

Therapie des Immunsystems : praktische Aspekte unter besonderer Berücksichtigung des Mammakarzinoms

Dr. Nikola Bangemann
Chefärztin des Brustzentrums und für gynäkoonkologische
Systemtherapie
Carl-Thiem Klinikum Cottbus



Therapie des Immunsystems gegen Krebs: ein therapeutischer Durchbruch ?!



Therapieziel

- Verbesserte krankheitsfreie Zeit
- Heilungsoption
- Gute Lebensqualität

Tumorspezifische
Chemotherapie

Optimale
Targettherapie

Bestrahlung

Chirurgie-
Soviel wie nötig....

Endokrine Therapie

Immuntherapie



Immuntherapie- Theorie und bisherige Entwicklungen



Antikörpertherapien wie HER2 Antikörper,
TDM1, Denosumab, Bevacizumab.....

-sind im weitesten Sinne auch Immuntherapien,
gelten aber mehr als „Targettherapien“- richten
sich speziell gegen den Tumor

Keine Therapie des Immunsystems!!!

Krebszellen
zu entz

Im

o

B

- Pa

- Unspezifis

- **Aktuell vielversprechend:** Checkpoint Inhibitoren, AK gegen PD1, PD-L1, CTLA4

Checkpoint – Was ist das? Wofür ist das da ?

See T-cell activation pathway

.... So sollte es sein!

Problem: der Tumor entgeht der Abwehr durch seine ESCAPE Mechanismen.

Und genau das sollen Checkpointinhibitoren verhindern.

WIE DAS ?!

Tm produziert mutagene Antigene

Dendritische Zellen erkennen und präsentieren Antigene

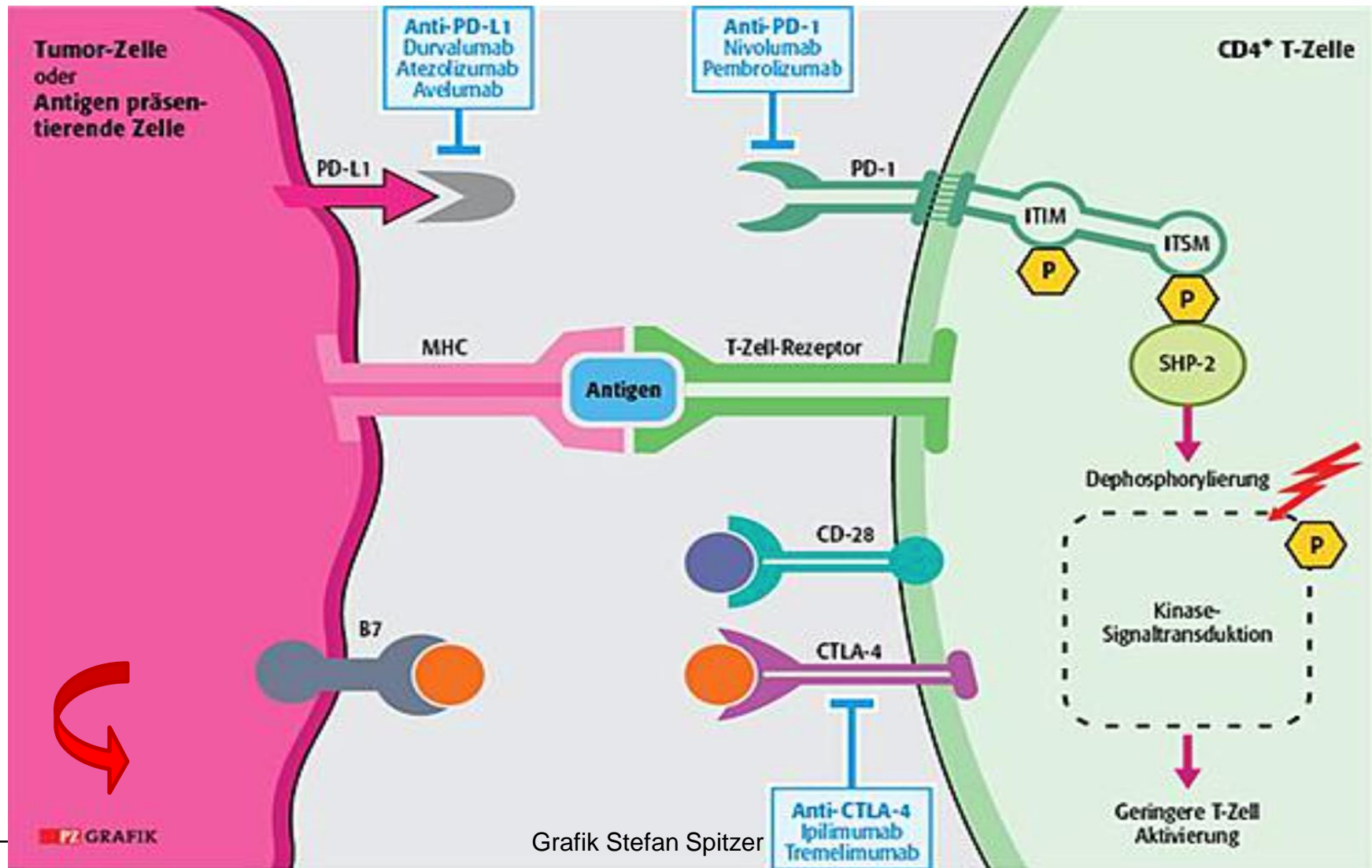
T Zellen werden „geprimed“ und aktiviert

Aktivierte T Zellen infiltrieren Tumor und Umgebung

Apoptose gebundener Tumorzellen



Checkpoint Antikörper- Funktion: Die Bremse wird von den Immunzellen gelöst !

