

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Chemo- und Immuntherapie beim NSCLC // Chemo- and immunotherapy in NSCLC

Rauter M

Journal für Pneumologie 2021; 9 (2), 5-10

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Chemo- und Immuntherapie beim NSCLC

M. Rauter

Kurzfassung: Der gängige Therapiestandard in der Erstlinie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IV ohne Nachweis einer Treibermutation besteht aus der Kombination einer Chemotherapie mit einer Immuntherapie, welche die T-Zell-vermittelte körpereigene Tumorabwehr unterstützt. Im Falle einer besonders hohen PD-L1-Expression auf den Tumorzellen kann die Immuntherapie auch als alleinige Behandlungsform eingesetzt werden. Aus mehreren Zweitlinienstudien wissen wir, dass die Wirkung einer Immuntherapie auch nach deren Absetzen noch lange Zeit anhalten kann.

Im inoperablen Stadium III bietet sich eine Immuntherapie im Anschluss an eine stattgehabte Radiochemotherapie als bevorzugte Behandlungsoption an. Erste Daten legen nahe, dass eine simultane Durchführung von Radiochemotherapie und Immuntherapie das Outcome der Patienten weiter verbessern könnte.

Unterschiedliche Kombinationen von Immun- und Chemotherapie werden gegenwärtig im (neo-) adjuvanten Setting untersucht, die ersten Ergebnisse diesbezüglich sind äußerst vielversprechend.

Schlüsselwörter: Chemotherapie, Immuntherapie, PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Abstract: Chemo- and immunotherapy in NSCLC. The current standard of therapy in the first line for non-small cell lung cancer in stage IV without evidence of a driver mutation consists of a combination of chemotherapy and immunotherapy, which supports the body's own T-cell-mediated defense against tumors. In case of a particularly high PD-L1 expression on the tumor cells, immunotherapy can also be used

as the sole form of treatment. We know from several second-line studies that the effects of immunotherapy can persist for a long time even after it has been discontinued.

In the inoperable stage III, immunotherapy following a previous chemoradiotherapy is the preferred treatment option; initial data suggest that performing chemoradiotherapy and immunotherapy simultaneously could further improve the patient's outcome.

Different combinations of immunotherapy and chemotherapy are currently being investigated in the (neo-) adjuvant setting, and the first results in this regard are extremely promising. **J Pneumologie 2021; 9 (2): 5–10.**

Keywords: chemo-immunotherapy, PD-L1 checkpoint-inhibitors, non-small-cell lung cancer

Abkürzungsverzeichnis

CTLA-4 – Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

DFS – Disease-free survival

DOR – Duration of response

HR – Hazard ratio

IC – Immunzellen

MPR – Major pathological response

NSCLC – Non-small cell lung cancer

OS – Overall survival

pCR – Pathological complete remission

PD-L1 – Programmed death ligand 1

PFS – Progressionsfreies Überleben

TC – Tumorzellen

TIGIT-Rezeptor – T-cell immunoglobulin and ITIM domain receptor

TPS – Tumour proportion score

TRAE – Treatment related adverse events

kann derzeit bei ca. einem Drittel der neu diagnostizierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome eine aktuell behandelbare Treibermutation diagnostiziert werden.

Eine „Reflexetestung“ auf Vorliegen einer EGFR-, ALK-, ROS1-, BRAF V600E-, RET-, MET Ex14-, HER2- und NTRK-Alteration mittels „Next Generation Sequencing“ ist daher mittlerweile bei Erstdiagnose zumindest beim nicht-squamösen NSCLC als Standard anzusehen bzw. kann in Einzelfällen auch beim plattenepithelialen Karzinom erwogen werden, insbesondere bei Vorliegen einer Mischhistologie, eines jungen Patientenalters oder einer negativen Nikotinanamnese.

■ „Biomarker“ PD-L1-Expression

Bei der Mehrzahl der Lungenkarzinome kaukasischer Ethnizität gelingt hingegen kein Nachweis einer Treibermutation, dennoch unterscheiden sich die Therapieansätze teilweise grundlegend. Verantwortlich dafür ist die Messung der PD-L1-Expression – in erster Linie auf den Tumorzellen –, welche sich trotz zeitlicher und örtlicher Heterogenität als breit verfügbarer Biomarker durchgesetzt hat. Letzteres ist der Tumormutationslast trotz initial viel versprechender Ergebnisse bislang verwehrt geblieben.

Wenn wir beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom von Immuntherapie sprechen, beziehen wir uns in erster Linie auf eine Blockade der PD-1 / PD-L1-Interaktion, welche – vereinfacht ausgedrückt – in der Tumorumgebung zu einer Aktivierung der T-Zell-vermittelten Tumorabwehr führt.

Dass dies beim NSCLC gut funktioniert, wissen wir bereits aus den Zweitlinienstudien mit Nivolumab (CheckMate-057 und -017) [1, 2], Pembrolizumab (KEYNOTE-010) [3] und Atezolizumab (OAK) [4], welche außerdem eine klare Korrelation zwischen der Höhe der PD-L1-Expression und der Ansprechrate, aber auch der Ansprechdauer der Immuntherapie zeigen.

