

LUNGENKREBS: HOFFNUNGSTRÄGER IMMUNTHERAPIE

Martin Reck

Onkologischer Schwerpunkt

LungenClinic Grosshansdorf

Airway Research Center North (ARCN)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)



WARUM ÜBERHAUPT LUNGENKARZINOM?

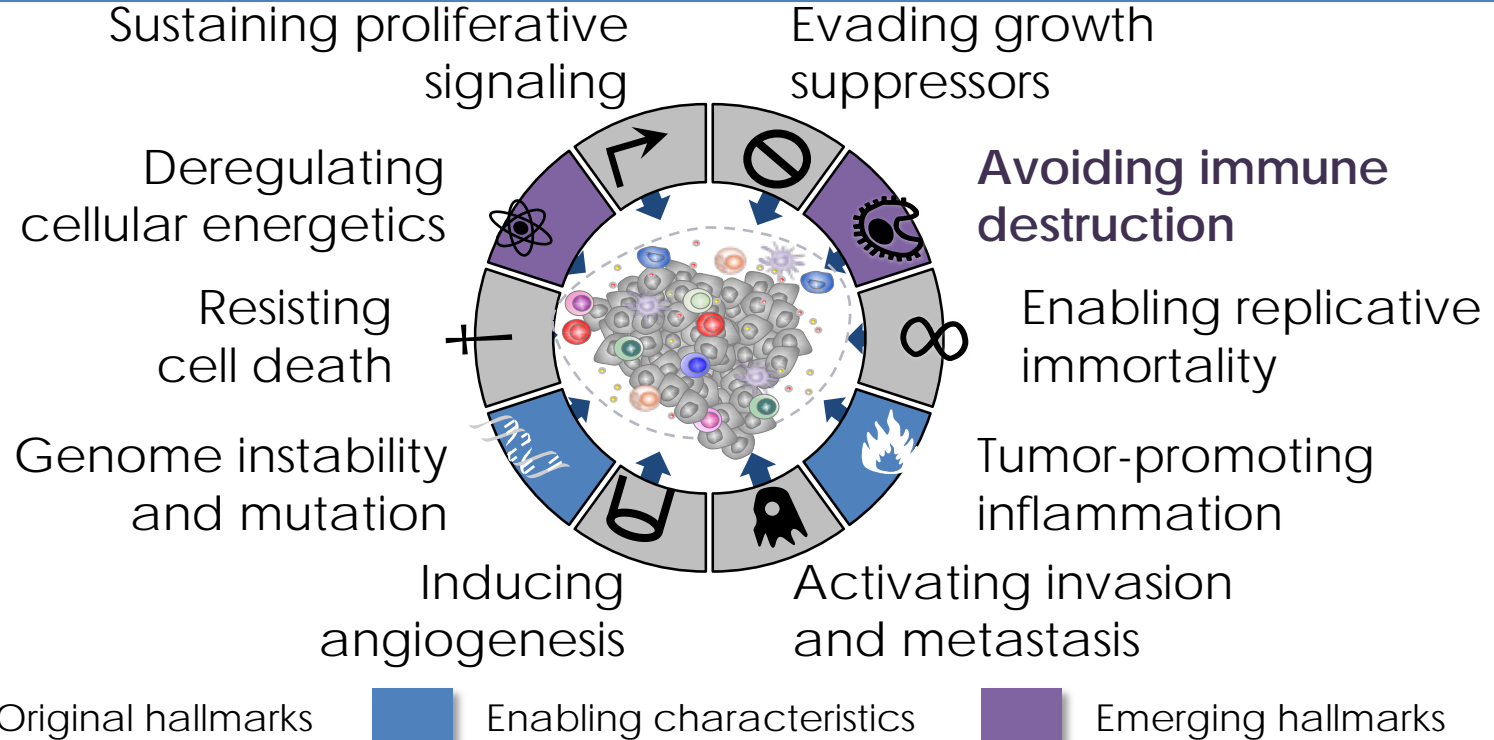
- Lungenkrebs ist häufig (> 48.000/Jahr in Deutschland)
- Die meisten Patienten werden im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium diagnostiziert.
- Die Prognose ist schlecht (5-Jahres Überlebensrate < 15%)
 - Häufigste Ursache für Tod durch Krebserkrankung in Deutschland
- Selten durften wir bei einer Krebserkrankung eine derart faszinierende Entwicklung in der Behandlung erleben!

