

Braucht eine erfolgreiche onkologische Intervention immer eine therapeutische Immunreaktion?

Die Immuntherapie bleibt auch 2018 ein großer Treiber der Innovation in der Onkologie. Zum Beispiel ist beim Lungenkarzinom die therapeutische Landkarte in den letzten Jahren durch die Checkpoint-Inhibition komplett verändert worden, die durch die Kombination einer Chemotherapie mit der Checkpoint-Blockade ein erweitertes Einsatzgebiet gefunden hat. Folgerichtig wird daher das Immunsystem als integrative Komponente der therapeutischen Wirkung onkologischer Therapien im Allgemeinen verstanden. Damit werden immunologische Interaktionen interessant, die bis jetzt nicht im immunonkologischen Fokus standen, wie zum Beispiel die „targeted therapies“.

Das Immunsystem: umfassende Interaktion

Aus meiner Sicht war der ASCO-Kongress 2018 von grundlegender Bedeutung, da sich der Blick auf das Immunsystem und das daraus abgeleitete therapeutische Potenzial für die Krebsbehandlung deutlich erweitert hat. Waren die letzten Jahre von einem gewissen Staunen über die Erfolge vor allem der Checkpoint-Inhibition geprägt, wendet sich nun das Interesse auch den immunologischen Effekten sogenannter Standardverfahren wie Strahlentherapie und Chemotherapie zu. Außerdem entwickelt sich ein Verständnis, onkologische Therapien im Gesamtkontext des Immunsystems zu sehen. Hierbei spielt unter anderem das Biom des Menschen eine immer wichtigere Rolle. Diese spannende erkenntnistheoretische Entwicklung der Immuntherapie in der Onkologie zeigte sich vor allem in dem sehr guten Educational Track „Immunotherapy“. Ich möchte exemplarisch hier einige besonders instruktive Beiträge hervorheben:

Alex Eggermond zeigte in seiner Präsentation,¹ dass Patienten mit metastasiertem Melanom und laufender MEK/BRAF-Inhibitortherapie besser ansprachen, wenn eine Analyse einen aktivierten Immunphänotyp im Tumor nachweisen konnte. Diese Beobachtung legt den Schluss nahe, dass es zusätzlich zur Signalblockade in den Melanomzellen auch

„Waren die letzten Jahre von einem gewissen Staunen über die Erfolge vor allem der Checkpoint-Inhibition geprägt, wendet sich nun das Interesse auch den immunologischen Effekten sogenannter Standardverfahren wie Strahlentherapie und Chemotherapie zu. Außerdem entwickelt sich ein Verständnis, onkologische Therapien im Gesamtkontext des Immunsystems zu sehen.“

U. Petrausch,
Zürich



eine therapeutische Immunreaktion geben muss, um ein optimales therapeutisches Ergebnis zu erreichen. Im Anschluss zeigte Jennifer Wargo interessante Daten,² die vermuten lassen, dass ein möglichst diverses Biom des Gastrointestinaltraktes positiv mit dem Ansprechen auf eine PD-1-Blockade beim Melanom assoziiert ist. Generell scheint ein gutes Therapieansprechen mit einem aktivierten Immunphänotyp einherzugehen. Beide Vorträge veranschaulichten aber auch, dass es noch keine Übereinkunft gibt, wie ein aktivierter Immunphänotyp definiert ist und wie dieser gemessen werden soll.

Marka Crittenden zeigte im Rahmen dieser Sitzung³ das Wechselspiel von Immunantwort und Strahlentherapie auf. Sie wies dabei sehr deutlich auf zwei unterschiedliche Konzepte hin:

1. den „Abscopal“-Effekt: also eine immunologisch vermittelte Reaktion gegen Tumoren außerhalb des Strahlenfeldes und
2. die Immunmodulation durch die Strahlentherapie innerhalb des Strahlenfeldes: Gerade die Immunmodulation durch Strahlentherapie kann sehr viele therapeutische Implikationen haben, die noch nicht gut verstanden sind. Grundsätzlich konnte sie mithilfe tierexperimenteller Daten veranschaulichen, dass eine erfolgreiche Strahlentherapie nur in Anwesenheit eines funktionierenden Immunsystems möglich ist.