■ „Biomarker“ Treibermutation

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom wird mittlerweile in zahlreiche Subtypen unterteilt. Hervorzuheben sind die sog. Treibermutationen, welche mit zielgerichteter medikamentöser Therapie maßgeschneidert behandelt werden können. Die Häufigkeit derartiger „genetischer Lungenkrebsformen“ variiert je nach Ethnizität. Bei der kaukasischen Bevölkerung

Eingelangt am 12.07.2021, angenommen am 26.08.2021

Aus der Abteilung für Pulmologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. Markus Rauter, Klinikum Klagenfurt,

Abteilung für Pulmologie, A-9020 Klagenfurt, Feschnigstraße 11,

E-Mail: markus.rauter@kabeg.at

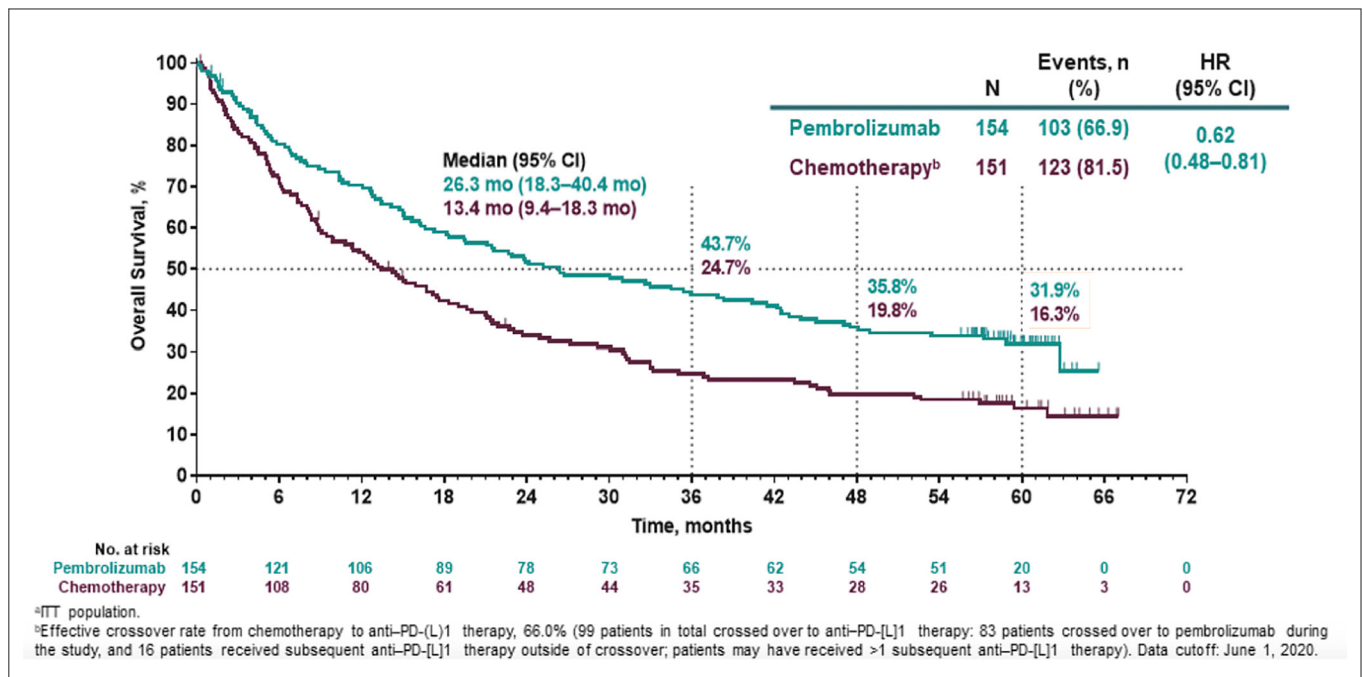


Abbildung 1: Kaplan-Meier estimates of OS in the pembrolizumab group and the chemotherapy group (Nachdruck aus [Reck M et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$. J Clin Oncol 2021; 39: 2339–49] Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives 4.0 License)

Diese Vorteile können auch auf das Gesamtüberleben übertragen werden.

So zeigt eine rezentes Update der KEYNOTE-010-Studie ein 5-Jahres-Overall-Survival (OS) von 25,0 % für Pembrolizumab, verglichen zu 8,2 % für den Docetaxel-Vergleichsarm (medianes OS 16,9 Monate vs. 8,2 Monate, HR 0,55) in der Gruppe der PD-L1-Hochexprimierer (PD-L1 TPS $\geq 50\%$). Die Kohorte aller PD-L1-positiven Patienten (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) schneidet naturgemäß schlechter ab, bei einem 5-Jahres-Überleben von 15,5 % vs. 6,5 % bzw. einem medianen OS von 11,8 Monaten vs. 8,4 Monaten zeigt sich aber auch hier die Immuntherapie signifikant überlegen (HR 0,70).

Besagtes Update lieferte uns darüber hinaus noch weitere interessante Erkenntnisse. In der Studie wurde die Immuntherapie bei adäquatem Ansprechen bzw. guter Verträglichkeit für 24 Monate bzw. 35 Zyklen verabreicht. 83 % jener Patienten, welche die 2-jährige Therapiedauer komplettierten, waren 3 Jahre nach Beendigung dieser Immuntherapie noch am Leben – ein beeindruckender Wert, insbesondere in Anbetracht des Zweitlinien-Settings bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium.