WAS WISSEN WIR?

- 15-20% der Patienten haben „Treiber-Mutationen“
- Wirksamkeit und Verträglichkeit der Chemotherapie wurde verbessert
- Wir sind auf der Suche nach einem neuen „Konzept“

“ABWEHR DER IMMUNREAKTION” PRINZIP DES TUMORWACHSTUMS

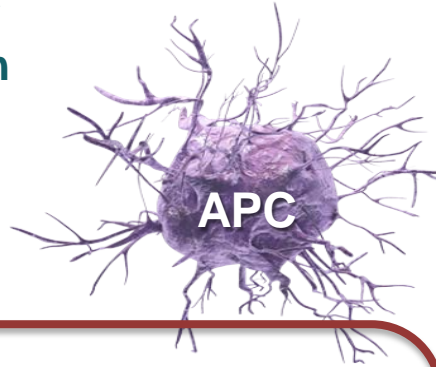
Understanding the hallmarks of cancer: The next generation



WIE WEHRT SICH DER TUMOR?

1 Inhibition der Tumorantigen Präsentation

(z.B. Herab-Regulierung von MHC I)



2

Sekretion von immunsuppressiven Faktoren

(z.B. TGF- β)



3

Inhibition des Angriffs durch Immunzellen

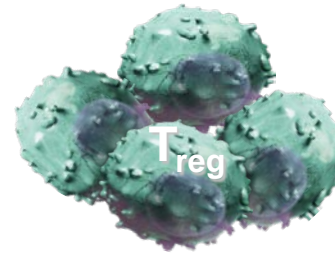
(z.B. Unterbrechung von T-Zell-Checkpoint-Signalwegen)



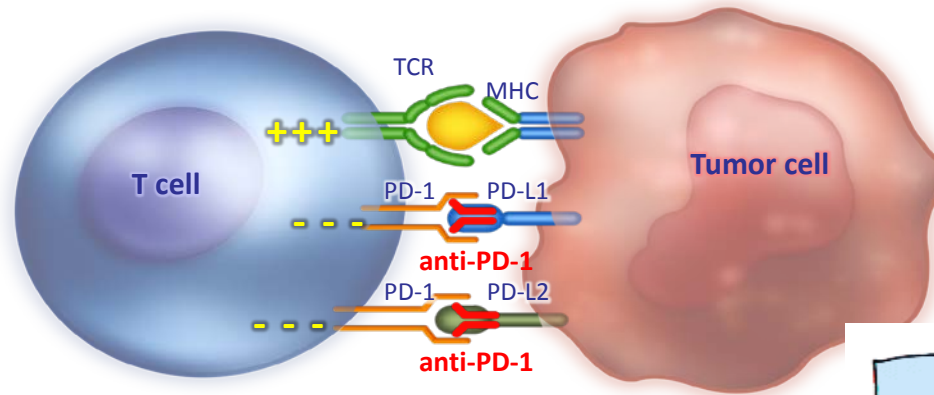
4

Rekrutierung von immunsuppressiven Zellarten

(z.B. regulatorische T-Zellen)



Wirkmechanismus (Die Tarnkappe)



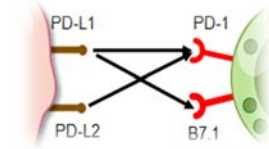
PD-1 Blockade



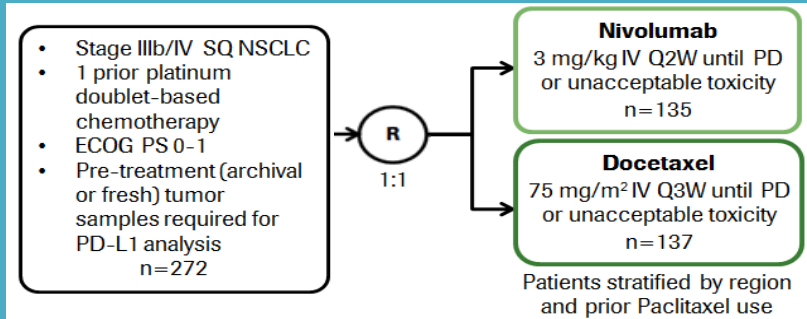
WAS WISSEN WIR?

