

HIV und Onkologie

Zielgerichtete Krebstherapien Checkpoint-Inhibitoren und andere Ansätze

Marcus Hentrich

Foto: Gunther Willinger

Kasuistik

Ein 62-jähriger Patient stellte sich mit seit ca. 2 Monaten bestehendem trockenem Husten, Belastungsdyspnoe, ungewolltem Gewichtsverlust von ca. 7 kg in den letzten 5 Monaten und zunehmender Schwäche vor.

Weitere Anamnese

Der Patient ist selbstständig in der IT-Branche tätig. Seit 15 Jahren ist eine HIV-Infektion bekannt, relevante Komplikationen oder HIV-assoziierte Erkrankungen seien bisher nicht aufgetreten. Unter der aktuellen ART mit Emtricitabin/Tenofovir Alafenamid und Dolutegravir gute virale Kontrolle mit supprimierter Viruslast und Helferzellen um 500/ μ l. Der Patient raucht seit ca. 40 Jahren täglich eine Schachtel Zigaretten. In der weiteren Vorgeschichte findet sich eine arterielle Hypertonie, die mit Ramipril 10 mg tgl. gut eingestellt ist. Keine weiteren Vorerkrankungen.

Diagnostik

Im CT-Thorax/Abdomen zeigte sich eine Raumforderung im rechten Lungenoberlappen mit vergrößerten mediastinalen Lymphknoten sowie zwei Lebermetastasen. Keine Knochenmetastasen. Laborchemisch fiel eine Erhöhung der LDH auf 282 U/l und eine Anämie mit einem Hb von 10.6 g/dl auf. Keine Virämie (HIV-RNA < 20 Kopien/ml), CD4-Zellzahl 489/ μ l. Transaminasen, Bilirubin und Serum-Kreatinin lagen im Normbereich. Eine bronchoskopisch durchgeführte Biopsie der Raumforderung im rechten Oberlappen führte zur Diagnose eines Adenokarzinoms der Lunge im klinischen Stadium IV. Molekularpathologisch waren keine aktivierenden Mutationen im EGFR-Gen nachweisbar. Die PD-L1 Expression des Tumors betrug 20%.

Therapie und Verlauf

Es erfolgte die Gabe von insgesamt 6 Zyklen palliativer Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin unter

Beibehaltung der ART. Die Behandlung wurde unter entsprechenden supportiven Maßnahmen gut vertragen. Nach 3 Zyklen war der Tumor gering größenrückläufig, in der Abschlusskontrolle nach dem 6. Zyklus allerdings wieder größenprogressiv. Unter der Chemotherapie zeigte sich ein Rückgang der CD4-Zellzahl auf 267/ μ l vor dem 6. Zyklus.

Angesichts des unzureichenden Ansprechens auf die Chemotherapie wurde auf die Behandlung mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor umgestellt. Es erfolgten ambulante Infusionen mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab in 3-wöchigen Abständen. Nach 4 Zyklen zeigte sich der Primärtumor größenrückläufig bei gleichbleibender Größe der Lebermetastasen. Nach 6 Zyklen waren auch die beiden Lebermetastasen größenrückläufig (von 24 auf 12 mm bzw. von 18 auf 10 mm).

Relevante Toxizitäten traten unter der Therapie mit Pembrolizumab nicht auf. Im Verlauf der Therapie besserte sich der AZ des Patienten mit zunehmender Belastbarkeit und einer Gewichtszunahme von 3 kg. Die HIV-RNA blieb unter Fortführung der ART unter der Nachweisgrenze, die CD4-Zellen stiegen von 267 auf 427/ μ l an.

Eine bildgebende Kontrolle nach 10 Zyklen Pembrolizumab ergab eine Zunahme der Lebermetastasen an Größe und Zahl. Wegen der guten Verträglichkeit der Therapie wurden noch zwei weitere Zyklen mit dem Checkpoint-Inhibitor verabreicht, da sich dann sonographisch ein weiterer Progress der Lebermetastasen zeigte, wurde die Therapie beendet. Angesichts des noch guten Zustands des Patienten und seines hohen Therapiewunsches erfolgte eine weitere Chemotherapie mit 2 Zyklen Doctaxel. Da hierunter neu Lungenmetastasen und weitere Lebermetastasen auftraten, wurde die Therapie beendet. Der Patient verstarb 27 Monate nach Diagnose des Bronchialkarzinoms.

