bereits zur Behandlung des malignen Melanoms zugelassen.

Beim NSCLC ergab eine randomisierte Phase-II-Studie einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben bei einer Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel zusammen mit Ipilimumab ab dem 3. Zyklus gegenüber alleiniger Chemotherapie (HR=0,72) (9). Dieser Effekt war insbesondere bei Plattenepithelkarzinomen ausgeprägt (HR=0,55 gegenüber HR=0,82 für nicht-Plattenepithelkarzinome). Als Nebenwirkungen wurden hauptsächlich immunologisch vermittelte Komplikationen wie Hautausschlag, Diarrhoe, Autoimmunhepatitis, Anstieg der Transaminasen und Pneumonitis berichtet. Die Ergebnisse werden derzeit in einer Phase-III-Studie (phasische Applikation von Ipilimumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel versus alleinige Chemotherapie bei squamösen NSCLC) überprüft (NCT 01285609). Die Ergebnisse werden in Kürze erwartet.

## **PD-1 und PD-L1**

PD-1 ist ebenfalls ein Rezeptor auf der Oberfläche der T-Zelle, welcher die Immunantwort supprimiert und in verschiedene Regelmechanismen der Immunantwort eingreift (10). Fibroblasten aus dem Tumorstroma und auch Tumorzellen selbst können Liganden (PD-L1 und PD-L2) sezernieren und somit die Immunantwort auf den Tumor verändern. Verschiedene Antikörper gegen PD-1 und PD-L1 werden beim NSCLC in klinischen Studien untersucht, wobei zwei humane IgG4 Anti-PD-1-Antikörper (Nivolumab und Pembrolizumab) klinisch derzeit am weitesten entwickelt sind.

### **Nivolumab**

In einer Phase-III-Landmark-Studie konnte für Nivolumab im Vergleich zu einer Docetaxel-Monotherapie ein mit 9,2 gegenüber 6,0 Monaten signifikant verlängertes Gesamtüberleben in der Zweitlinientherapie des NSCLC mit plattenepithelialer Histologie (HR=0,59; 95%-KI: 0,44-0,79) gezeigt werden (11). Dies war unabhängig von einer – retrospektiv erhobenen – Expression von PD-L1 durch Tumorzellen. Nivolumab zeigt auch bei der nicht-Plattenepithel-Histologie in der Zweitlinientherapie ein statistisch signifikantes Gesamtüberleben (median 12,2 versus 9,4 Monate, HR=0,73; p=0,002) (12). In dieser Studie zeigt sich jedoch Nivolumab in der PD-L1-negativen Subgruppe dem Docetaxel hinsichtlich des Gesamtüberlebens als nicht überlegen. Die Immuntherapie mit Nivolumab zeigte ein deutlich günstigeres Toxizitätsprofil, behandlungsinduzierte, schwere Grad-3/4-Toxizitäten traten mit 7% versus 55% deutlich seltener auf.

Bezüglich der Nebenwirkungen stehen immunologisch vermittelte Komplikationen im Vordergrund, die zumeist reversibel sind (13). Insgesamt zeigten die bisher angesprochenen Substanzen ein akzeptables Toxizitätsprofil. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Leberwerterhöhungen, Rash, Pneumonitis, Hypophysitis, Hypopituitarismus, anaphylaktische Reaktionen, Vitiligo, Hepatitis und Thyreoiditis. Die Messung von TSH, T3 und fT4 sowie der Elektrolyte und Leberwerte sollte initial und vor jeder Dosis durchgeführt werden, um etwaige hormonale Defizite zu erfassen.

Aktuell ist Nivolumab unabhängig von prädiktiven Markern beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen in Europa zugelassen.