1. Patienten nach vorheriger Chemotherapie

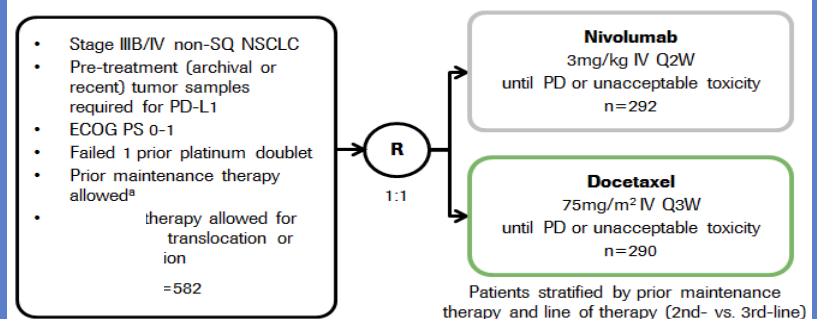
VIER POSITIVE RANDOMISIERTE PHASE III STUDIEN!



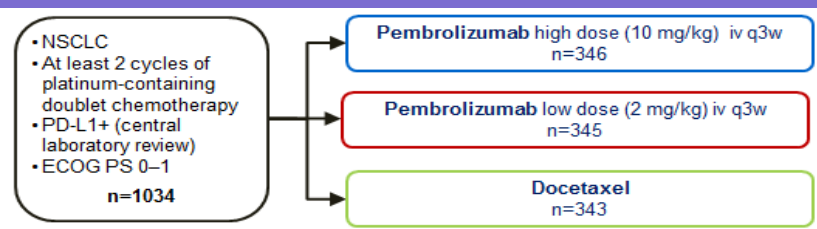
Nivolumab – CheckMate 017 (PIII)¹ 2nd Line, squamous, PD-L1 All-Comer



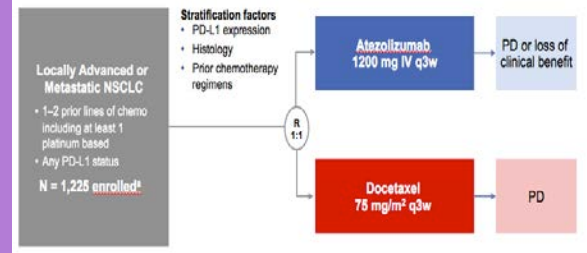
Nivolumab – CheckMate 057 (PIII)² 2nd Line, non-squamous, PD-L1 All-Comer



Pembrolizumab - Keynote 010 (PII/III)³ 2nd+ Line, PD-L1 TPS ≥1%



Atezolizumab – OAK (PIII)⁴ 2nd+ Line, PD-L1 All-Comer



ERGEBNISSE BEI VORBEHANDELTEN PATIENTEN

- Signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich mit Chemotherapie
- Erhebliche Verbesserung der Verträglichkeit
- Verbesserung der Symptomenkontrolle/Lebensqualität

WELCHE MEDIKAMENTE GIBT ES?

