

Neue Therapieansätze beim Glioblastom

Alleinige Checkpoint-Blockade bislang enttäuschend

Im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren hat die Monotherapie mit PD-1-Inhibitoren beim Glioblastom bislang nicht überzeugt. Man hofft jetzt auf multimodale Konzepte, bei denen diese Substanzen mit einer Bestrahlung, Chemotherapie oder tumorspezifischen Vakzinen kombiniert werden.

In der Immunonkologie hat innerhalb weniger Jahre eine rasante Entwicklung stattgefunden. Mittlerweile sind bereits mehrere PD-1- und PD-L1- sowie ein CTLA4-Inhibitor bei verschiedenen Tumoren wie Nierenzellkarzinom, Melanom oder nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) zugelassen. In der Neuroonkologie dagegen haben sich Checkpoint-Blocker bislang noch nicht etablieren können. Prof. Dr. Michael Platten, Mannheim, wies darauf hin, dass insbesondere Tumoren mit einer hohen Mutationslast und zahlreichen Neoantigenen wie Melanom und NSCLC gut auf diese Substanzen ansprechen. Das Glioblastom rangiert hier im mittleren Bereich; das Astrocytom zeichnet sich sogar durch eine sehr geringe Mutationslast aus. „Die alleinige Checkpoint-Blockade wird daher bei diesen Tumoren vermutlich wenig erfolgreich sein“, kommentierte Platten.

Geringe Mutationslast beim Glioblastom

Ebenfalls sensibel auf Checkpoint-Inhibitoren reagieren Tumoren mit defekter DNA/Mismatch-Reparatur und hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) wie bestimmte Kolon- und Endometriumkarzinome. Doch auch diese Marker sind beim Glioblastom eher selten vertreten. Einer aktuellen Untersuchung zufolge weisen nur etwa 3% aller Glioblastome eine hohe Tumormutationslast auf, die meist auch mit einem Defekt in der DNA/Mismatch-Reparatur einhergeht [1]. Eine Assoziation mit der PD-L1-Expression und der T-Zellinfiltration in den Tumor konnte nicht gezeigt werden.

Beim Glioblastom wird PD-L1 sowohl auf den Tumorzellen als auch auf den in den Tumor infiltrierenden myeloiden Zellen exprimiert, erläuterte PD Dr. Dr. Oliver Grauer, Münster. Allerdings ist das Expressionsmuster bei diesem Tumor sehr heterogen: Man findet sowohl Tumoren mit sehr hoher als auch mit geringer Expression. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Immunhistochemie je nach Wahl des Antikörpers unterschiedliche Ergebnisse liefern kann,

da es diesbezüglich noch an einer Standardisierung mangelt.

Keine Überlegenheit von Nivolumab

Klinische Daten zur Checkpoint-Blockade gibt es aus der Phase-III-Studie CheckMate-209-143, die eine Kohorte von 369 Glioblastom-Patienten im ersten Rezidiv oder nach einer Erstlinientherapie mit Bestrahlung und Temozolomid umfasste und die Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab versus Bevacizumab verglich [2]. Beide Substanzen waren mit einem Gesamtüberleben von median 9,8 bzw. 10,0 Monaten ähnlich effektiv. Die Gesamtansprechrate war unter Bevacizumab mit 36% dreimal höher als im Nivolumab-Arm. Auch induzierte die alleinige PD-1-Blockade beim rezidierten Glioblastom kein verstärktes Immuninfiltrat, was mit dem schlechten Ansprechen korrelierte. Allerdings sprachen Responder auf Nivolumab doppelt so lange an wie Responder auf die Angiogenese-Hemmung (11,2 vs. 5,3 Monate).

Ein bekanntes Phänomen im Verlauf einer Nivolumab-Therapie ist die sog. Pseudoprogression, die auch in CheckMate-209-143 beobachtet wurde: Bei 22 der 184 mit Nivolumab behandelten Patienten mit Pseudoprogress stand Biopsiematerial für die neuropathologische Aufarbeitung zur Verfügung. In 59% der Fälle wurde die Pseudoprogression als möglicher Therapieeffekt gewertet; bei 41% ließ sich kein solcher Effekt feststellen. In der ersten Gruppe konnte in 50% der Tumoren, in der zweiten Gruppe bei 33% eine PD-L1-Expression gesichert werden. „Damit ist der PD-L1-Expressionsstatus bisher ohne prädiktiven Wert für das Ansprechen auf eine PD-1-Blockade“, erklärte Grauer. Zukünftig sollte ein Immunscore definiert werden, der mehr erfasst als nur rein morphologische Kriterien wie das Verhältnis von Nekrose zu Tumorgewebe.

