

## Onkologie

# Immune checkpoint-Inhibitoren bei thorakalen Malignomen

Alessandra Curioni-Fontecedro, Bernhard C. Pestalozzi

Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Die Interaktionen zwischen Tumoren und dem Immunsystem können konzeptuell in drei Phasen aufgeteilt werden. Die erste Phase dieses dynamischen Prozesses ist die Phase der Elimination; hier werden Tumorzellen vom Immunsystem erkannt und zerstört. Die zweite Phase ist die des Equilibriums zwischen Tumor und Immunsystem; hier versucht jede Seite, die Oberhand zu gewinnen. Diese zwei Phasen sind klinisch nicht sichtbar. Ein Hinweis dafür ist jedoch zum Beispiel die Anwesenheit von tumorspezifischen Immunzellen im Blut von Patienten, die keine Tumoren tragen. Die dritte Phase ist die Phase des Entkommens («Escape»). In dieser Phase können Tumoren nicht mehr vom Immunsystem erkannt oder eliminiert werden (Abb. 1). Die Mechanismen für die Phase des Entkommens liegen auf Ebene des Tumors oder aber auf Tumor-extrinsischer Ebene. Entweder können Tumorzellen die Expression von Antigenen herunterregulieren oder aber Moleküle des HLA-Komplexes, welche die Antigene den Immunzellen präsentieren sollten, nicht mehr genügend exprimieren. Ein weiterer wichtiger Escape-Mechanismus stellt die Expression hemmender Moleküle auf der Oberfläche von Tumorzellen dar. Solche Moleküle gehören zu den «immune checkpoint modulators». Sie haben die physiologische Funktion, auf Immunzellen eine potente Immunantwort zu regulieren, das heisst zu stimulieren oder zu begrenzen;



Alessandra Curioni-Fontecedro

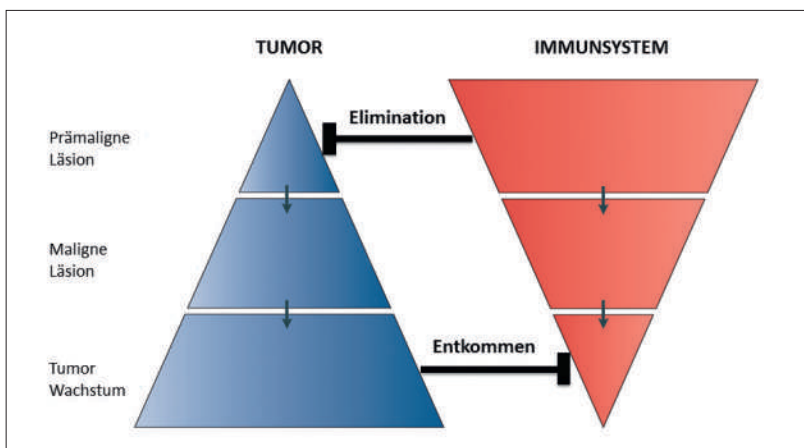
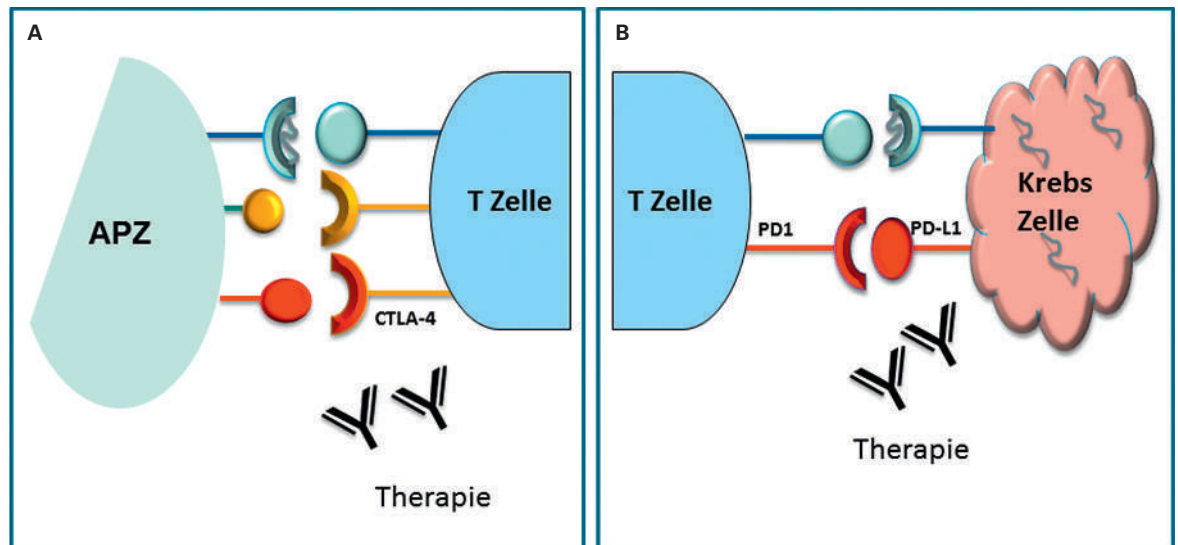


Abbildung 1: Die Interaktionen zwischen Tumoren und Immunsystem.

immune checkpoint modulators können die Immunantwort stimulieren (*co-stimulatory molecules*) oder hemmen (*co-inhibitory molecules*). Leider gelingt es vielen Tumoren, *co-inhibitory molecules* zu exprimieren und dadurch der Kontrolle des Immunsystems zu entkommen.