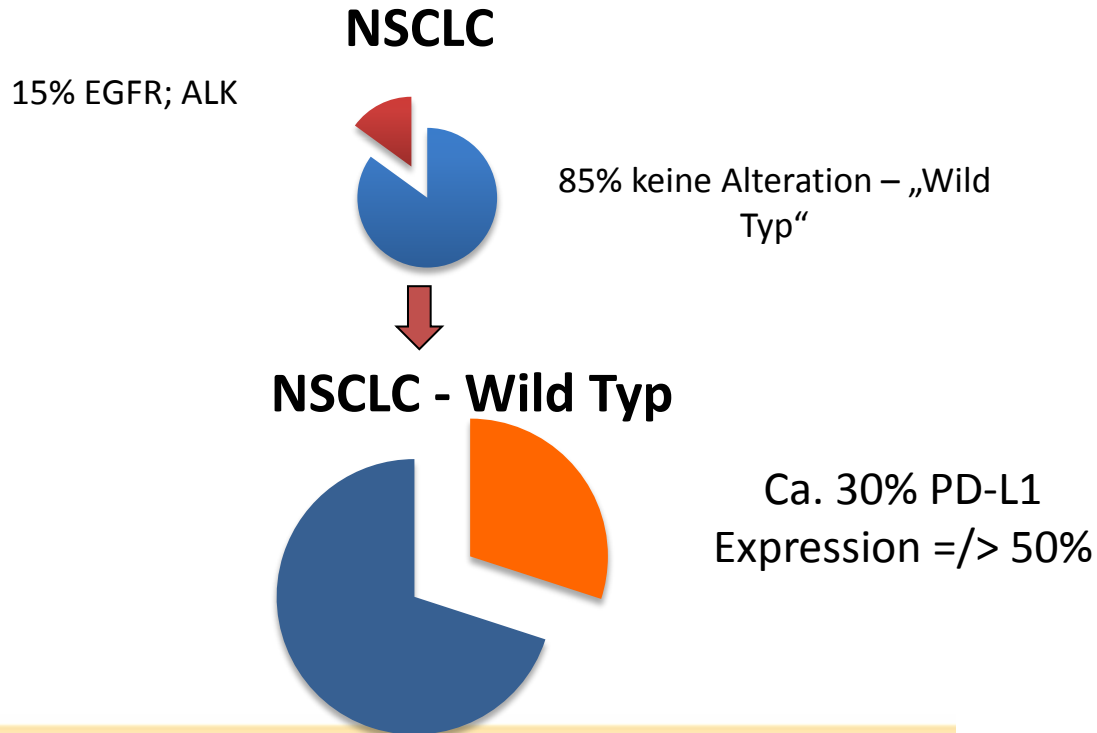
- Nivolumab (OPDIVO): Injektion alle 2 Wochen
- Pembrolizumab (KEYTRUDA) (PDL-1 + Tumoren): Injektion alle 3 Wochen

- Keine festgelegte Therapiedauer
- Keine Begleittherapie
- Röntgen-/CT Untersuchungen alle 2-3 Monate
- Nicht bei aktiven „Autoimmunerkrankungen“

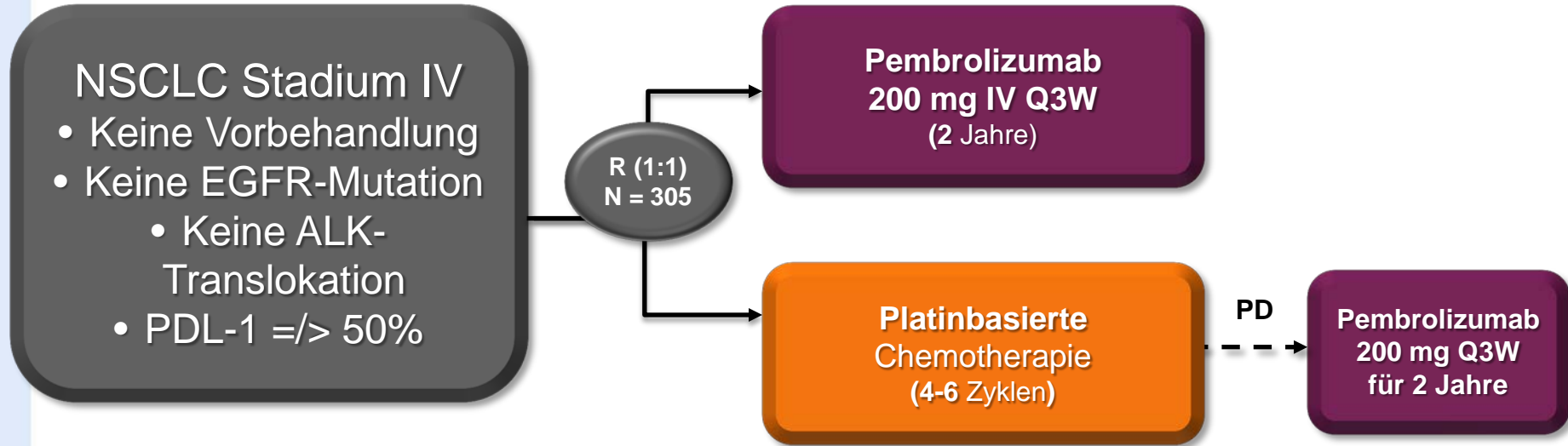
WAS WISSEN WIR?