21 Patienten erhielten später eine Re-Induktion mit Pembrolizumab bei Progress, wobei 10 Patienten eine partielle und 1 Patient eine komplette Remission zeigten, weitere 6 Patienten erreichten eine „stable disease“.

■ Immuntherapie als Monotherapie bei hoher PD-L1-Expression

Auch in der Erstlinientherapie haben wir mittlerweile 5-Jahres-Ergebnisse vorliegen. Die KEYNOTE-024 [5] untersuchte ebenfalls den Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab beim fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, verglichen zu platinhaltiger Chemotherapie. Das

Gesamtüberleben zeigte sich bei einer HR von 0,63 mit einem medianen OS von 26,3 Monaten vs. 13,4 Monaten trotz einer effektiven Cross-over Rate von 66 % positiv, das 5-Jahres-Überleben mit 31,9 % vs. 16,3 % beeindruckend, HR 0,62 (Abb. 1).

Retrospektive Multicenteranalysen zeigen, dass „PD-L1-Hochstexprimierer“ (PD-L1-TPS 90–100 %) innerhalb der Gruppe der „PD-L1-Hochstexprimierer“ (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) noch deutlicher von einer Mono-Immuntherapie profitieren, mit Ansprechraten um 60 %.

In der Kohorte der PD-L1-Expression zwischen 50 % und 90 % bevorzugen manche Experten hingegen die Verwendung einer Chemo-Immuntherapie-Kombination, welche allerdings naturgemäß eine höhere Rate an klinisch relevanten Nebenwirkungen aufweist. Weitere zu beachtende Kriterien für die Entscheidungsfindung bezüglich Mono- oder Kombinations-therapie sind neben dem Wirkungs- / Nebenwirkungsprofil das Patientenalter, der Allgemeinzustand des Patienten, die Tumormasse, Komorbiditäten sowie allfällige Patientenpräferenzen.

In der IMpower-110-Studie [6] wurde der anti-PD-L1-AK Atezolizumab in der Monotherapie bei PD-L1-positiven Patienten untersucht, wobei in dieser Studie die PD-L1-Expression nicht nur auf Tumorzellen (TC), sondern auch auf Immunzellen (IC) gemessen wurde. Signifikant positive Ergebnisse fanden sich nur in der Gruppe der PD-L1 Hochstexprimierer (TC3: PD-L1-Expression auf Tumorzellen $\geq 50\%$ bzw. IC3: PD-L1-Expression auf Immunzellen $\geq 10\%$) mit einer HR von 0,76 bei einem medianen OS von 20,2 Monaten vs. 14,7 Monaten im letzten Update.

Noch besser dürfte Atezolizumab bei PD-L1-Hochstexprimierern in der Kombination mit dem anti-TIGIT-Antikörper Tiragolumab wirken. Analog der PD-L1-Achse können sich Tumorzellen über die Interaktion des „polio virus receptors“ (PVR) mit dem auf der Oberfläche von Immunzellen loka-