Bronchialkarzinom bei HIV

Das Bronchialkarzinom zählt zu den häufigsten nicht-AIDS-definierenden Malignomen¹. Gegenüber HIV-negativen Personen weisen HIV-Infizierte ein 2 - 5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms auf, das meist in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird. Wegen seiner ungünstigen Prognose trägt der Lungenkrebs signifikant zur Mortalität HIV-Infizierter bei.

Targeted Therapies

Therapie mit kleinen Molekülen („small molecules“)

Unter zielgerichteten Therapien werden medikamentöse Therapien verstanden, die sich gegen ein für die Tumorentstehung wichtiges molekulares Ereignis richten. Der erste große Fortschritt in der zielgerichteten Therapie war die Einführung des oralen gegen das BCR/ABL-Fusionsgen gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) Imatinib bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Seitdem ist die CML sehr gut und einfach behandelbar. Viele andere TKIs bzw. „small molecules“ sind bei einer Vielzahl von Malignomen zugelassen worden und haben zu Verbesserungen des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens geführt. Da die Tumorgenese bei den meisten Malignomen allerdings nicht auf eine alleinige gut therapierbare Mutation zurückzuführen ist, konnte ein ähnlicher Erfolg wie bei der CML bisher nicht wiederholt werden.

Beim Adenokarzinom der Lunge liegen in ca. 10-15% der Fälle aktivierende Mutationen im Gen des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) und bei ca. 5% eine sogenannte ALK-Mutation vor. In diesen Fällen hat eine Therapie mit TKIs klare Vorteile gegenüber einer Chemotherapie mit signifikanter Verlängerung der Überlebenszeiten. Da bei unserem Patienten keine aktivierende Mutation des Adenokarzinoms vorlag, war eine

zielgerichtete Therapie mit einem TKI nicht sinnvoll.

Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern

Ein anderer bedeutender Fortschritt in der Hämatologie/Onkologie war die Entwicklung des monoklonalen Antikörpers Rituximab, der sich gegen das bei den meisten B-Zell-Lymphomen auf der Oberfläche der B-Lymphozyten exprimierte CD20-Antigen richtet. Hierdurch wurden Ansprech- und Überlebensraten bei verschiedenen B-Zell-Lymphomen deutlich verbessert. Monoklonale Antikörper wie z.B. die gegen EGFR gerichteten Cetuximab oder Panitumumab bei Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen, der HER2-Antikörper Trastuzumab beim Mammakarzinom oder das gegen CD38 beim multiplen Myelom gerichtete Daratumumab sind aus der klinischen Onkologie nicht mehr wegzudenken, obwohl ihr Einsatz in den meisten Fällen nicht mit kurativer Intention erfolgt.

Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Die Einführung von Checkpoint-Inhibitoren zählt zu den großen Fortschritten der letzten 5 -7 Jahre. Es handelt sich um monoklonale Antikörper, die gegen sog. Immuncheckpoints gerichtet sind. Als solche werden immunaktivierende oder immuninhibierende, vorwiegend auf T-Zellen exprimierte Rezeptoren bezeichnet sowie ihre Liganden auf der Oberfläche von Tumorzellen bzw. Antigenpräsentierenden Zellen.

Die physiologische Aufgabe der immunsuppressiven Checkpoints liegt in der Verhinderung überschießender Immunreaktionen bzw. von Autoimmunität. Maligne Tumoren sind u.a. durch eine Hochregulierung inhibitorischer Checkpoints auf Immunzellen in der Lage, ein immunsuppressives Milieu hervorzurufen und sich somit der Immunkontrolle zu entziehen. Trotz Erkennung von Tumorantigenen ist eine effektive Antitumor-Antwort der T-Zellen nicht mehr möglich.

Durch Blockade von Immun-Checkpoints kann eine Reaktivierung der T-Zellen und somit eine Antitumor-Antwort hervorgerufen werden. Als Zielstrukturen dienen derzeit die Immun-Checkpoints „cytotoxic T-lymphocyte antigen 4“ (CTLA-4 mit den Liganden CD80 / CD86), welches die T-Zelle im tumordrainierenden Lymphknoten hemmt, und „programmed death 1“ (PD-1) auf T-Zellen bzw. deren Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Tumorzellen oder Stromazellen.