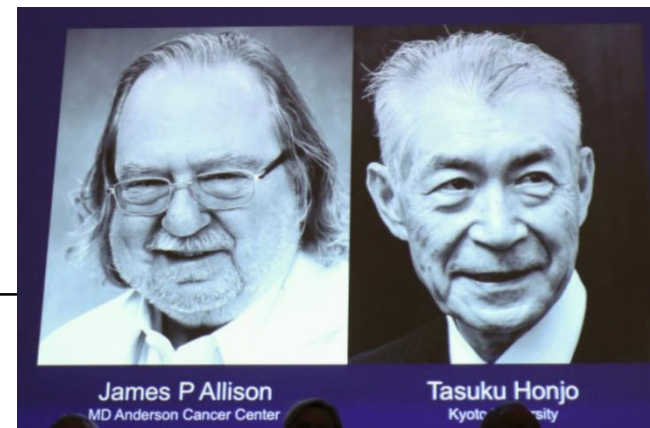


Checkpoint Inhibitoren: Rasante Entwicklung – über zahlreiche Tumorentitäten Wirksamkeit belegt



Zugelassen gegen malignes Melanom, Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom, Testung auch bei Tumoren mit MSI, TnBC u.v.m.

- 2011 Zulassung Ipilimumab (CTLA4-AK)
- 2014 Nivolumab (PD1 AK)
- 2015 Pembrolizumab (PD1 AK)
- 2015-16 Atezolizumab (PDL1 AK), Avelumab (PDL1 AK)
- 2016 Kombination von beiden beim malignen Melanom auch in Europa (60% RR! Ansprechen langfristig bei 40%)
- 2015 Nivolumab beim Bronchialkarzinom (topt Docetaxel...)
- 2016 Sehr gute Ergebnisse mit Durvalumab (PDL1 AK) und Tremelimumab (CTLA4 AK) beim Bronchialkarzinom
- 2019 **Zulassung Atezolizumab MBC, PDL1 pos**



Checkpoint Inhibitoren: Rasante Entwicklung – über zahlreiche Tumorentitäten Wirksamkeit belegt



Besonders wirksam bei:

- Hoher Mutagenität (optimal: > 100-200 Mutationen pro Tm- Megabasenpaar)
- Tils
- PDL1 Expression auf Immunzellen
- Hohe Expression von IFN γ
- Patienten mit DNA Reparaturdefekten u.v.m.

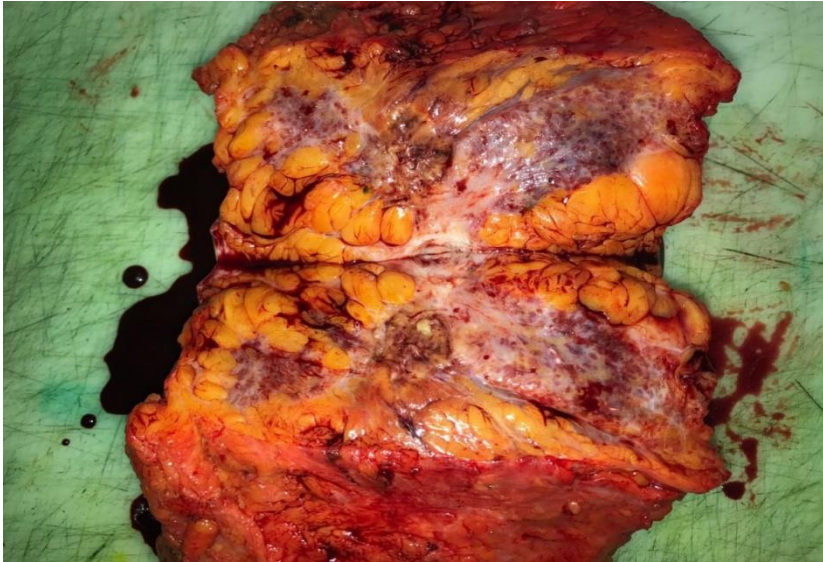
Generell sind Prädiktoren für ein optimales und langfristiges Ansprechen noch unzureichend bekannt

Checkpoint- Inhibitoren-

Wie wirksam beim Mammakarzinom?
Welche Therapielinie ist optimal?



Neue Hoffnung für chemotherapieresistente TNBC?



52 jährige Pat.
mit TNBC, WF 90% progredient
unter Bestrahlung,
Taxol/Carboplatin und
Epirubicin / Cyclophosphamid.....