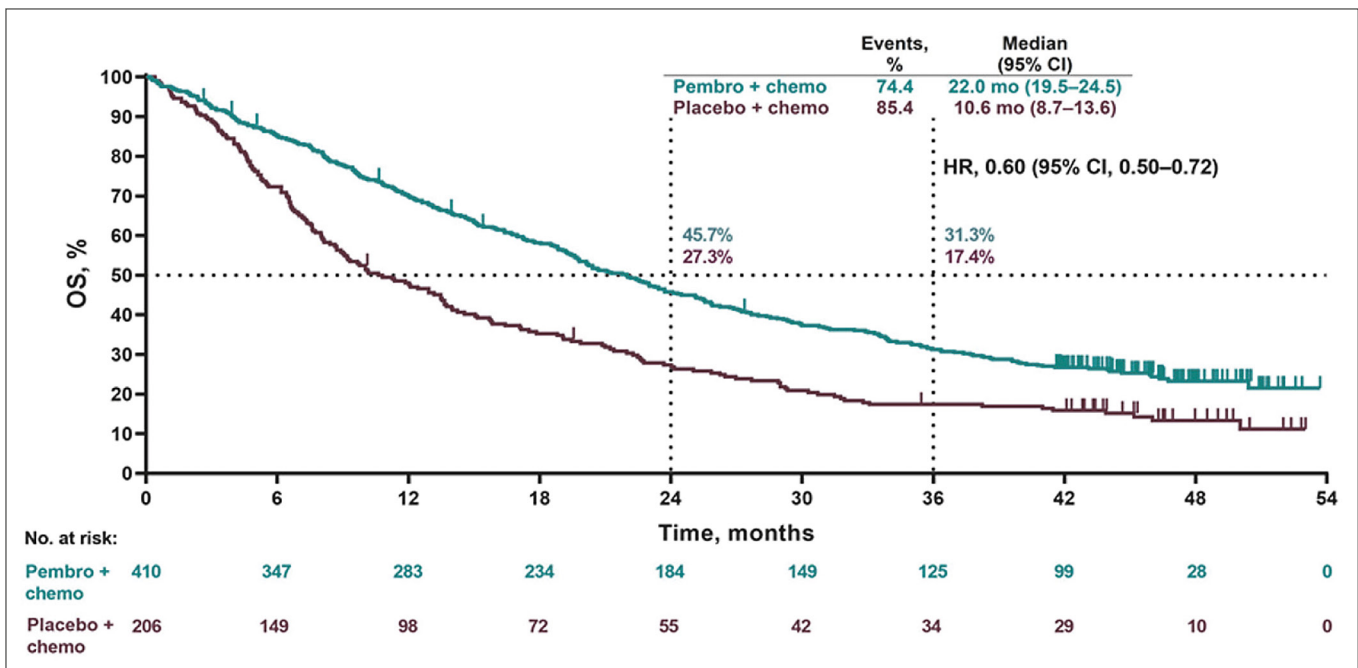


Abbildung 2: KN-189: 3-Jahres-OS, Update (nach [Gray JE et al. Pembrolizumab + pemetrexed-platinum for metastatic NSCLC: 4-year follow-up from KEYNOTE-189. WCLC 2020, PF13.02])

lisierten TIGIT-Rezeptor dem Angriff des Immunsystems entziehen. Eine antikörpergezielte Blockade beider Pathways wurde in der Phase-II-Studie CITYSCAPE untersucht [7], die HR für das Gesamtüberleben in der Gruppe der PD-L1-Hoch-expressierer (PD-L1 $\geq 50\%$) war mit 0,30 hochpositiv bei einer Ansprechrate von 66 %, sodass dieser Ansatz in der laufenden Phase-III-Studie SKYSKAPER-01 weiterverfolgt wird.

Neben Pembrolizumab und Atezolizumab (+/- Tiragolumab) könnte uns schon bald eine weitere Option bei PD-L1-Hoch-expressierern (PD-L1 $\geq 50\%$) zur Verfügung stehen, nachdem am ESMO 2020 positive Daten zum anti-PD1-Antikörper Cemiplimab aus der EMPOWER-Lung-1-Studie präsentiert wurden [8]. Das HR für das Gesamtüberleben mit 0,57 ist viel versprechend, wobei das mediane Überleben im Immuntherapiearm noch nicht erreicht wurde. Die Subgruppenanalyse war insbesondere bei squamöser Histologie vorteilhaft, nachdem ein hoher Anteil rauchender Männer eingeschlossen worden war. Mit Spannung wird die weitere Reifung der Daten erwartet.

■ Chemo-Immuntherapie in Kombination bei PD-L1 „all-comer“

Gut $\frac{2}{3}$ der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome ohne Treibermutation gehören nicht zur Gruppe der PD-L1-Hoch-expressierer. Hier bietet sich eine Kombination mit einer Chemotherapie an, um den zytostatikainduzierten Zelltod als Treiber für die Generierung einer immunogenen Tumorumgebung zu nutzen, welche der Immuntherapie den Nährboden zur Entfaltung ihrer Wirksamkeit bietet.

Als „Landmark Trial“ für das nicht-squamöse NSCLC darf hier die KEYNOTE-189 [9] gesehen werden, welche Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Platin (mehrheitlich wurde Carboplatin eingesetzt) und Pemetrexed mit alleiniger Chemotherapie vergleicht. Das mittlere

Überleben in der ITT-Population wurde im letzten Update mit 22 Monaten vs. 10,6 Monaten bei einer HR von 0,60 angegeben, alle PD-L1-Subgruppen profitieren. Entsprechend vorteilhaft war das 3-Jahres-Überleben mit 27,8 % vs. 10,6 % (Abb. 2). Bei einer effektiven Cross-over-Rate von 57 % zeigte sich das mittlere PFS2 (also die Zeit vom Beginn der Erstlinientherapie bis zum Progress unter Zweitlinientherapie) mit 17,0 Monaten im Kombinationsarm verglichen zu 9,0 Monaten im Chemotherapiearm bei einer HR von 0,52 deutlich überlegen und unterstreicht die Sinnhaftigkeit, diese Kombination bereits „upfront“ einzusetzen.

Eine weitere Möglichkeit einer Kombinationstherapie beim nicht-squamösen NSCLC besteht aus dem anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab mit dem Chemotherapie-Backbone Carboplatin/nab-Paclitaxel, wobei letzteres wöchentlich verabreicht werden muss. Die Studie IMpower-130 [10] zeigt für diese Kombination eine HR für das Gesamtüberleben von 0,79 bzw. ein OS von 18,6 Monaten median.

Einen Schritt weiter geht die IMpower-150-Studie [11], welche die Kombination Atezolizumab mit Carboplatin/Paclitaxel um den Angiogenesehemmer Bevacizumab ergänzt. Bei positiven Ergebnissen für die Gesamtkohorte mit einem mittleren Überleben von knapp 20 Monaten und einer HR von 0,76 verglichen zur Chemo-Bevacizumab-Kombination scheint vor allem die Subgruppe der Patienten mit Vorliegen einer EGFR-Treibermutation zu profitieren: medianes OS 27,8 Monate vs. 18,1 Monate (HR 0,74).