1. Patienten nach vorheriger Chemotherapie
2. Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinientherapie)

EIN BIOMARKER WIRD WICHTIG! PD-L1 EXPRESSION AUF TUMORZELLEN



KEYNOTE 24 STUDIE DESIGN



Endpunkte

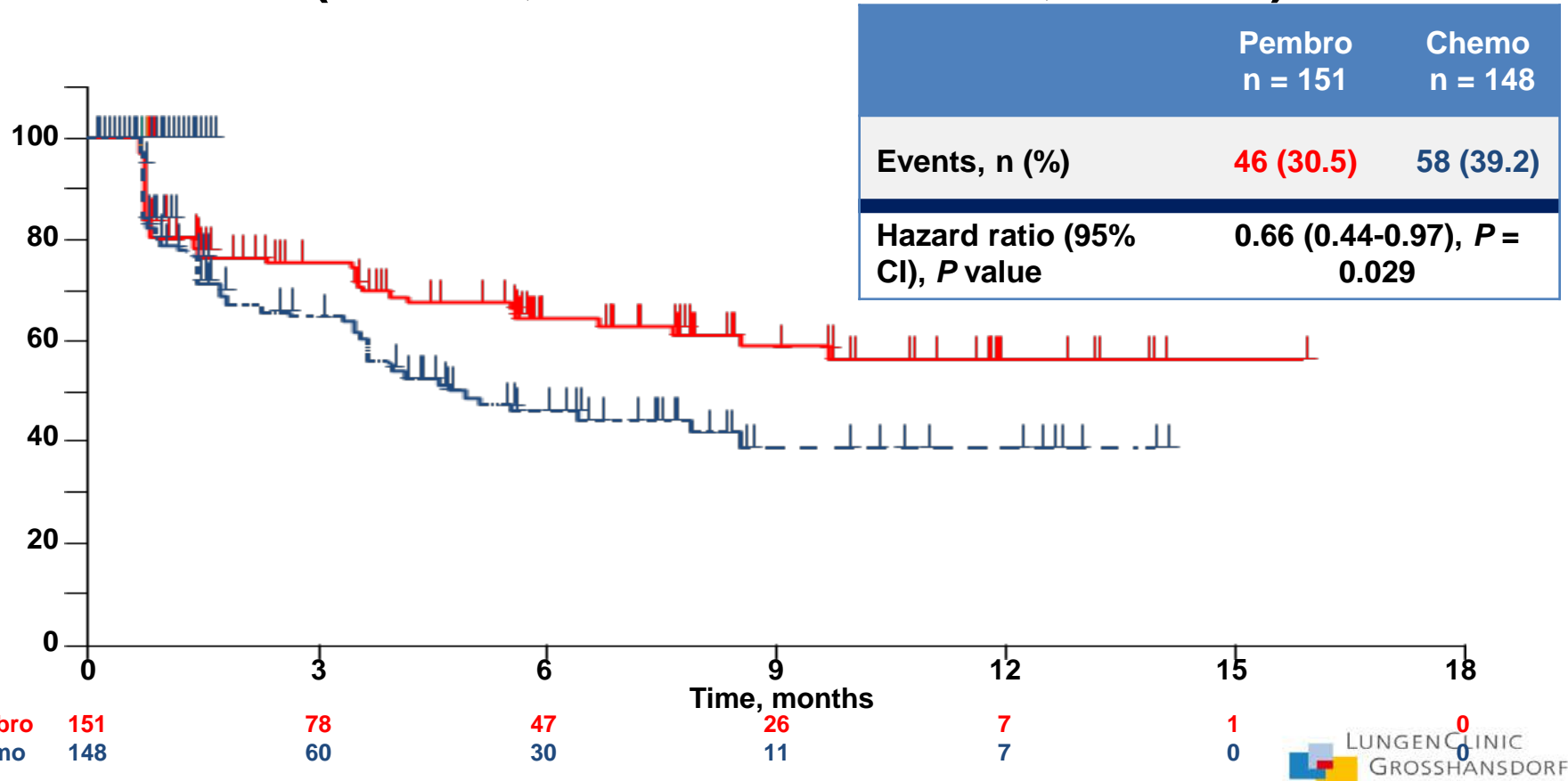
Primärer Endpunkt: PFS (RECIST v1.1, zentrales Review)

Sekundäre Endpunkte: Überlebenszeit, Ansprechen, Verträglichkeit

ERGEBNISSE KEYNOTE-24 STUDIE

- Bessere Ansprechrate (45% vs 28%)
- Längere Tumorstabilisierung (PFS: 10,3 vs 6.0 Monate, HR 0.5)
- Längere Überlebenszeit (HR 0.6)
- Bessere Verträglichkeit (Rate schwere (Grad 3/4) NW: 26% vs 51%)
- Bessere Lebensqualität...

Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (Husten, Thoraxschmerzen, Luftnot)

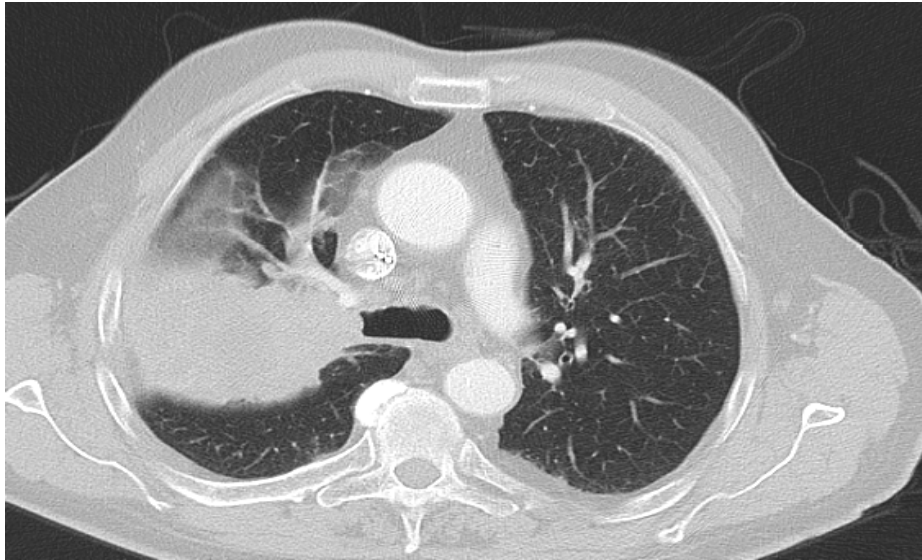


WAS BEDEUTET DAS FÜR DIE PRAXIS?

EINE GESCHICHTE AUS DEM LEBEN

- Herr S, 75 Jahre, Raucher
- Seit 3-4 Wochen Husten mit blutigen Auswurf
- Einweisung LungenClinic
- Endoskopie: Tumor re. Oberlappenbronchus
- Histologie: Plattenepithelkarzinom
- Staging: Lungenmetastasen

CT - SCAN



Und nun?

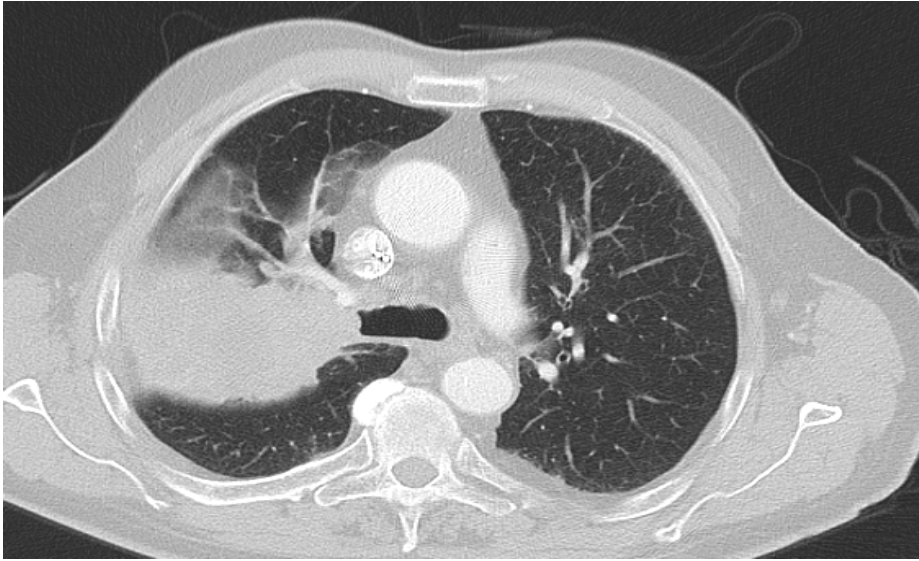
OPTIONEN?