TNBC

- *beinhalten hoch mutagene Tumorzellen, die Neoantigene produzieren und eine Immunantwort provozieren.*
- *TNBC exprimieren häufiger PDL1*

Erste Studienergebnisse bei intensiv vorbehandelten MBC in Monotherapie

	Keynote 012	Keynote 086- A	Keynote 086-B	Roche Atezolizumab
Patientinnen	Pre-treated	Pre-Treated	1. line	1. line
PDL-1	exprimiert	62% exprim.	exprimiert	Teils-teils
Einschluss	N=32	n=170	N=52 (137)	n=115
OR	18,5% CR 3,7% PR 14,8% SD 25,9%	4,8%- Unabhängig vom PDL1 Status	23,1% Clinical Benefit 42%	26% 1.line 7% pretreated Clinical Benefit 30% vs. 58% 1.line Gering abhängig von PDL1
PFS		2 Mo		9.3 MO
Duration of response	Bis 24 Monate	6,3 Monate	n.r.	21 Monate





Interview mit P. Schmid:

- „Patientinnen mit rascher Progredienz profitieren unzureichend von der Monotherapie
Wenn Patientinnen aber ansprechen, dann profitieren sie lange“

PD-1:PD-L1 Blockade Combined with Chemotherapy Rationale

- Cytotoxic chemotherapy can maintain clinical stability with these highly aggressive tumors as well as lower tumor burden, a known predictive factor for immunotherapy success
- Preclinical data for synergy of chemo- and immunotherapy
- Immune effects of paclitaxel can be harnessed
 - ✓ Can increase TIL in neoadjuvant setting (Demaria et al., 2001).
 - ✓ Enhances antigenicity of cancer cells by increasing the expression of MHC class I molecules.
 - ✓ Reduce local immunosuppressive mechanisms such as intratumoral MDSCs, transforming growth factor β (TGF- β), IL-10 and regulatory T cells (reviewed in Zitvogel et al 2013).
 - ✓ Can increase PD-L1 expression (Gong et al 2011).
- Nab-paclitaxel does not require steroid premedication, FDA-approved for metastatic breast cancer.