Dies ist insbesondere von Interesse, da treibermutierte Tumore in der Regel aus Immuntherapiestudien ausgeschlossen werden bzw. eine Evidenz für die Wirksamkeit der Immuntherapie beispielsweise bei EGFR-mutierten Tumoren bis heute nahezu völlig fehlt. Festzuhalten ist, dass diese Kombination erst nach Ausschöpfen der zur Verfügung stehenden EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren angedacht werden sollte.

Die gängigste Chemo-Immuntherapie-Kombination für das plattenepitheliale NSCLC wurde in der Studie KEYNOTE-407 [12] untersucht und besteht aus Pembrolizumab mit Carboplatin und einem Taxan, bevorzugt Paclitaxel. Auch diese Ergebnisse waren mit einem medianen OS von 17,2 Monaten vs. 10,6 Monaten bei einer HR von 0,71 positiv, ebenso das 3-Jahres-Überleben mit 29,7 % vs. 18,2 %. Explorativ zeigte die Gruppe der PD-L1-negativen Patienten den schwächsten Benefit mit einem medianen OS von 15,0 Monaten vs. 11,0 Monaten (HR 0,79).

■ Immuntherapeutische Kombinations-therapie

Ein anderer Ansatz einer Kombinationstherapie besteht in der Verwendung zweier Immuntherapeutika, indem neben der Blockade der PD-1-Achse in der Tumorumgebung bereits im Lymphknoten durch Blockade des CTLA-4 Rezeptors eine vermehrte T-Zell-Aktivierung ermöglicht wird.

Dieser Ansatz wurde in der CheckMate-227-Studie [13] mit der Kombination von Nivolumab (anti-PD1) und Ipilimumab (anti-CTLA4) untersucht. Das mehrarmige Studiendesign war komplex, der koprimary Endpunkt des Gesamtüberlebens in der Gruppe der PD-L1-positiven Patienten zwar positiv, die absolute Verlängerung des OS um lediglich 2 Monate allerdings überschaubar, sodass der Antrag auf EMA-Zulassung zurückgezogen wurde. Auffallend ist ein Durchhängen der OS- bzw. PFS-Kurven in den ersten Monaten bei fehlender Verwendung einer Chemotherapie mit späterem „crossing“ der Kurven.

Um dieses initiale Ansprechen zu verbessern, wurde in der CheckMate-9LA [14] die Nivolumab-Ipilimumab-Kombination um 2 Induktions-Chemotherapiezyklen ergänzt. Tatsächlich teilten sich die OS-Kurven nun bereits früh auf. Das mittlere Überleben war für beide histologischen Hauptgruppen positiv, auch alle PD-L1-Subgruppen profitierten nahezu ident mit Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 0,61 und 0,66. Expertenmeinungen bezüglich des bevorzugten Einsatzgebietes dieser nebenwirkungsträchtigen Kombination sind bislang divergent, wenngleich sich das PD-L1-negative Plattenepithelkarzinom als Favorit herauskristallisiert, wo für überschaubare Patientenzahlen eine explorative HR von 0,48 beschrieben wurde.

Während die Rate der immunvermittelten Nebenwirkungen bei Verwendung eines einzelnen Immuntherapeutikums in der Regel im einstelligen Prozentbereich liegt, treten derartige Ereignisse bei Verwendung der CheckMate 9LA-Kombination signifikant häufiger auf. So sind kutane Nebenwirkungen bei 40 %, endokrinologische Nebenwirkungen bei 36 % und gastrointestinale Nebenwirkungen bei 23 % beschrieben, in der überwiegenden Mehrzahl leichtgradig (Grad 1–2). Dennoch kam es bei 19 % der behandlungsassoziierten Nebenwirkungen (TRAE) im Kombinationsarm zu einem Therapieabbruch (vgl. zu 7 % im Chemotherapiearm). Explorative Analysen zeigten allerdings, dass das 2-Jahres-Überleben von Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von TRAEs mit 54 % höher ist als in der ITT-Population mit 38 %. Dasselbe gilt das für das mediane OS mit 27,5 Monaten sowie einer DOR von 14,5 Monaten nach Therapieabbruch.

Diese Daten stehen im Einklang mit vergangenen Publikationen, welche das Vorliegen immunvermittelter Nebenwirkungen als Prädiktor für ein verlängertes Ansprechen einer Immuntherapie definieren. Eine rezente gepoolte Analyse der Atezolizumab-Studien IMpower-130, -132 und -150 [15] bestätigt diese Beobachtungen mit einem medianen OS von 25,7 Monaten vs. 13,0 Monaten zugunsten der Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen (HR 0,69). Auffällig in dieser Analyse war der Einfluss des Schweregrades der TRAEs, da nur die Patienten mit leichtgradigen Nebenwirkungen profitierten (Grad 1–2), während Patienten mit schwerwiegenderen Ereignissen (Grad 3–5) ein kürzeres OS aufwiesen als nebenwirkungsfreie Patienten. Es liegt nahe, dass bei Grad 3–5-Nebenwirkungen die Immuntherapie in vielen Fällen nicht wiederaufgenommen werden konnte, was sich letztlich doch nachteilig auf das Gesamtüberleben dieser Patienten auswirkt.

