

# Update zur Immuntherapie beim NSCLC

T. Notz, N. Reinmuth, T. Duell

Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, 82131 Gauting

Trotz therapeutischer Fortschritte ist das Lungenkarzinom bei beiden Geschlechtern weiterhin die Krebserkrankung mit der höchsten Mortalität. Die deutliche Mehrzahl (> 80 %) aller Lungenkarzinome stellen nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) dar, bei denen squamöse von nicht-squamösen Unterformen unterschieden werden. Die Prognose insbesondere der NSCLC-Tumoren hat sich durch neue innovative Therapiemethoden sehr positiv entwickelt. Neben anderen Entwicklungen hat die Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) das mediane Überleben von Patienten in den letzten Jahren verbessert. Bei metastasierten NSCLC, die keine behandelbaren Treibermutationen aufweisen, ist in der Erstlinie heute die Therapie mit ICI ± platinhaltiger Chemotherapie der Behandlungsstandard [1]. Dabei kommen Antikörper gegen das *Programmed cell death protein 1* (PD-1) und dessen Liganden (PD-L1) sowie gegen CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4*) zum Einsatz. Aber auch in den Stadien I–III sind ICI zugelassen und haben den Behandlungsstandard verändert.

## Metastasiertes NSCLC

Mit der Integration von anti-PD-1- oder anti-PD-L1-gerichteten ICI hat sich die Standardtherapie im Stadium IV grundlegend verändert. Da ein Teil der Patienten in eine länger andauernde Krankheitskontrolle gebracht werden kann, werden aktuell Fragen wie Therapieziel, erforderliche Dauer der Immuntherapie oder Möglichkeiten der Reexposition nach Progress diskutiert. Aktuell kann als Erstlinientherapie – abhängig insbesondere vom histologischen Subtyp, Performancestatus, Komorbiditäten und der Höhe der PD-L1-Expression – zwischen einer Monotherapie mit einem ICI, einer Kombinationschemotherapie, einer Kombinationschemotherapie mit einem ICI, einer Kombinationschemotherapie mit einem ICI und einem anti-VEGF Antikörper oder einer Kombinationschemotherapie mit zwei ICI ausgewählt werden (► Abb. 1) [2–4]. Bei einer Bewertung und Gegenüberstellung von Studien muss aufgrund der teilweise sehr langen Erkrankungskontrolle bei manchen Patienten die Dauer der Nachbeobachtungszeit bei der Interpreta-

tion der Studien berücksichtigt werden.

## Erstlinientherapie als Monotherapie

Bei einer Überexpression von PD-L1 auf den Tumorzellen (TPS  $\geq 50$  %) kommen in der Erstlinie unabhängig vom histologischen Subtyp drei ICI als Monotherapie infrage: Pembrolizumab (vor allem basierend auf Daten der KEYNOTE-024-Studie), Cemiplimab (EMPOWER-01) und Atezolizumab (IMPOWER-110).

In der **KEYNOTE-024-Studie** aus dem Jahr 2016 wurde die Monotherapie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab mit dem bisherigen Therapiestandard einer platinbasierten Chemotherapie verglichen. Die Therapie mit Pembrolizumab im Interventionsarm war mit einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (10,3 vs. 6,0 Monate, HR 0,5; 95%-KI: 0,37–0,68), einer höheren Ansprechrate und einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben (26,3 vs. 14,2 Monate, HR 0,65; 95%-KI: 0,50–0,86;) assoziiert [5].

In der **KEYNOTE-042-Studie** aus dem Jahr 2019 wurden 1.274 Patienten unabhängig vom PD-L1-Status eingeschlossen und in einem analogen Design mit Pembrolizumab vs. platinbasierter Chemotherapie behandelt. Hier zeigte im Interventionsarm die Gruppe mit TPS  $\geq 50$  % ebenfalls eine Überlegenheit im Gesamtüberleben (20 vs. 12,2 Monate; HR 0,69), während in der Gruppe mit einem TPS zwischen 1 % und 49 % dieser Effekt nicht so deutlich zu sehen war (13,4 vs. 12,1 Monate; HR 0,92).

Die **IMPOWER-110-Studie** untersuchte bei therapienaiven Patienten mit einem PD-L1-Status  $\geq 1$  % den Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab vs. einer platinbasierten Chemotherapie. Analog zu KEYNOTE-042 zeigte sich das Gesamtüberleben nur in der Untergruppe mit hoher PD-L1-Expression bei einer Erstlinientherapie mit Atezolizumab gegenüber der platinhaltigen Chemotherapie signifikant verbessert. In der Gesamtgruppe konnte kein signifikanter Überlebensvorteil festgestellt werden. IMPOWER-110 untersuchte neben dem TPS auch die