

NSCLC

Immunanalyse hilft bei der Therapiestratifizierung

Das Ansprechen der Tumorzellen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) auf Pembrolizumab lässt sich über die histologische Quantifizierung eines Zelltodparameters abschätzen. Dies hat eine Untersuchung des internationalen Forscherteams um E. B. Garon nun gezeigt.

N Engl J Med 2015; 372: 2018–2028

Auf aktivierten T-Zellen kann der für den programmierten Zelltod verantwortliche Rezeptor (programmed cell death; PD-1) nachgewiesen werden. Die Bindung des zellulären Liganden (PD-L1) an diesen Rezeptor inhibiert den zytotoxischen Effekt der T-Zellen. Die Tumorzellen sind in der Lage diesen Mechanismus zu deaktivieren. Die Expression des entsprechenden Liganden im Tumorgewebe gewinnt in diesem Zusammenhang an Relevanz.

Anhand seiner Aktivität lässt sich die Bereitschaft des Tumors für den programmierten Zelltod quantifizieren. Somit steht ein möglicher Prognoseparameter für das Ansprechen auf den Antikörper Pembrolizumab zur Verfügung. Dieser monoklonale IgG4-Antikörper verdrängt

den Liganden an PD-1 und kann so den blockierten zytotoxischen Effekt der T-Zellen reaktivieren. Dieser Ansatz zur Therapiestratifizierung bedurfte einer empirischen Überprüfung.

Prospektives Studiendesign

Bei den 495 Patienten der prospektiven Studie kam wegen eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms Pembrolizumab in 3 Dosisregime (2 bzw. 10 mg/kg alle 3 Wochen und 10mg/kg alle 2 Wochen) zum Einsatz. Einschlusskriterium war ein gesichertes NSCLC entsprechend höchstens Stadium 1 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status). Die Autoren verfolgten den klinischen Verlauf, die Ne-

benwirkungen und die dosisabhängige progressionsfreie Zeit für maximal 26 Monate. Zusätzlich analysierten sie vor Beginn der Therapie die Aktivität des Liganden PD-L1 und damit die potenzielle Vulnerabilität der Tumorzellen. Als signifikanten Cut-Off-Wert für ein erwartetes zytotoxisches Ansprechen setzten die Forscher eine PD-L1-Aktivität von über 50% an. Den Cut-Off-Wert hatten die Forscher in einer vorangegangenen Analyse bei 129 Patienten ermittelt.

Höhere Ansprechrate bei Exrauchern

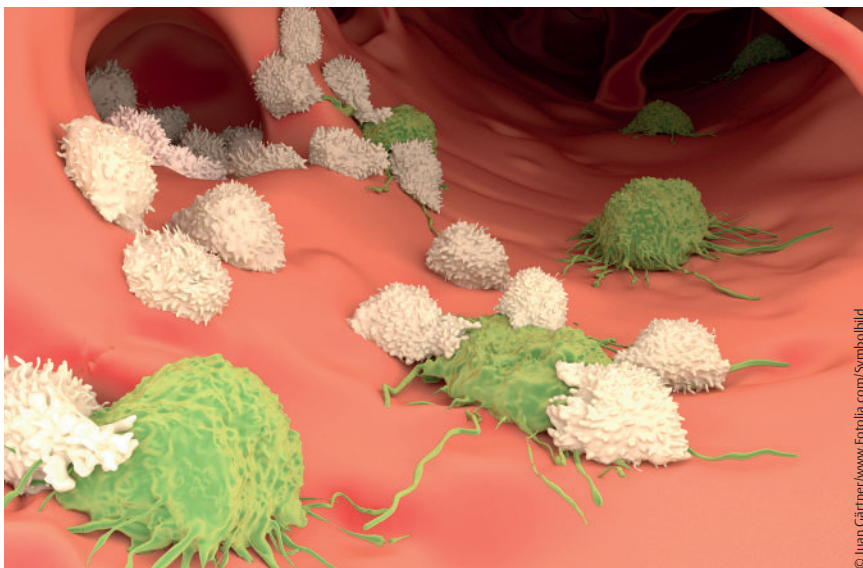
Die globale Ansprechrate der Antikörpertherapie betrug 19%. Auffallend war, dass Exraucher zu 23%, Nichtraucher dagegen nur zu 10% reagierten. Die Dosis hatte keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf, die Progressionsraten und die Nebenwirkungsproblematik.

Bei 23% der Probanden lag der LPD-1-Wert über 50%. Bei 38% variierte er im Bereich 1–49%. Einen kaum messbaren Wert (<1%) wiesen 39% auf. Das progressionsfreie Überleben nach einem Jahr war stark abhängig von der PD-L1-Aktivität: Bei einer Aktivität >50% betrug die progressionsfreie Überlebensrate 11%. Dagegen hatten nur 1% der Patienten mit einer Aktivität von 1–49% und 3% der Patienten mit Aktivitätswerten <1% progressionsfrei nach einem Jahr überlebt. Bei den Nebenwirkungen standen unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Juckreiz und Inappetenz im Vordergrund.

Fazit

Beim NSCLC erweist sich die Aktivität des Liganden PD-L1 als suffizienter Stratifizierungsparameter für den erfolgreichen Einsatz von Pembrolizumab. Durch diese immun-histochemische Methode lässt sich die Vulnerabilität der Tumorzellen und damit die Sensibilität für den Antikörper Pembrolizumab bestimmen. Die Autoren empfehlen, diesen histologischen Parameter als Instrument der Therapiestratifizierung zu etablieren.

Dr. Horst Gross, Berlin



© Juan Gärtner/www.fotolia.com/Symbolbild

Pembrolizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, hat antitumorale und immunmodulierende Eigenschaften. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat dem Anti-PD-1-Antikörper den Status einer Breakthrough Therapy erteilt. In Deutschland ist Pembrolizumab noch nicht zugelassen.