■ Kombinationsbehandlungen im inoperablen Stadium III

Für Patienten im inoperablen Stadium III gilt die konkomitierende Radiochemotherapie seit vielen Jahren als Therapiestandard mit einem 5-Jahres-Überleben von 13–36 %. Der OS-Vorteil einer simultanen Radiotherapie verglichen zu einem sequentiellen Vorgehen beträgt lt. „Auperin-Metaanalyse“ [16] aus dem Jahr 2010 lediglich 4,5 % nach 5 Jahren (HR OS 0,84).

Die PACIFIC-Studie [17] konnte zeigen, dass die Hinzugabe einer Immuntherapie 1–42 Tage nach Beendigung der Radiochemotherapie diese Ergebnisse signifikant verbessert, mit einem rezent publizierten 5-Jahres-OS von 43 % (vs. 33 % im Kontrollarm mit alleiniger Radiochemotherapie) in der ITT-Population. Zum Unterschied der FDA sieht die EMA-Zulassung den Einsatz dieses Therapieprotokolls ausschließlich bei PD-L1-positiven Patienten vor, hier beträgt die HR für das Gesamtüberleben 0,60 bei einem medianen OS von 57,4 Monaten vs. 29,6 Monaten im Kontrollarm.

Subgruppenanalysen zeigen, dass der rechtzeitige Einsatz der Immuntherapie nach Radiochemotherapie vorteilhaft ist (Intervall < 14 Tage: HR 0,39, Intervall ≥ 14 Tagen HR 0,63). Dieses Erkenntnis legt die Vermutung nahe, dass ein simultaner Einsatz der Radiochemotherapie mit Immuntherapie eine weitere Verbesserung erbringen könnte; dies wird gegenwärtig in der Phase-III-Studie PACIFIC-2 untersucht.

Die Phase-II Studie KEYNOTE-799 [18] konnte bereits zeigen, dass das simultane „all-in-Konzept“ aus Radiochemo- und Immuntherapie bei PD-L1- und Histologie-unabhängigen Ansprechraten von ca. 70 % gut wirkt, die mittlere Ansprechdauer noch nicht erreicht ist. Die Pneumonitisrate ist mit bis zu 8 % erstaunlich niedrig, allerdings bei 5 Patienten mit letalem Ausgang (n = 214), sodass weitere Daten zur Sicherheit dieses Konzepts benötigt werden.

Eine Alternative könnte eine Radiochemotherapie „flankiert“ von „neoadjuvanter“ und „adjuvanter“ Immuntherapie sein, wie in der Phase-II-Studie AFT-16 mit Atezolizumab untersucht. Das mediane PFS mit 24 Monaten (PD-L1 unabhängig) ist verglichen zu PACIFIC (16,9 Monate in der ITT-Population bzw. 23,9 Monate bei PD-L1-positiven Patienten) jedenfalls

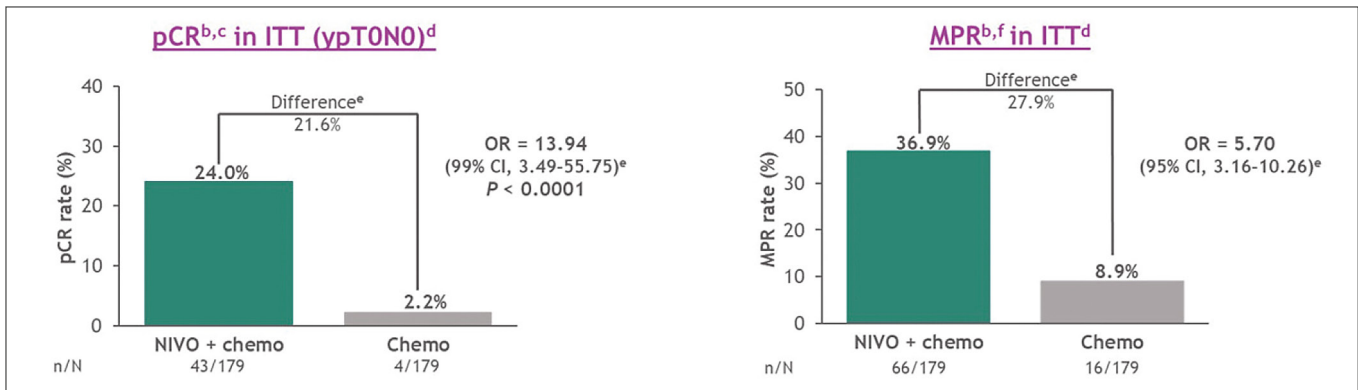


Abbildung 3: CM-816: Pathologische Response (nach [Förde PM et al. Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (IB-IIIa) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial]. In: Proceedings of the 112th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2021 April 10–15. AACR 2021; CT003))

interessant. Die Verträglichkeit scheint gut zu sein, es wurde nur 1 Fall einer drittgradigen Pneumonitis bei 64 untersuchten Patienten dokumentiert.