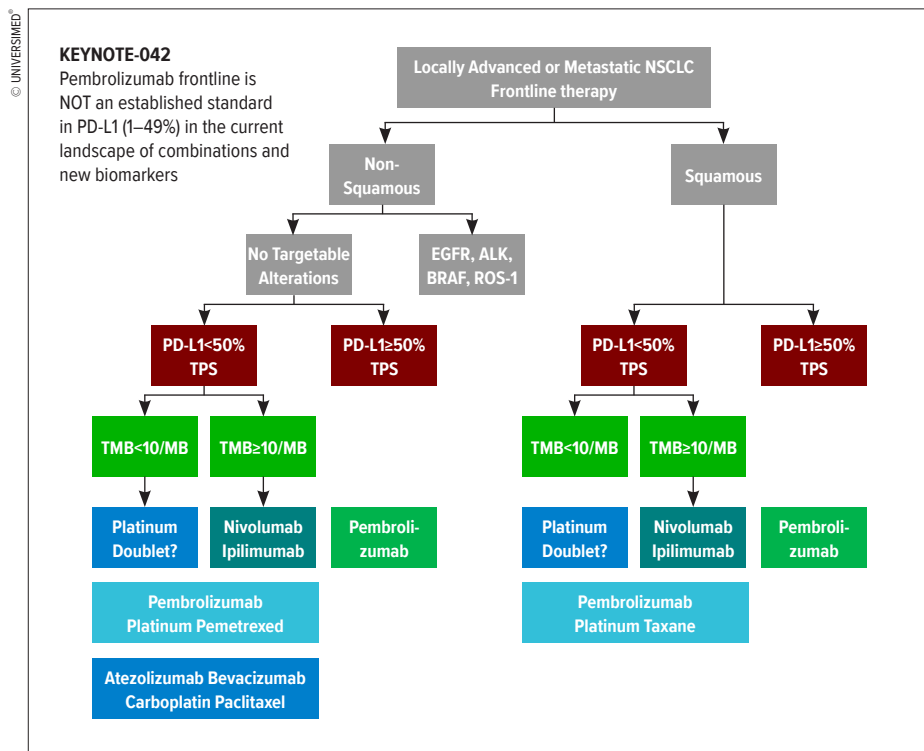


Abb. 1: Von Prof. Solange Peters aus Lausanne vorgeschlagener Therapiealgorithmus zur Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms in der ersten Therapielinie. Sie zeigte dieses Bild in der Session „Immunotherapy in lung cancer: when, how long, and what to do about ‘-itis’“

In einer anderen Sitzung wurde von Timothy Chan der Zusammenhang zwischen der Mutationslast (sog. „mutational burden“) und der Immunantwort veranschaulicht.⁴ Es verfestigt sich immer mehr der Zusammenhang zwischen einer hohen Mutationslast und einem verbesserten Ansprechen auf eine Checkpoint-Blockade. Dieses Phänomen kann bei verschiedenen Tumorarten beobachtet werden. Auch bei der Mutationslast stellt sich aber die Frage nach der optimalen Messmethode und den Cut-off-Werten, die eine hohe Mutationslast belegen. Prof. Chan bewertete eine Mutationslast von mehr als 10 Mutationen pro Megabasenpaar als hohe Mutationslast. In den USA gibt es nun drei durch die FDA zugelassene Tests. Von Wichtigkeit sei bei diesen Tests, dass wenigstens 300–400 Gene analysiert werden, um ein repräsentatives Ergebnis für das gesamte Genom zu erhalten.

Die klinische Relevanz dieser Testung wurde beispielhaft für das Lungenkarzinom anhand der Checkmate-227-Studie belegt: Patienten mit einer PD-L1-Expression von <1% im Tumorgewebe wurden

mit Nivolumab, Nivolumab und Chemotherapie oder Nivolumab und Ipilimumab randomisiert behandelt. Bei Patienten mit mehr als 10 Mutationen pro Megabase konnte die beste 1-Jahres-PFS-Rate von 45% für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab beobachtet werden.⁵

Unter anderem basierend auf dieser Studie präsentierte Prof. Peters einen potenziellen Therapiealgorithmus, der deutlich zeigt, dass die Immuntherapie beim Bronchialkarzinom in der ersten Linie kaum einen Stein auf dem anderen gelassen hat (Abb. 1).

Neue immunologische Therapiekonzepte

Am ASCO 2018 wurden auch neuere Moleküle gezeigt, die nun ihre erste klinische Testung absolviert haben. Prinzipiell bestätigt sich das vom ASCO 2017 vorbekannte Entwicklungskonzept einer „PD-1/PD-L1-Blockade plus X“.⁶ So wurden die meisten neu vorgestellten Moleküle in einer Immun-Immun-Kombinationstherapie getestet. Als Innovation ist zu werten, dass

nun die Klasse der agonistischen Antikörper stärker in den Fokus rückt. Prinzipiell handelt es sich um eine potenziell riskante Therapiestrategie, da eine unkontrollierte T-Zell-Aktivierung befürchtet werden kann.⁷ Die nun benutzten Antikörper zeigen aber in den klinischen Studien in Kombination mit der PD-1-Blockade eher wenig Nebenwirkungen. So wurden agonistische Antikörper gegen ICOS⁸ und CD27⁹ in Phase-I/II-Studien getestet. Das Sicherheitsprofil und die klinische Aktivität legen eine Weiterentwicklung nahe.