### **Pembrolizumab**

Pembrolizumab ist ebenfalls ein humaner Anti-PD-1-Antikörper. Nach vielversprechenden Daten einer großen Phase-I-Studie (KEYNOTE-001), die bei vorbehandelten NSCLC-Patienten eine Aktivität von Pembrolizumab sowohl bei PD-L1-positiven als auch bei PD-L1-negativen Tumoren beobachtete, wurden in einer Phase-II/III-Studie (KEYNOTE-010) 1.034 Patienten mit vorbehandeltem NSCLC und Nachweis einer PD-L1-Expression bei mindestens 1% der Tumorzellen mit verschiedenen Dosierungen von Pembrolizumab behandelt (14). Verglichen mit Docetaxel (median 8,5 Monate) war das Gesamtüberleben in beiden Therapiearmen von Pembrolizumab verbessert (2 mg/kg: median 10,4 Monate, HR=0,71, p=0,0008; 10 mg/kg: median 12,7 Monate, HR=0,61, p<0,0001) während das progressionsfreie Überleben nicht unterschiedlich war. Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab war vergleichbar mit den Erfahrungen aus den Studien mit Nivolumab. Seit kurzem ist Pembrolizumab auch in der EU beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC bei Erwachsenen zugelassen, deren Tumore PD-L1 exprimieren, und die mindestens eine vorherige Chemotherapie erhalten haben. Eine Phase-III-Erstlinienstudie (KEYNOTE-024) wurde nach Signalen einer Überlegenheit für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach einer Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zur Platin-haltigen

Kombinationschemotherapie bei PD-L1 stark-positiven Tumoren abgebrochen; die genauen Ergebnisse sind noch nicht bekannt.

### **Anti-PD-L1-Antikörper**

Neben Anti-PD-1-Antikörpern wurden auch Antikörper gegen den Liganden PD-L1 klinisch untersucht. Beispielsweise konnte Atezolizumab in einer Phase-II-Studie (POPLAR) als Zweit- oder Drittlinientherapie ebenfalls gegenüber Docetaxel eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen (12,6 versus 9,7 Monate; HR=0,73; p=0,04) (15). Die Toxizität war ähnlich der von Anti-PD-1-Antikörpern. Auch in dieser Studie war die Wirksamkeit von Atezolizumab mit der PD-L1-Expression sowohl von Tumorzellen als auch Tumor-infiltrierenden Immunzellen korreliert. Durvalumab und BMS-936559 sind weitere Antikörper, die ebenfalls klinisch beim NSCLC untersucht werden. Zudem werden auch Ansätze gegen andere Immun-Checkpoints wie KIR, OX40 und LAG-3 verfolgt.

### **Prädiktive Marker**

In den meisten klinischen Studien korrelierte die Expression von PD-L1 mit einem größeren Nutzen einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Bei Nivolumab war der prädiktive Nutzen auf nicht-squamöse NSCLC-Patienten beschränkt, wobei für andere PD-1- und PD-L1-Inhibitoren diesbezüglich noch nicht belastbare Daten vorliegen. In einer systematischen Literaturanalyse für nicht-squamöse NSCLC war die Ansprechrate mit 29% bei PD-L1-positiven Patienten höher als bei PD-L1-negativen Patienten (11%; Risikofaktor 3,78) (16). Dagegen gab es keinen signifikanten Unterschied im Ansprechen bei Plattenepithelkarzinomen (Risikofaktor 1,49). Dennoch können auch PD-L1-negative nicht-squamöse NSCLC-Patienten unter einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren ein gutes Ansprechen zeigen und ein im Vergleich zur Chemotherapie verlängertes Gesamtüberleben – allerdings ist die Wahrscheinlichkeit hierfür geringer als bei PD-L1-positiven Patienten. Unterschiedliche Analysezeitpunkte (z.B. vorbehandelte versus therapie-naive Patienten), verschiedene Testverfahren, Auswerteprotokolle und unterschiedliche Zellpopulationen, bei denen die PD-L1-Expression ausgewertet wird (Tumorzellen, Immunzellen oder andere Stromazellen) erschweren eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen klinischen Studiendaten (17). Weitere prädiktive Marker wie PD-L2-Expression, Mutationslast oder T-Effektor- und Interferon- $\gamma$ -Gensignaturen werden ebenfalls aktuell diskutiert (15).