■ Immuntherapie im (neo-) adjuvanten Setting

Nachdem der Einsatz der Immuntherapie beim fortgeschrittenen NSCLC die Behandlungsalgorithmen in den letzten Jahren revolutioniert hat, wird der Fokus gegenwärtig auf den Einsatz dieser Therapieform auch in den früheren, potentiell kurablen Lungenkrebs-Stadien gerichtet. Obwohl beispielsweise im Stadium II (vereinfacht maximal T2b N1 bzw. T3 N0) eine operative Resektion in kurabler Intention als bevorzugte Therapieoption anzusehen ist, beträgt das 5-Jahres-Überleben in diesem Stadium lediglich 53–60 %. Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie erbringt lt. LACE-Metaanalyse [19] einen Überlebensvorteil von lediglich 5,4 % nach 5 Jahren, sodass eine Evaluierung des Einsatzes einer Immuntherapie in diesem Setting naheliegt.

Als vordergründige Problematik zeigt sich dabei die Definition des bevorzugten Studienendpunktes. In einem kurativen Setting sollte der Endpunkt des „Gesamtüberlebens“ (OS) grundsätzlich als Goldstandard angesehen werden. Die „Reifung“ derartiger OS-Daten dauert allerdings sehr lange. In den Adjuvantstudien ANITA oder CALGB 9633 beispielsweise vergingen zwischen Beginn der Rekrutierung und der Publikation der Ergebnisse 12 Jahre, in der JRB-10-Studie 11 Jahre.

Aus diesem Grund findet sich in adjuvanten Therapiestudien zunehmend das „krankheitsfreie Überleben“ (DFS) als primärer Endpunkt wieder, während das „Gesamtüberleben“ (OS) als sekundärer Endpunkt geführt wird. Inwieweit ein längeres DFS bei fehlenden OS-Daten den Einsatz adjuvanter Therapien rechtfertigt, bleibt abzuwarten.

Ähnlich verhält es sich im neoadjuvanten Setting, wo aus Gründen der Praktikabilität das pathologische Ansprechen zunehmend an Bedeutung gewinnt. Hier unterscheidet man eine „pathological complete remission“ (pCR) einerseits (ypT0 bzw. yN0) von einer „major pathological response“ (MPR), bei welcher noch max. 10 % der Tumorzellen im Operationspräparat vital sein dürfen. Die LCMC3-Studie [20] beispielsweise untersuchte den Einsatz von Atezolizumab neoadjuvant im Stadium IB bis IIIA (bzw. IIIB ohne T4) und konnte zeigen, dass bereits nach einer Gabe von

nur 2 Zyklen der Immuntherapie eine MPR bei 21 % und eine pCR bei 7 % der Patienten erreicht werden konnte.

Noch besser funktioniert die Kombination mit einer Chemotherapie wie in der CheckMate-816 [21], welche Nivolumab mit platinbasierter Doublette für jeweils 3 Zyklen präoperativ kombiniert. Es zeigte sich eine MPR von 36,9 % bei einer pCR (primärer Endpunkt) von 24,0 % (Abb. 3). Die Immun-Chemotherapiekombination führte zu keiner Verzögerung der operativen Prozedur, die Rate an thorakoskopischen Resektionen war höher als im Chemotherapie-Vergleichsarm, entsprechend niedriger die dokumentierte postoperative Schmerzsymptomatik bei kürzerer Krankenhausverweildauer. Auch wenn die Daten zum koprimären Endpunkt des „event free survivals“ (EFS) sowie zum Gesamtüberleben noch ausstehen, sind die bereits vorliegenden Ergebnisse definitiv als vielversprechend anzusehen. Als interessanter Biomarker wurde die zirkulierende Tumor-DNA (ct-DNA) untersucht. Bei allen Patienten mit einer pCR konnte eine „clearance“ dieser ct-DNA nachgewiesen werden, während die pCR-Rate bei fehlender ct-DNA-Clearance im Kombinationsarm 0 % betrug.

Als Beispiel für eine adjuvante Kombinations-Studie ist die IMpower-010 [22] anzusehen, welche Atezolizumab 1200 mg q3w für ein Jahr vs. „best supportive care“ nach 1–4 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie bei reseziertem NSCLC in den Stadien IB (≥ 4 cm) bis IIIA untersucht. Der primäre Endpunkt des (hierarchisch getesteten) DFS in der Gruppe der Patienten im Stadium II–IIIA mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % wurde mit einer HR von 0,66 erreicht (medianes DFS im Immuntherapiearm NR vs. 35,3 Monate im Chemotherapiearm). Nimmt man das Stadium IB mit dazu, wird das statistische Signifikanzniveau hingegen nicht mehr erreicht. Die PD-L1-Subgruppenanalyse zeigt, dass die positiven Daten in erster Linie durch die Gruppe der PD-L1-Hochexprimierer (PD-L1 ≥ 50 %) getriggert werden (HR 0,43), während PD-L1-negative Patienten mit einer HR von 0,97 nicht profitieren. Ergebnisse zur interessanten Subgruppe mit einer PD-L1-Expression von 1–49 % wurden bislang leider nicht berichtet.

Ein analoger Studienansatz wie in der IMpower-010 (adjuvante Chemotherapie gefolgt von Immuntherapie vs. Placebo) wird gegenwärtig beispielsweise in den Phase-III-Studien ANVIL (Nivolumab), KEYNOTE-091 (Pembrolizumab) oder BR31 (Durvalumab) untersucht.