Erfreulicherweise verlässt aber die onkologische Immuntherapie die Fokussierung auf die Checkpoint-Blockade und wird nun erweitert durch die innovative Modulation von Zytokinen. Ein IL-2-beta-Untereinheit-spezifischer (NKTR-214) Antikörper kann CD8- und NKT-Zellen stimulieren und zeigte in Kombination mit der PD-1-Blockade eine gute Verträglichkeit und erste klinische Aktivität.¹⁰ Ein interessanter Fusionsantikörper wurde entwickelt, um das immunsupprimierende Zytokin TGF- β abzufangen (TGF- β „trap“). Der Antikörper bindet an PD-L1, um diese anti-TGF- β -Wirkung im Tumor zu verorten. Dieses Fusionskonstrukt wurde in HPV-positiven Tumoren eingesetzt.¹¹

Bei aller Euphorie bleibt aber auch zu erwähnen, dass die IDO-Inhibitoren auf dem diesjährigen ASCO nur noch eine untergeordnete Rolle spielen, da erste Versuche beim Melanom nicht den gewünschten Erfolg gezeigt haben.¹² In einer Phase-III-Studie zeigte die Kombination mit einer PD-1-Blockade keinen Vorteil gegenüber alleiniger PD-1-Blockade. Dies hat zu einer gewissen Verunsicherung geführt, da Synergien oder additive Effekte immunologischer Therapien wohl nicht immer klar vorhersagbar zu sein scheinen. Trotzdem müssen weitere Ergebnisse von IDO-Inhibitoren abgewartet werden, bevor dieses Therapiekonzept als abschließend gescheitert bezeichnet werden darf.

FAZIT

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Immuntherapie sich fest etabliert hat. Die Checkpoint-Blockade ist Bestandteil einer sequenziellen Therapie bei vielen Krebsentitäten geworden. Neue Moleküle und Therapiestrategien haben ihre Phase I/II überstanden. Nun wird die große Herausforderung sein, die neuen und alten therapeutischen Optionen sinnvoll zu kombinieren und zu sequenzieren. Hierfür ist es von großer Wichtigkeit, dass die zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen aller onkologischen Therapien gut verstanden und im Zusammenhang mit externen Einflussfaktoren – z.B. dem Biom – eingeordnet werden. Dies sind Herausforderungen, die meiner Meinung nach die bis jetzt bekannten Analysemethoden an den Rand ihrer Möglichkeiten bringen, da komplexe Komposit-Parameter erstellt werden müssen, um eine immunologische Prädiktion des Therapieerfolges zu erlauben.

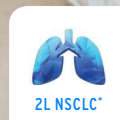
Autor:
 PD Dr. **Ulf Petrusch**
 Onkozentrum Zürich
 E-Mail: ulf.petrusch@ozh.ch



Literatur:

1 Eggermont AM: Rational combinations with an immuno-oncology backbone. Immunotherapy combinations: are two of more better than one? ASCO 2018, Educational Session **2** Wargo J: Novel checkpoint/targeted therapy combinations. ASCO 2018, Educational Session **3** Crittenden M: Combining immunotherapy with radiation. ASCO 2018, Educational Session **4** Chan T: Immunotherapy biomarkers: beyond PD-L1 immunotherapy biomarkers: tumor mutational burden. ASCO 2018, Educational Session **5** Borghaei H et al.: Nivolumab (nivo) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: results from CheckMate 227. ASCO 2018, Abstract #9001 **6** Petrusch U: Konsolidierungsphase in der Immuntherapie als Monotherapie. Leading Opinions Hämatologie & Onkologie 5/2018, 42-43 **7** Suntharalingam G et al.: Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. N Engl J Med 2006; 355(10): 1018-28. Epub 2006 Aug 14 **8** Yap TA et al.: ICONIC: biologic and clinical activity of first in class ICOS agonist antibody JTX-2011 +/- nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced cancers. ASCO 2018, Abstract #3000 **9** Sanborn RE et al.: Anti-CD27 agonist antibody varilumab (varli) with nivolumab (nivo) for colorectal (CRC) and ovarian (OVA) cancer: phase (Ph) 1/2 clinical trial results. ASCO 2018, Abstract #3001 **10** Diab A et al.: NKTR-214 (CD122-biased agonist) plus nivolumab in patients with advanced solid tumors: preliminary phase 1/2 results of PIVOT. ASCO 2018, Abstract #3006 **11** Strauss J et al.: Safety and activity of M7824, a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- β , in patients with HPV associated cancers. ASCO 2018, Abstract #3007 **12** Lowe D: IDO inhibitors hit a wall. <http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2018/04/09/ido-inhibitors-hit-a-wall>

JATROS Hämatologie & Onkologie 5/2018



DIE ERSTE
 ANTI-PD-L1
 KREBSIMMUN-
 THERAPIE BEIM
 2L NSCLC*

ICH WILL AUCH MIT KREBS AN EINE ZUKUNFT GLAUBEN KÖNNEN.

Mehr als vielseitig:
 TECENTRIQ® verlängert das Gesamtüberleben unabhängig vom PD-L1-Status.¹

Das Immunsystem kann mehr.
TECENTRIQ®
 atezolizumab

Fachkurzinformation siehe Seite 88

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, www.roche.at.

* TECENTRIQ® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit TECENTRIQ® bereits eine zielgerichtete Therapie erhalten haben.²
¹ Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al: OAK Study Group. 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;389:255-265.
² TECENTRIQ® Fachinformation, Roche.

AT/TCN/0218/0010(1)