- Zielgerichtete Therapie?
 - Nicht bei Plattenepithelkarzinom
- Chemotherapie?
 - Begrenzte Wirksamkeit (Plattenepithelkarzinom)
 - Toxisch
- Oder?
 - Testung auf PD-L1 Expression - >50% Expression!
 - Therapie mit Pembrolizumab sei 05/15

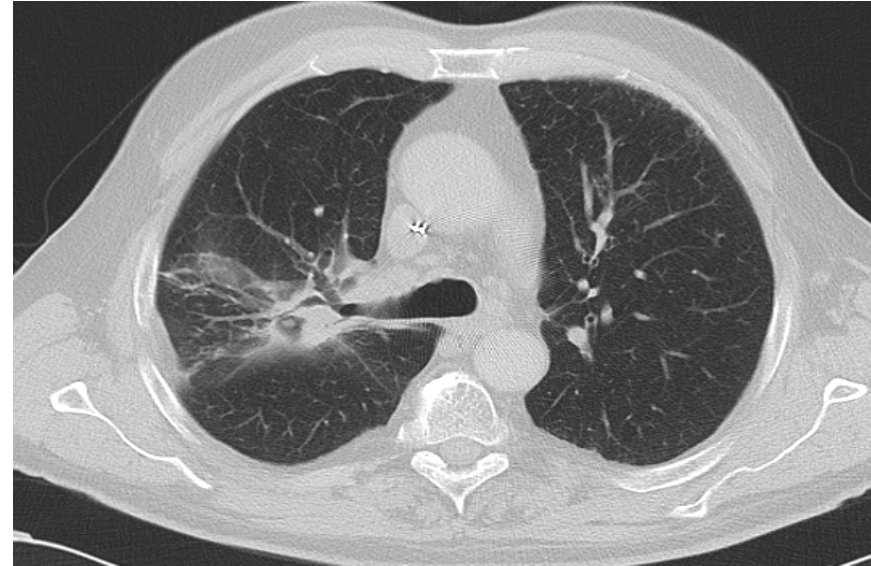
DREI DINGE, DIE BESONDERS WAREN:

- Ansprechen

ANSPRECHEN



29.04.2015

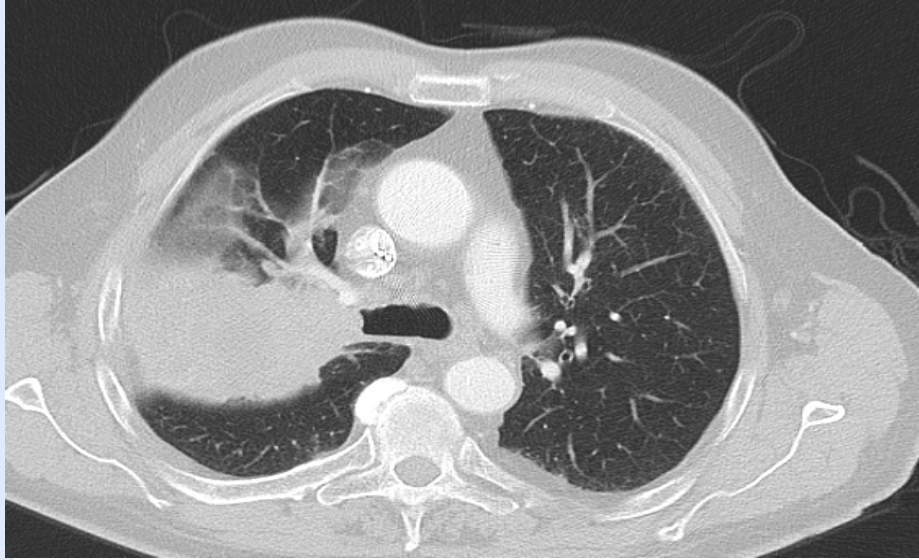


08.07.2015

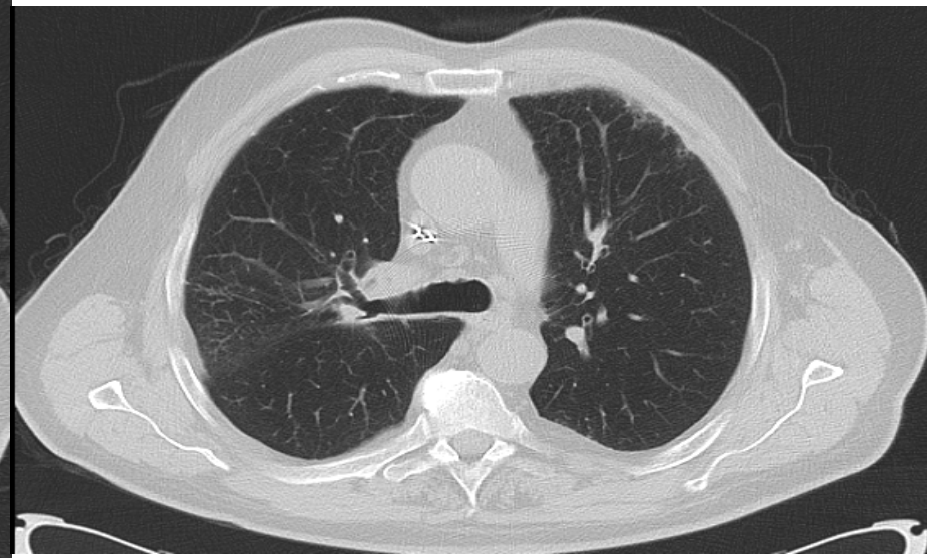
DREI DINGE, DIE BESONDERS WAREN:

- Ansprechen (Plattenepithelkarzinom !)
- Dauer des Ansprechens

DAUER DES ANSPRECHENS



29.04.2015



01.02.2017

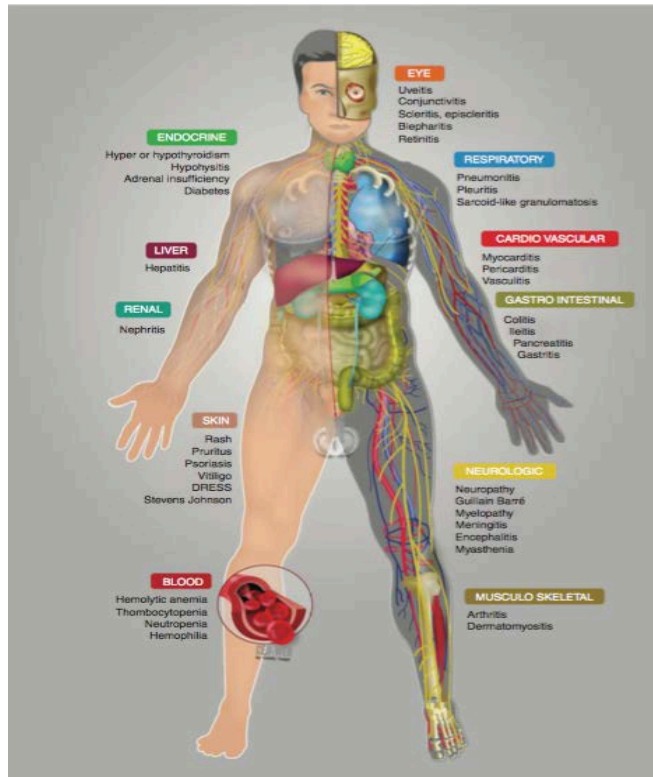
DREI DINGE, DIE BESONDERS WAREN:

- Ansprechen (Plattenepithelkarzinom !)
- Dauer des Ansprechens (Bisher 22 Monate)
- Verträglichkeit
 - Schwindel
 - Exanthem und Juckreiz

KONSEQUENZEN?

- Frühe Testung auf PD-L1 Expression obligat (wenn kein Hinweis auf Treibermutation)
- Pembrolizumab (Keytruda) zugelassen als Erstlinientherapie bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression
- Worauf müssen wir achten?

WAS MÜSSEN WIR BEACHTEN?



Immunassoziierte Nebenwirkungen (Stimulation der Immunsystems):

- Rash
- Hepatitis
- Colitis
- Thyreoiditis
- Pneumonitis...

EIN KLEINES RESUMEE...

- Immuntherapie hat die Behandlung des Lungenkarzinoms verbessert.
- Wir haben völlig neue Möglichkeiten.
- Die Zukunft wird extrem spannend!
- Fragen? Gerne!

Martin Reck

LungenClinic Grosshansdorf

Telefon: 04102-6012101

E-mail: m.reck@lungenclinic.de