Beim rezidierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) ist die Gabe von Checkpoint-Inhibitoren mit einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens im

Vergleich zur Chemotherapie verbunden.² Beträgt die PDL-1 Expression im Tumorgewebe \geq 50%, kann Pembrolizumab auch erfolgreich in der Primärtherapie des NSCLC eingesetzt werden.³ Bei unserem Patienten führte die Therapie mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab nach Versagen der primären Chemotherapie zu einem erfreulichen Ansprechen und einer vorübergehenden Stabilisierung der Erkrankung. In der Literatur finden sich einige Fälle von Patienten mit HIV-Infektion und Bronchialkarzinom, bei denen ein Checkpoint-Inhibitor mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt wurde.⁴⁻⁶ Bei einem Patienten zeigte sich unter Therapie mit Nivolumab ein Anstieg der HIV-spezifischen CD8+ T-Zellen und ein Abfall der Zell-assoziierten HIV-DNA.⁷ Tumorrückbildungen unter Checkpoint-Inhibitoren wurde in Einzelfällen auch bei Patienten mit HIV-Infektion und Hodgkin Lymphom, malignem Melanom, Merkelzellkarzinom oder Analkarzinom berichtet.⁸⁻¹⁰

Das Indikationsspektrum für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren hat sich in den letzten Jahren stetig erweitert und es gibt mittlerweile Zulassungen für das maligne Melanom, Hodgkin Lymphom, Nierenzellkarzinom sowie

für Harnblasen- und Merkelzellkarzinome.¹¹⁻¹⁵

Toxizität von Checkpoint-Inhibitoren

Wegen der T-Zell-Aktivierung stehen autoimmunologische Nebenwirkungen im Vordergrund des Toxizitätsspektrums. Hierzu zählen Entzündungen sekretorischer Drüsen, die zu Hypo- und Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz oder Hypophyseninsuffizienz führen können. Auch andere autoinflammatorische Erkrankungen wie Myokardiits, Colitis oder Pneumonitis sind möglich. Die Toxizität der Checkpoint-Inhibitoren ist in den meisten Fällen jedoch nicht schwergradig und gut kontrollierbar.¹⁶

Ausblick

Wie bei unserem Patienten der Fall, entwickeln sich im Laufe der Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor häufig Resistenzen. Langzeitremissionen sind deshalb noch eine Ausnahme. Gegenwärtig wird in klinischen Studien geprüft, ob die Wirksamkeit der Therapie durch Kombinationen von Checkpoint-Inhibitoren mit anderen zielgerichteten Substanzen mit oder ohne Chemotherapie gesteigert werden kann.