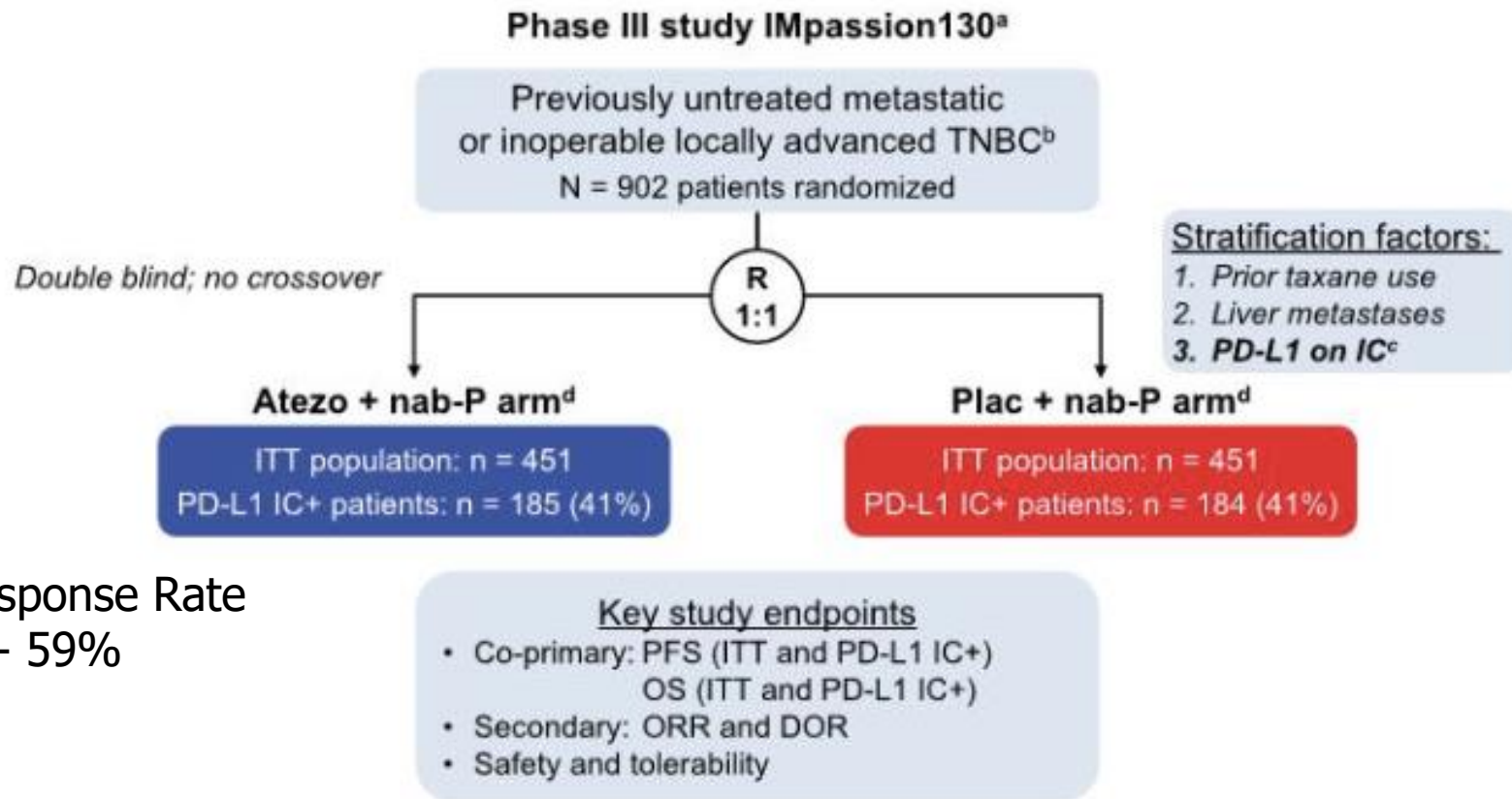
Das Highlight vom ESMO und SABCS 2018

IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab + *nab*-paclitaxel in patients with treatment-naive, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer

Leisha A. Emens,¹ Sherene Loi,² Hope S. Rugo,³ Andreas Schneeweiss,⁴ Véronique Diéras,⁵ Hiroji Iwata,⁶ Carlos H. Barrios,⁷ Marina Nechaeva,⁸ Luciana Molinero,⁹ Anh Nguyen Duc,¹⁰ Roel Funke,⁹ Stephen Y Chui,⁹ Amreen Husain,¹⁰ Eric P. Winer,¹¹ Sylvia Adams,¹² Peter Schmid¹³



IMPASSION130



Response Rate
56- 59%

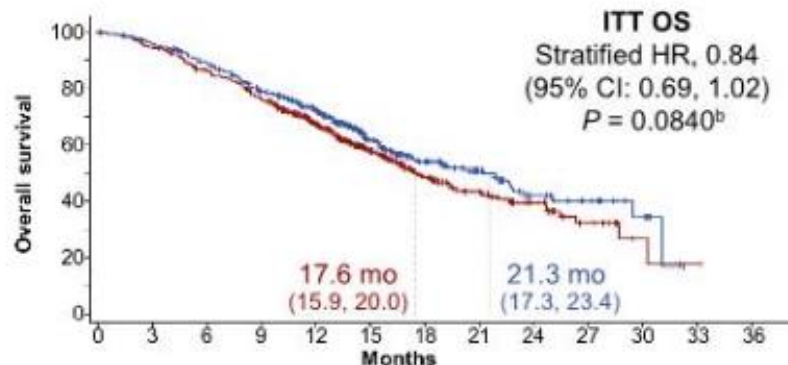
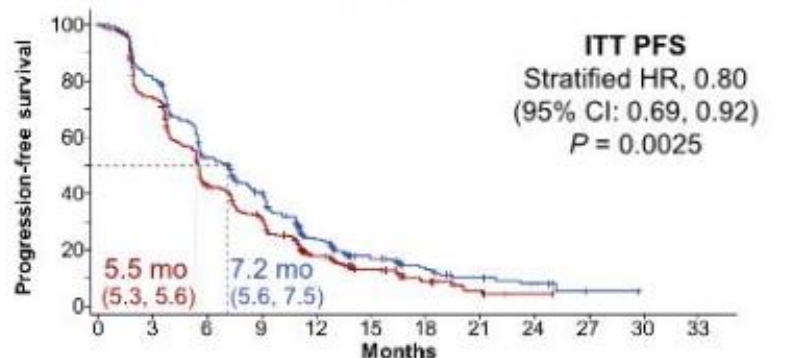
Therapiezeit 22-24Wo, Follow up med.12,9Mo,

Erste Ergebnisse mit der Kombination Checkpointinhibitor-Chemo

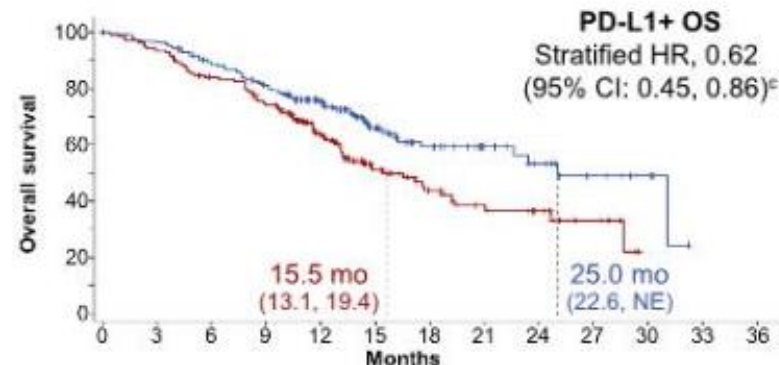
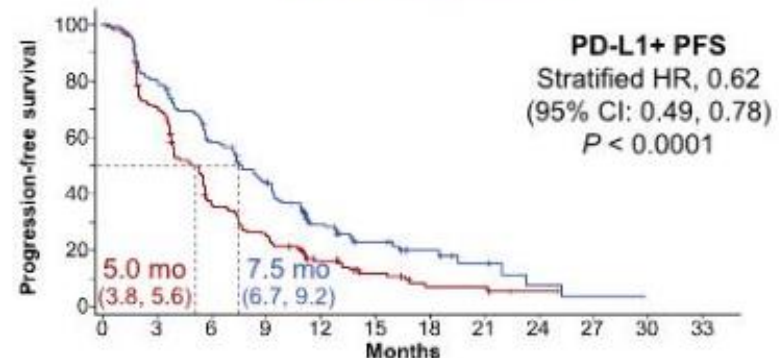
San Antonio Breast Cancer Symposium®
December 4-8, 2018