Außerdem sind mehrere Phase-III-Studien, welche eine adjuvante Chemotherapie mit neoadjuvanter sowie adjuvanter Immuntherapie kombinieren, aktuell im Laufen, unter anderem die IMpower-030 (Atezolizumab), die KEYNOTE-671 (Pembrolizumab), CheckMate-77T (Nivolumab) oder AEGEAN (Durvalumab). Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse dieser Arbeiten zu einer Etablierung der Immuntherapie auch in den Frühstadien des NSCLC führen werden.

■ Fazit (Abb. 4)

Die Kombination einer platinhaltigen Chemotherapie mit einer immuntherapeutischen Checkpointinhibition kann unabhängig von der Höhe der gemessenen PD-L1-Expression eingesetzt werden und ist auch bei Patienten mit negativer PD-L1-Expression einer alleinigen Chemotherapie klar überlegen.

Bei einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ kann eine alleinige Checkpointinhibition als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung angewandt werden, den größten Benefit erfahren PD-L1-Höchstexprimierer (PD-L1 90–100 %).

Die ersten Ergebnisse zur Kombination von Checkpointinhibitoren gegen den CTLA-4- sowie PD-L1-Pathway nach kurzzeitiger Induktionschemotherapie sind insbesondere beim PD-L1-negativen Plattenepithelkarzinom vielversprechend.

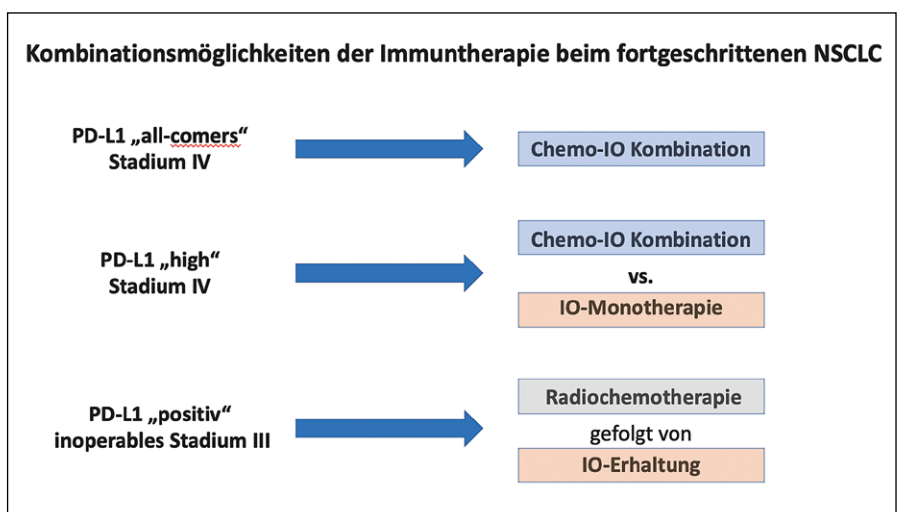


Abbildung 4: Übersicht über die Kombinationsmöglichkeiten beim fortgeschrittenen NSCLC

Die Evidenz für den Einsatz der Immuntherapie im (neo-) adjuvanten Setting beim operablen NSCLC wächst und wird die Behandlungsalgorithmen des NSCLC künftig verändern. Inwieweit bereits positive Endpunkte des „pathologischen Ansprechens“ oder „disease free survivals“ den Einsatz der Immuntherapie in den Frühstadien ohne Nachweis eines OS-Benefits rechtfertigen, bleibt abzuwarten bzw. im Einzelfall zu diskutieren.

■ Interessenkonflikt

Vortrags- und Beraterhonorare sowie Teilnahme an klinischen Studien von diversen auf dem Gebiet der Thoraxonkologie tätigen Pharmaunternehmen.

Literatur:

- Borghaei H et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627–39.
- Brahmer J et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–35.
- Herbst RS et al. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-010 study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1580–90.
- Rittmeyer A et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255–65.
- Brahmer J et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) ≥ 50 . *Ann Oncol* 2020; 31 (suppl 4): S1142–S1215.
- Herbst RS et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383: 1328–39.
- Rodríguez-Albreu D et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *J Clin Oncol* 2020; 38 (suppl): 9503.
- Sezer A et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 592–604.
- Gadgeel S et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1505–17.
- West H et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 924–37.
- Socinski MA et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378: 2288–301.
- Paz-Ares L et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: Protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *JTO* 2020; 15: P1657–69.
- Hellmann MD et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2020–31.
- Paz-Ares L et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 198–211.
- Socinski MA et al. MET Exon-14 skipping mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An overview of biology, clinical outcomes, and testing considerations. *JCO Precis Oncol* 2021; 5: P0.20.00516.
- Auperin A et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181–90.
- Favre-Finn C et al. Four-year survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC – an update from the PACIFIC trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16: 860–7.
- Jabbour SK et al. Phase 3 study of pembrolizumab with concurrent chemoradiotherapy followed by pembrolizumab with or without olaparib versus concurrent chemoradiotherapy followed by durvalumab in unresectable, locally advanced, stage III non-small cell lung cancer: KEYLYNK-012. *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl): TPS8580.
- Pignon J et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552–9.
- Kwiatkowski DJ et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). *J Clin Oncol* 2019; 37 (suppl): 8503.
- Spicer J et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl): 8503.
- Wakelee HA et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl): 8500.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)