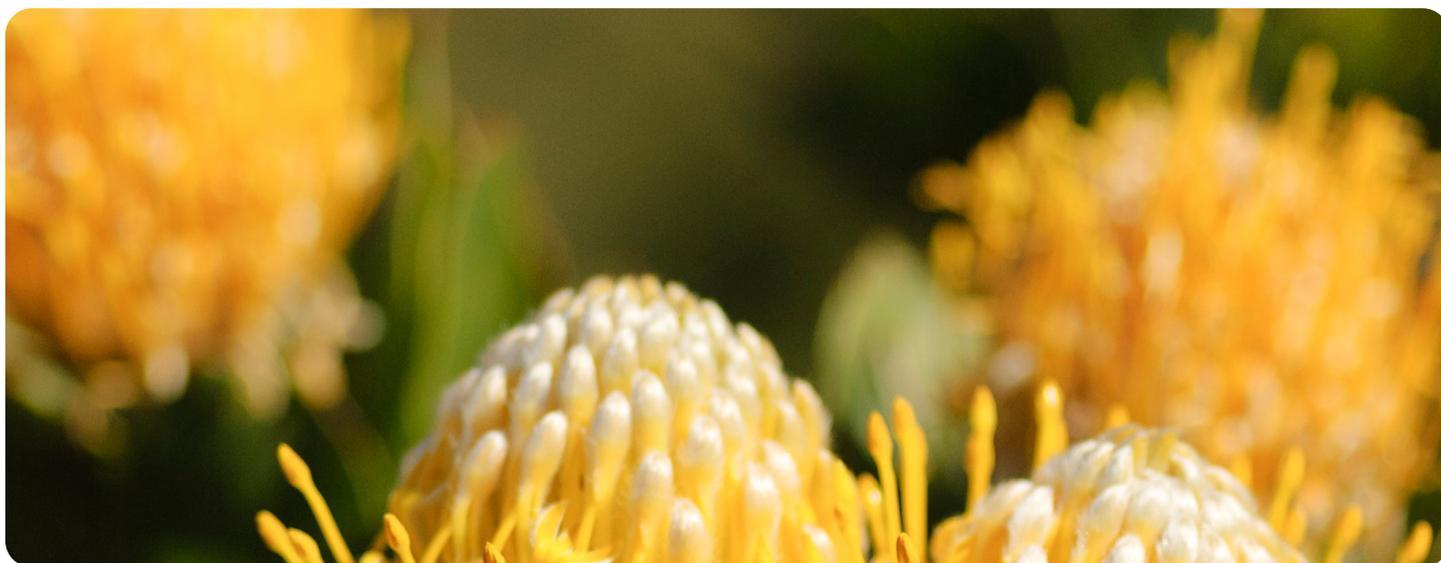


Autor dieser Ausgabe

Prof. Dr. med. Marcus Hentrich
Chefarzt
III. Medizinischen Abteilung
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163

Literatur

- 1 Kiderlen, T, Siehl J, Hentrich M. HIV-Associated Lung Cancer. *Oncol Res Treat* 2017;40:88-92.
- 2 Horn L, Spigel DR, Vokes EE et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes From two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017;35:3924-33.
- 3 Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
- 4 Le Garff G, Samri A, Lambert-Niclot S et al. Transient HIV-specific T cells increase and inflammation in an HIV-infected patient treated with nivolumab. *AIDS* 2017;31:1048-51.
- 5 McCullar B, Alloway T, Martin M. Durable complete response to nivolumab in a patient with HIV and metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2017;9(6):E540-2.
- 6 Hentrich M, Schipeck-Voigt K, Jäger H et al. Nivolumab in HIV-related non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017;11:2890.
- 7 Guiholt A, Marcelin AG, Massiani MA et al. Drastic decrease of the HIV-reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer. *Ann Oncol* 2018;29:517-8.
- 8 Sandoval-Su JD, Magallon-Duffo F, Patel A et al. Nivolumab as salvage treatment in a patient with HIV-related relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and liver failure with encephalopathy. *J Immunother Cancer* 2017;5:49.
- 9 Heppt MV, Schlaak M, Eigentler TK et al. Checkpoint blockade for metastatic melanoma and Merkel cell carcinoma in HIV-positive patients. *Ann Oncol* 2017;12:3104-6.
- 10 Yanik EL, Kaunitz GJ, Cottrell TR et al. Association of HIV status with local immune response to anal squamous cell carcinoma: implications for immunotherapy. *JAMA Oncol* 2017;3: 974-8.
- 11 Ansell SM, Lesokhin A, Borello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311-9.
- 12 Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26.
- 13 Carlo MI, Voss MH, Motzer RJ. Checkpoint inhibitors and other novel immunotherapies for advanced renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol* 2016;13:420-31.
- 14 Kaufman HL, Russell J, Hamid O et al. Avelumab in pts with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1374-85.
- 15 Amaral T, Meraz-Torres F, Garbe C. Immunotherapy in managing metastatic melanoma: which treatment when? *Expert Opin Biol Ther* 2017;17:1523-38.
- 16 Champiat S, Lambotte O, Barreau E et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27:559-74.



Mit freundlicher Unterstützung von:



abbvie



janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

MEDIOS
SPECIALTY PHARMA

Chemsex-Beratung: Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis **Dermatologie:** Dr. med. Robert Jablonka **Diabetologie/Endokrinologie:** Dr. med. Sebastian Noe **Endokrinologie:** PD Dr. med. Frank Ackermann **Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Gynäkologie:** PD Dr. med. Andrea Gingelmaier **Hepatologie:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz, PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth **Immunologie:** Dr. med. Hans Heiken **Infektiologie:** Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen, PD Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH **Lipidologie:** Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt **Onkologie:** PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm., Leonie Meemken – Pharm., Dipl. Pharm. Nico Kraft

InXFo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Herausgeber: InXFo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg

Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf

Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate

Foto: Gunther Willinger