IMpassion130 primary analysis^{1,2}: Clinically meaningful PFS and OS benefit in the PD-L1+ population

ITT population

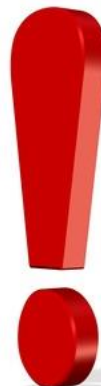


PD-L1+ population^a



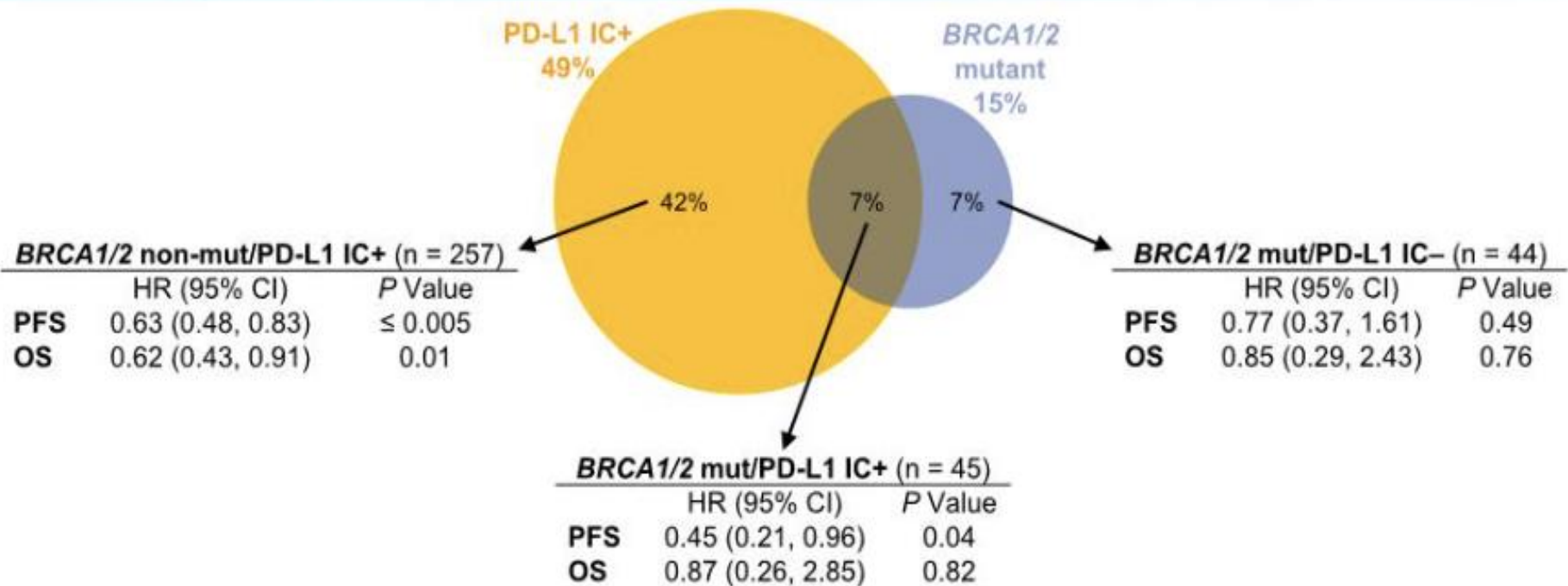
NE, not estimable.
Median follow-up (ITT): 12.9 months.
^a PD-L1+: PD-L1 in $\geq 1\%$ of IC. ^b Not significant. ^c Not formally tested per hierarchical study design.
1. Schmid *N Engl J Med* 2018. 2. Schmid *ESMO* 2018 [LBA1_PR].

Emens LA, et al. IMpassion130 biomarkers.
SABCS 2018 (program #GS1-04)



L. Emens GS1-4: Impassion 130 Results depending on Biomarker

The clinical benefit derived by PD-L1 IC+ patients was independent of their *BRCA1/2* mutation status



- *BRCA1/2* mutants and PD-L1 IC+ are independent from each other ($P = ns$)^a
- Patients with *BRCA1/2*-mutant tumors derived clinical benefit (PFS/OS) only if their tumors were also PD-L1 IC+^b

BEP (*BRCA1/2*): n = 612. Per FoundationOne *BRCA1/2* testing. *BRCA1/2* mutant: known and likely mutations. All *P* values are nominal.
^a Data derived from contingency table with Fisher exact tests. ^b Data interpretation limited by small number of *BRCA1/2*-mutant patients.

