

Immuntherapie beim NSCLC bereits etabliert

Fragen zur Patientenselektion und optimalen Therapiedauer weiterhin offen

DRESDEN – Die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren hat das Überleben von Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) deutlich verlängern können. In der Zweitlinientherapie sind inzwischen mehrere dieser neuen Substanzen etabliert. Pembrolizumab kann bereits in der ersten Linie bei Tumoren mit hoher PD-L1-Expression eingesetzt werden. Die Zukunft liegt vermutlich in Kombinationen mehrerer Immuntherapeutika oder der Kombination aus Immun- und Chemotherapie.

Nach den zielgerichteten Substanzen haben die Checkpoint-Blocker in letzter Zeit erneut zu einem Wandel in der Therapie des metastasierten NSCLC geführt. „In den kommenden Jahren wird die Immuntherapie das Management beim NSCLC weiter dramatisch verändern“, konstatierte PD Dr. Niels Reinmuth von den Asklepios Fachkliniken München-Gauting. Die neuen Substanzen wurden nach ihrem Angriffspunkt benannt – den Checkpoint-Molekülen des adaptiven Immunsystems wie PD-1 und PD-L1, die die Immunreaktionen zwischen Tumorzelle, T-Zelle, regulatorischer T-Zelle und Antigen-präsentierender Zelle regulieren. Mit Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab sind derzeit drei Checkpoint-Blocker beim fortgeschrittenen NSCLC in der EU zugelassen; weitere Substanzen stehen in den Startlöchern.

Ultimatives Therapieziel bei Tumorpatienten ist eine Chronifizierung der Erkrankung mit Langzeitüberleben. Mit den Checkpoint-Inhibitoren hat man sich diesem Ziel ein Stück weit genähert: So wurde für Nivolumab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 16% beschrieben, die beim fortgeschrittenen NSCLC bislang undenkbar war. Als Herausforderung bei der Immuntherapie bezeichnete Dr. Reinmuth die Ermittlung des Ansprechens, da vorübergehend ein sog. Pseudoprogress möglich ist. Deshalb sollten nicht die üblichen Kriterien wie bei der Chemotherapie genutzt werden. Vielmehr wurden immunmodifizierte Response Evaluation Criteria (imRECIST) entwickelt, um die teilweise heterogenen Verläufe unter der Immuntherapie zu berücksichtigen.

Leitlinienkonforme Therapie

Die Immuntherapie wurde bereits in die S3-Leitlinie beim NSCLC aufgenommen, berichtete Prof. Dr. Christian Schumann vom Klinikum Kempten. So hat sich Pembrolizumab bereits in der Erstlinientherapie etabliert und sollte auf Basis der Daten von KEYNOTE-024 beim NSCLC ohne Treibermutationen und mit mindestens 50%-iger PD-L1-Expression zum Einsatz kommen. In der Zweitlinientherapie führt die Leitlinie mit Nivolumab, Pembrolizumab (bei $\geq 1\%$ -iger PD-L1-Expression) und seit kurzem auch Atezolizumab als PD-L1-Blocker drei Checkpoint-Inhibitoren auf.

Im klinischen Alltag ist die Immuntherapie nach den Erfahrungen von Prof. Schumann bei Zugrundelegen klinischer Kriterien für mehr Patienten geeignet als die Chemotherapie. Zwar wurden in die zulassungsrelevanten Studien nur Patienten mit ECOG Performance-Status (PS) 0/1 aufgenommen. Die Checkpoint-Blockade ist nach seiner Erfahrung aber auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 und bei Komorbiditäten möglich. Bei Autoimmunerkrankungen, die per se keine Kontraindikation sind, ist wegen der potenziell höheren Toxizität ein sorgfältiges Monitoring und proaktives Nebenwirkungs-Management gefordert.

Alle Checkpoint-Blocker können unabhängig von der Histologie eingesetzt werden. Als Biomarker für die Selektion von Patienten zur Immuntherapie ist die PD-L1-Expression bereits etabliert. Der PD-L1-Status sollte bei Erstdiagnose eines fortgeschrittenen NSCLC im Rahmen der Reflextestung erfolgen. Als neuer prädiktiver Marker wurde die Tumormutationslast (TMB; Gesamtzahl aller proteinverändernden Mutationen in einer Probe) identifiziert, die unabhängig vom PD-L1-Status Aussagen zur Effektivität der Checkpoint-Blockade liefert. Derzeit wird an einer Harmonisierung der TMB-Testung gearbeitet, an die sich ein Ringversuch anschließen soll. Spätestens zum Zeitpunkt einer Zulassung mit TMB als prädiktivem Marker soll ein entsprechender Test zur Verfügung stehen.

Nebenwirkungen per Tagebuch erfassen

Die Immuntherapie hat sich generell als meist gut verträglich erwiesen. Toxizitäten von Schweregrad 3 und höher sind selten. Prof. Schumann empfahl, eventuelle Nebenwirkungen im Therapieverlauf systematisch z.B. mittels Tagebuch oder Fragebogen zu erfassen. Von der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden inzwischen Empfehlungen zum Management immunvermittelter Nebenwirkungen veröffentlicht.

Die optimale Dauer der Immuntherapie ist bislang mangels Daten unklar. Hinweise liefert die Studie CheckMate-153, in der Patienten nach einjähriger Nivolumab-Therapie zur Fortsetzung oder zum Abbruch der Behandlung randomisiert wurden. Die Studie weist auf den Vorteil einer längerfristigen Checkpoint-Blockade hin, lebten doch die nur ein Jahr lang behandelten Patienten median lediglich 10,3 Monate ohne Progress. Bei Weiterführung der Therapie war der Median im progressionsfreien Überleben (PFS) dagegen bei Auswertung noch nicht erreicht.

In mehreren Studien werden derzeit intensiviertere Ansätze geprüft, um die Erstlinientherapie noch erfolgreicher zu gestalten. So konnte das Quadrupelregime mit Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab und Atezolizumab in der Studie IMpower 150 die 1-Jahres-Rate des PFS im Vergleich zum Tripelregime ohne PD-L1-Blocker verdoppeln (37% vs. 18%; HR 0,617; $p < 0,0001$). In der Studie KEYNOTE-012 war Pembrolizumab in Kombination mit einer Standardchemotherapie der alleinigen Chemotherapie bei PFS und Gesamtüberleben eindeutig überlegen. CheckMate-012 weist auf die hohe Effektivität der dualen Checkpoint-Blockade mit Nivolumab/Ipilimumab insbesondere bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression hin.

59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Dresden, 14. - 17. März 2018

Dr. Safi A. Baborie