Für die geringe Effektivität der Checkpoint-Blockade beim Glioblastom gibt es laut Grauer vielfältige Gründe. Überträgt man die beim Melanom gesammelten Daten auf das Glioblastom, so spielt die Überexpression von Genen, die für mesenchymale Transition, Zelladhäsion, Angiogenese, Hypoxie und Wundheilung verantwortlich sind, bei den Resistenzmechanismen gegenüber der Checkpoint-Blockade eine Rolle [3;4]. „Diese Gene sind beim Glioblastom aktiv, sodass wir per se einen gegenüber Checkpoint-Inhibitoren resistenten Tumor haben“, kommentierte Grauer.

Kombinierte Therapieansätze werden geprüft

Um die Effektivität der Checkpoint-Inhibition beim Glioblastom zu steigern, sollte nach seinen Worten therapeutisch an verschiedenen Stellen des Tumor-Immunitäts-Zyklus, z.B. durch Verstärkung der Freisetzung von Tumorantigenen, vermehrte Antigenpräsentation und T-Zellinfiltration in den Tumor oder Modulation des Tumor-Mikromilieus eingegriffen werden. Daher wurden zahlreiche Studien initiiert, in denen die Checkpoint-Inhibition mit einer Strahlentherapie, Chemotherapie, verschiedenen monoklonalen Antikörpern, dem IDO-1-Inhibitor Epcadostat oder Vakzinen kombiniert wird. So laufen zwei Phase-III-Studien mit Nivolumab-Kombinationen beim Glioblastom: Die eine vergleicht Nivolumab plus Radiatio versus Temozolomid plus Radiatio (unmethylierter MGMT-Status), die andere Nivolumab plus Temzolomid versus Nivolumab plus Placebo (methylierter MGMT-Status).

Um einen besseren Einblick in die Wirkweise der Checkpoint-Blockade zu gewinnen, forderte Grauer genaue Analysen des individuellen Tumor-Mikromilieus vor und im Verlauf der Therapie, um die Behandlung ggf. anpassen zu können. „So gehen wir einen Schritt in Richtung individualisierte Immuntherapie“, kommentierte der Neuroonkologe. Man weiß mittlerweile, dass eine erfolgreiche Checkpoint-Blockade mit einer Abnahme von Tumorzellen mit spezifischen Neoantigenen und der Mutationslast einhergeht [5]. Gleichzeitig kommt es zu einer klonalen Expansion von Neoantigen-spezifischen T-Zellen, die zu einer Elimination von Tumorzellen führen. Zudem verändert sich das Tumormikromilieu, was sich in einer Abnahme stroma- und tumorassoziierter Gene und einer vermehrten Hochregulation von für die Immunantwort verantwortlichen Genen äußert.

Nebenwirkungen der Checkpoint-Blockade

Zu den typischen unerwünschten Begleiterscheinungen der Checkpoint-Blocker gehören die immunvermittelten Nebenwirkungen als entzündliche Veränderungen an fast allen Organen. Mit Ausnahme der Hypophysitis lassen sie sich laut Grauer rasch mittels Steroidgabe kontrollieren. Es gibt inzwischen Hinweise dafür, dass gering CD21-exprimierende B-Zellen mit erhöhter PD-L1-Expression mit einem erhöhten Risiko für diese immunvermittelte Nebenwirkungen einhergehen. „Sie sind prädiktiv für sehr starke Autoimmunphänomene bei Kombination von PD-1- und CTLA4-Antikörpern“, so Grauer.

Literatur:

1. Hodges TR et al.; Neuro Oncol 2017;19:1047-1057

2. Reardon ? et al.; Neuro Oncol 2017;19:iii21
3. Syn NL et al.; Lancet Oncol 2017;18:e731-e741
4. Hugo W et al.; Cell 2016;165:35-44
5. Riaz N et al.; Cell 2017;171:934-949

Quelle:

Plenar "Zielgerichtete Immuntherapien in der Neuroonkologie" im Rahmen des 33. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 22. März 2018

Dr. Safi A. Baborie