Emens LA, et al. *Impassion130* biomarkers. SABCs 2018 (program #GS1-04)

Zusammenfassung:

- PDL1 Expression auf Immunzellen war ein prädiktiver Marker für die Wirkung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel
- PFS und ein OS Benefit war signifikant bei **PDL1 Expression > 1%**
- Ein additiver Effekt von Atezolizumab war bei PDL1 Negativität nicht zu sehen
- PDL1 Expression auf Tumorzellen war nicht prädiktiv
- PDL1 Expression war prädiktiver, als das Vorhandensein von TiLs oder CD8pos Zellen
- Der Effekt war **unabhängig von dem BRCA** Mutationsstatus

Frauen mit 1. line MBC oder fortgeschrittenen TnBC sollten grundsätzlich auf den PDL1- IC Status untersucht werden, um den möglichen Benefit der Studienmedikation zu prüfen

Was wir über die Nebenwirkungen von Checkpointinhibitoren wissen

Checkpointinhibitor

Häufige Nebenwirkungen

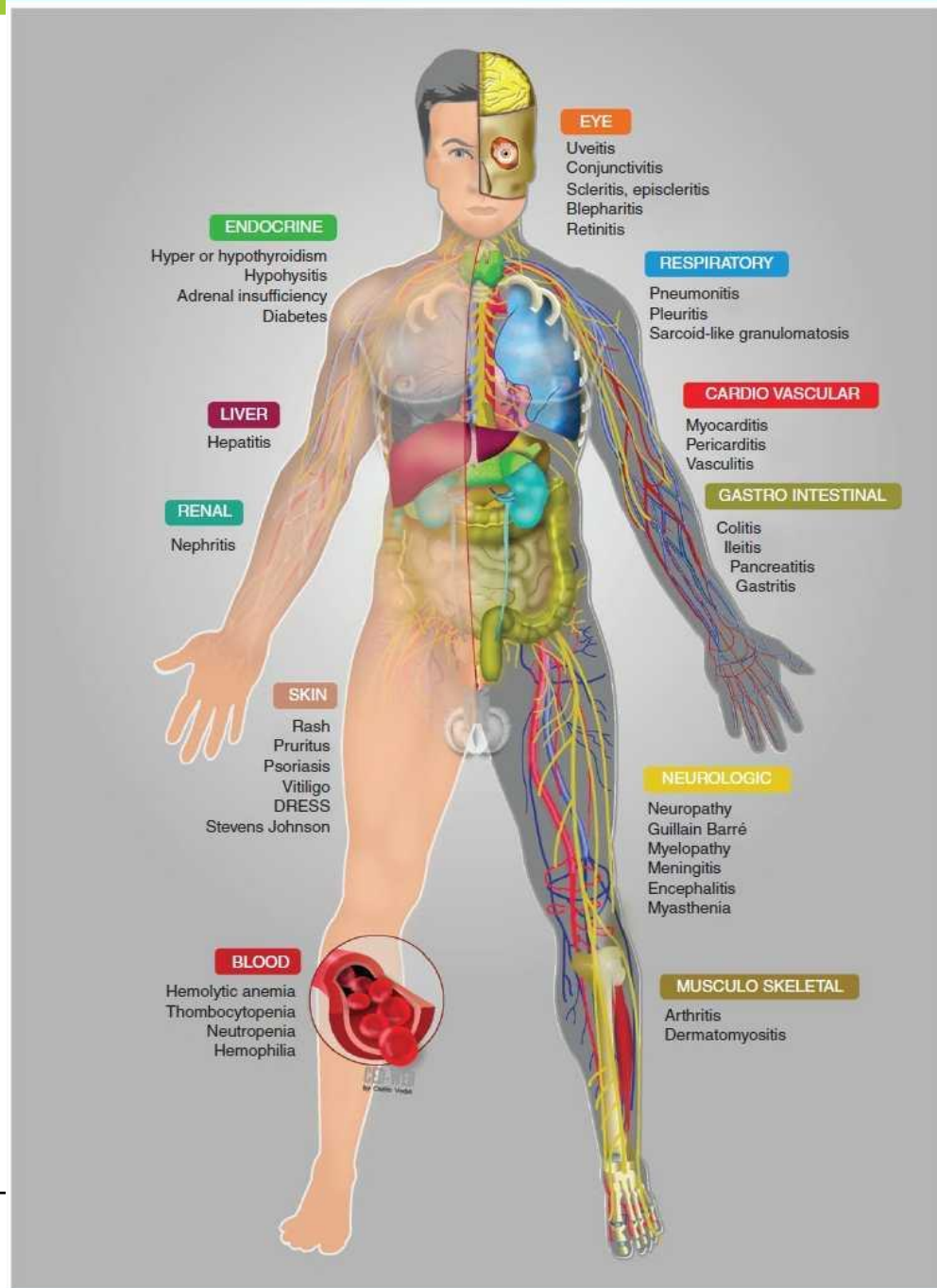


Häufig > 20%	10% bis 20%	1% bis 4% Grad 3-4
Verminderter Appetit Muskelschmerzen Cutane NW	Gelenkschmerzen Rückenschmerzen	Kurzatmigkeit Anämie
Juckreiz	Ausschlag, Depigmentierung	Fatigue, Elektrolytmangel
Husten Kurzatmigkeit	Magenschmerzen Übelkeit, Erbrechen Diarrhoe od. Obstipation	Pneumonitis
Erschöpfung Fatigue	Anämie Schwächegefühl	Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen
Anämie Neutropenie Kreatininanstieg	Hyponatriämie, Hypocalziämie	Gastrointestinale Beschwerden
	Ödeme	