Unsere Kenntnis über diese Moleküle hat die Entwicklung von Therapien erlaubt, die gegen solche Hemmmechanismen aktiv sind. Diese Therapeutika werden deswegen «immune checkpoint inhibitors» genannt. In den letzten Jahren wurden mehrere solche Therapien entwickelt, so zum Beispiel gegen die Moleküle CTLA-4, PD-1 und PD-L1 (Abb. 2).

Solche therapeutischen Antikörper sind bei mehreren Tumortypen erfolgreich eingesetzt worden. Bei Lungenkrebs wurden die ersten Resultate mit einem Anti-PD-L1-Antikörper im Jahre 2012 publiziert [1]. Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (*non-small-cell lung cancer*, NSCLC) haben auf diese Therapien gut angesprochen, und dies zum Teil für lange Zeit. Der Anti-PD1-Antikörper Nivolumab wurde in zwei bedeutenden Studien in der Zweitlinienbehandlung des NSCLC getestet, bei Plattenepithelkarzinomen (Checkmate017) wie auch bei nicht-squamöser Histologie (Checkmate057). In der Checkmate017-Studie konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens auf 9,2 Monate gegenüber 6 Monate im Standard-Arm mit Docetaxel [2], in der Checkmate057-Studie eine Verbesserung auf 12,2 Monate gegenüber 9,4 Monaten [3] erreicht werden. Diese Resultate führten zur Zulassung von Nivolumab für die Zweitlinienbehandlung des NSCLC durch die US-amerikanische FDA (*Food and Drug Administration*). Pembrolizumab (ein weiterer Anti-PD1-Antikörper) wurde bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien des NSCLC getestet. Insgesamt lag das Ansprechen nur bei etwa 20%. Es war aber deutlich höher bei Patienten mit einer gesteigerten Expression von PD-L1 auf Zellen des Tumorstromas wie auch auf den Tumorzellen [4]. Leider wird die immunhistochemische Expression von PD-L1 in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Antikörpern gemessen, auch werden unterschiedliche Cut-offs verwendet. Deshalb ist die



**Abbildung 2:** Die Hemmungssignale einer Immunantwort als Ziel für eine Therapie.

Die Interaktion zwischen Immunsystem (T-Zellen) und Krebszellen unterteilt sich in eine Präsentationsphase (A), wo Antigene aus den Tumorzellen von Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) dem Immunsystem präsentiert werden, sowie eine Effektorphase (B), in der die Immunzellen die Tumorzellen angreifen und eliminieren. In beiden Phasen spielen mehrere Moleküle eine Rolle, die diese Interaktionen stimulieren oder hemmen können. Die *immune checkpoint*-Inhibitoren blockieren die hemmenden Interaktionen (Enthemmung in der Präsentationsphase oder in der Effektorphase).

Situation bezüglich der Verwendung der PD-L1-Expression als prädiktiven Faktors für die Immuntherapie zurzeit unübersichtlich.

Atezolizumab ist ein Anti-PD-L1-Antikörper, der bei NSCLC in der Zweitlinienbehandlung einen Vorteil des Gesamtüberlebens auf 12,7 Monate gegenüber 9,7 Monaten mit Docetaxel zeigte (ECC-ESMO 2015). Atezolizumab erzielte eine Ansprechrate von 27%. Diese erhöhte sich deutlich für Patienten mit starker PD-L1-Expression im Tumorstroma und in den Tumorzellen (ECC-ESMO 2015). Neben der bisher nicht standardisierten Expression von PD-L1 bestehen auch Korrelationen des Ansprechens auf *immune checkpoint*-Inhibitoren mit der Mutationsrate in Tumoren bzw. mit der Expression von Interferon gamma.

Bei lokal fortgeschrittenen Stadien von NSCLC sind die Studien noch nicht abgeschlossen. In der Schweiz werden Studien initiiert für inoperable NSCLC in den Stadien IIIA und IIIB, die eine Radiochemotherapie kombiniert mit Immuntherapie testen (SAKK 16/O4 und NICOLAS-Studie).

Im adjuvanten Setting gibt es zurzeit noch keine Resultate. Demnächst wird in der Schweiz eine internationale Studie mit adjuvantischem Pembrolizumab nach kurativer Operation bei NSCLC (PEARLS) gestartet.

Auch die ersten Resultate der *immune checkpoint*-Inhibitoren bei kleinzelligem Bronchuskarzinom (Patrick A.

Ott; Scott J. Antonia, ASCO 2015) bzw. bei Mesotheliom sind vielversprechend (Alley A AACR 2015). Für diese seltenen Erkrankungen sind in der Klinik für Onkologie im UniversitätsSpital Zürich Studien mit *immune checkpoint*-Inhibitoren eröffnet worden.

Die Therapie mit *immune checkpoint*-Inhibitoren zeigt sich nicht nur bei thorakalen Malignomen als vielversprechend, sondern auch beim malignen Melanom und anderen Tumoren. Die Weiterentwicklung dieser Behandlung als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Therapien (mit Chemotherapie, Radiotherapie, «targeted»-Therapie) wird die Behandlung unserer Patienten mit thorakalen Malignomen weiter verbessern.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Bramer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455–65.
- 2 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123–35.
- 3 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627–39.
- 4 Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018–28.

Korrespondenz:  
Dr. med. Alessandra Curioni-Fontecedro  
Oberärztin  
Klinik für Onkologie  
UniversitätsSpital  
CH-8091 Zürich  
alessandra.curioni[at]usz.ch