Zusammenfassend ist aktuell die Expression von PD-L1 der am besten untersuchte prädiktive Marker beim NSCLC. Trotz der ungenauen Vorhersage eines verminderten Ansprechens einer Checkpoint-Inhibitor-Therapie könnte, abhängig von Erfahrungen einer Wirksamkeit einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie, möglicherweise die Bestimmung in Zukunft bedeutsamer bei der Therapieauswahl werden.

### **Immuntherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom**

Auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) werden Immunmodulatoren untersucht. In einer klinischen Phase-III-Studie zeigte sich bei 954 Patienten mit „extensive disease“ SCLC kein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR=0,94) trotz Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (HR=0,85) bei einer „phasischen“ zusätzlichen Therapie mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab in Kombination mit Platin/Etoposid im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (18). Weitere Checkpoint-Inhibitoren werden sowohl als

Monotherapie als auch in Kombinationen in klinischen Studien evaluiert. Beispielsweise zeigte eine Phase-I-Studie bei vorbehandelten Patienten mit SCLC erste vielversprechende Ergebnisse einer Nivolumab-Monotherapie und Hinweise auf ein gesteigertes Ansprechen bei Kombination mit Ipilimumab. Belastbare Daten stehen noch aus.

## **Ausblick**

Derzeit ist zur Therapie des vorbehandelten NSCLC Nivolumab unabhängig von einer PD-L1-Expression zugelassen sowie Pembrolizumab bei Nachweis einer PD-L1-Positivität. Eine einheitliche Diagnostikplattform für die verschiedenen PD-1- und PD-L1-Substanzen in der Entwicklung hat sich bisher nicht herauskristallisiert. Zahlreiche laufende Studien in den unterschiedlichsten Therapiesituationen lassen erwarten, dass der immunmodulatorische Ansatz bereits in naher Zukunft für einen Großteil der Patienten deutlich mehr angewendet werden wird. Die Bestimmung prädiktiver Marker könnte besonders bei der Entscheidung eines Einsatzes als Erstlinientherapie von Bedeutung sein. Zudem sind zahlreiche Kombinationsansätze sowohl mit Chemotherapie, anti-angiogener Therapie, weiteren Checkpoint-Inhibitoren, Vakzinierungen und auch Strahlentherapie in klinischer Erprobung.

Interessenskonflikte: N. Reinmuth erhielt Honorare für Beratertätigkeiten und Vorträge von Hoffmann-La Roche, Lilly, Boehringer Ingelheim, TEVA, Novartis, Otsuka, MSD und Bristol-Myers Squibb.



### **PD Dr. med. Niels Reinmuth**

Asklepios Fachkliniken  
München-Gauting  
Leiter Thorakale Onkologie  
Robert-Koch-Allee 2  
82131 Gauting

Tel.: 089/857914111

Fax: 089/857916416

E-Mail: [n.reinmuth@asklepios.com](mailto:n.reinmuth@asklepios.com)

## ABSTRACT

N. Reinmuth, Asklepios Fachkliniken München-Gauting

---

Immune evasion is recognized as a key strategy for lung cancer cells. Various immune modulating approaches using antibodies targeting immune checkpoint receptors, such as the cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 receptor and programmed death-1 receptor, have shown promising results in clinical trials on non-small cell lung cancer (NSCLC). Some PD-1 targeting antibodies have already been approved for therapy of pretreated NSCLC. Within multiple ongoing studies, various immune modulating agents are currently being investigated either as monotherapy or in combination with other therapies in various disease stages of NSCLC as well as small cell lung cancer. Moreover, the use of predictive markers is discussed.

---

**Keywords:** *checkpoint inhibitors, side effects, combination therapy*