Checkpointinhibitoren:

Autoimmun-Reaktionen:

„Es gibt nichts,
was es nicht gibt!“



Therapiebedingte Nebenwirkungen bei ≥ 2 nach [2]*)

	Nivolumab (n = 313)	
therapiebedingte Nebenwirkungen	alle Grade	Grad 3/4
alle Organsysteme	270 (86 %)	67 (21 %)
Haut (Exanthem, Pruritus, Vitiligo)	144 (46 %)	7 (2 %)
Gastrointestinaltrakt	70 (22 %)	11 (4 %)
Diarrhö	67 (21 %)	9 (3 %)
Kolitis	7 (2 %)	3 (1 %)
Leber (Transaminasenerhöhungen)	25 (8 %)	9 (3 %)
endokrine Organe	54 (17 %)	5 (2 %)
Hypothyreose	33 (11 %)	0
Hyperthyreose	14 (4 %)	0
Adrenalitis	4 (1 %)	2 (1 %)
Hypophysitis	2 (1 %)	1 (< 1 %)
Pankreas (Lipase-, Amylaseerhöhungen)	47 (15 %)	20 (6 %)
Lunge (Pneumonitis)	6 (2 %)	1 (< 1 %)
Niere (v. a. Kreatininerhöhung, Nephritis)	4 (1 %)	1 (< 1 %)
Hypersensitivitäts-, Infusionsreaktion	14 (4 %)	1 (< 1 %)

**Autoimmun-
Reaktionen:**

2-7% der Pat

**Selten und
behandelbar ...**

- Wenn
daran
gedacht
wird!!!!!!!

Nebenwirkungsraten und Spektrum der Nebenwirkungen sind denen von Nivolumab verglichen. Eine dreiarmlige Studie vor, die die Nebenwirkungsinzidenzen vergleicht.



Schilddrüsenfunktionsstörungen

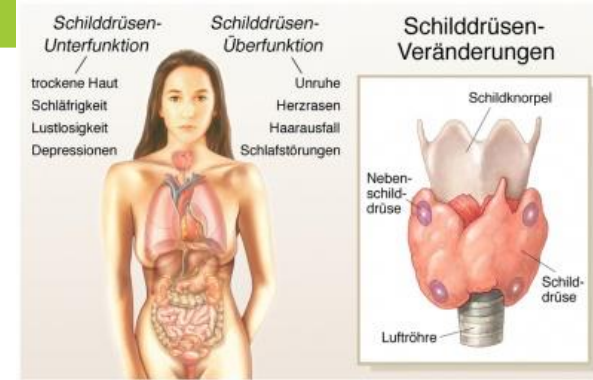
1. Fall: Neoadjuvante Therapie mit Abraxane/Carboplatin und **Pemprolizumab**. Gesunde 44j Pat mit TnBC rechts, **cT2cN1, WF 60%**

Labor nach 1. Zyklus Pembrolizumab: Akute Hypothyreose,
TSH von 1,2 auf 35 innerhalb von 2 Wochen angestiegen

Vorgehen?

Endokrinologisches Konsil, L-Thyroxin in ansteigender
Dosierung
Studienmedikation konnte fortgesetzt werden.

Schilddrüsenfunktionsstörungen



50 jährige Patientin mit neoadjuvanter Therapie:
bei TnBC cT1c, cN0 TnB :

In Keynote 173: Abraxane/Carbo plus Pembrolizumab

Labor: TSH < 0,001, T3 und T4 erhöht.

Befinden: nicht beeinträchtigt.

Vorgehen?

- Beendigung von Pembrolizumab
- Therapie: medikamentös mit Carbimazol oder Thiamazol
- Bei CTC 2 od. mehr: Therapiepause
- Ggf. Prednisolon in Abstimmung mit Endokrinologie.
- Pembrolizumab kann nach Stabilisierung fortgesetzt werden

Checkpointinhibitor- cutane Nebenwirkungen

52 jährige Patientin, Geparnevostudie
bei cT2cN1 TnBC:

Abraxane und Studienmedikation

Erhebliche bullöse exfoliative Dermatitis,

Zuvor Entwicklung von Pigmentierungen-
besonders an Gesicht/Hände/Oberkörper.

Vorgehen?

- Beendigung Durvalumab
- Prednisolon + Advantan +
- rückfettende Substanzen
- Vermeidung von Sonne



Gravierende viscerale Nebenwirkungen

- Pneumonitis; Hepatitis, Nephritis...



71 jährige Patientin, exulzeriertes, primär ossär metastasiertes Mamma Ca rechts 9/17, TnBC, WF 30%

Zunächst Behandlung Soormukositis, Lokaltherapie
Beginn Physiotherapie, Transfusion

2.) Beginn Abraxane mit Studienmedikation

Nach 3 Applikationen: Transaminasen > 250

Vorgehen?!

- **Pneumonitis; Hepatitis, Nephritis...**

Autoimmunhepatitis !

Pembrolizumab beendet

Prednisolon zunächst 200mg täglich p.,o.

Nach 2 Tagen alle 3 Tage halbiert

Ab 25mg Prednisolon wöchentliche Dosisreduktion

Nach 6 Wochen Restitutio ad integrum.

Abraxane+Xgeva weiter, keine Studienmedikation mehr.

Nach 3 Monaten erhebliche Fatigue,
Foetor ex ore, Inappetenz

• Pneumonitis; Hepatitis, Nephritis...

- Verdachtsdiagnose?
- Vorgehen?

Urämie mit Kreatinin 6,9!! Kalium 6.0
Autoimmunnephritis histologisch gesichert

Vorgehen ?!

Dialyse, Prednisolon hochdosiert, symptomatische Therapie

Im Verlauf weitgehende Restitution.

Safety first!!! Wichtige Kontrollen unter Checkpoint-AK

TABELLE 3

Monitoring und Diagnostik unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren (26, 28, 31, e72)

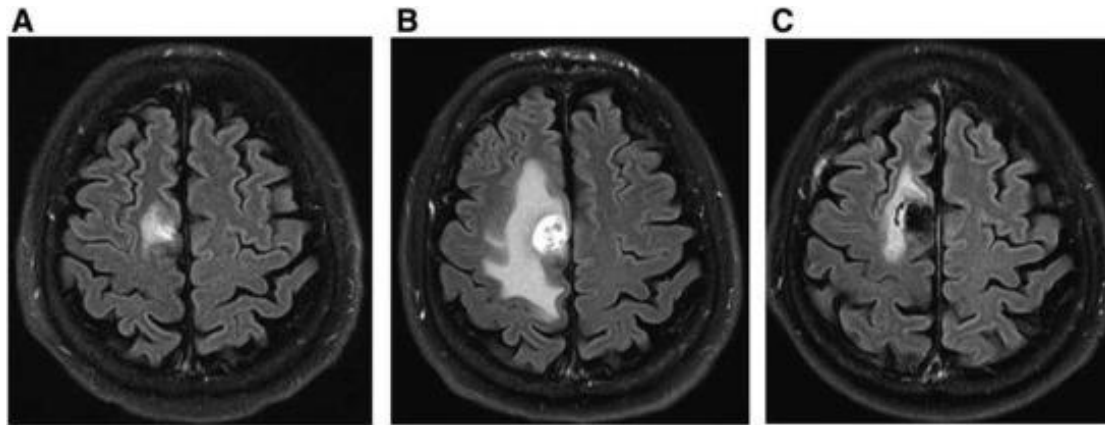
allgemein empfohlene Laborkontrollen vor und unter Therapie:

Baseline* ¹	Differenzial-BB, Na, K, Ca, Kreatinin, CK, Troponin, Bilirubin, Leberenzyme (AST, ALT, GGT), LDH, Amylase, Lipase, Glukose, TSH, fT4, ggf. CRP, Harnstoff, HIV-, Hepatitis A/, B/, C-, ggf. CMV- und EBV-Serologie, ggf. Quantiferontest, ggf. Kortisol 8 Uhr	
vor jedem Zyklus bzw. ggf. wöchentlich* ^{1, *2}	Differenzial-BB, Na, K, Ca, Kreatinin, CK, Bilirubin, Leberenzyme (AST, ALT, GGT), LDH, Amylase, Lipase, Glukose, TSH, fT4	
bei Nebenwirkungen	Diagnostik	Therapie
Diarrhö/Kolitis	<p>allgemein: Stuhl auf pathogene Keime; ggf. Calprotectin im Stuhl</p> <p>schwere oder therapierefraktäre Verläufe: Koloskopie oder Rektosigmoidoskopie mit Biopsie (inklusive CMV-Färbung); CMV-PCR Abdomen-Leeraufnahme (z. A. freie Luft bei Perforation); ggf. CT-Abdomen</p>	<p>allgemein: Rehydrierung; Methylprednisolon 1–2 mg/kg/d</p> <p>schwere oder therapierefraktäre Verläufe: Infliximab 5 mg/kg i. v.</p>
Hepatitis	<p>allgemein: Ausschluss v. a. viraler Infektionen bzw. Reaktivierung oder vaskulärer Genese; Oberbauchsonografie; ggf. CT-Abdomen/MRT-Leber zum Ausschluss Progress</p> <p>schwere oder therapierefraktäre Verläufe: Leberbiopsie mit CMV- und EBV-PCR</p>	<p>allgemein: Methylprednisolon 1–2 mg/kg/d</p> <p>schwere oder therapierefraktäre Verläufe: Mycophenolat-Mofetil 1–2 g/d, bei Versagen Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) oder Tacrolimus</p>

Vorgehen bei visceralen-, neuropathischen- oder endokrinologischen Symptomen

Pankreatitis	Oberbauchsonografie ggf. CT/MRT oder Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatografie (MRCP)	symptomatische Verläufe: Methylprednisolon 1 mg/kg/d
Endokrinopathien	Thyreoiditis fT4, TSH, TPO-AK, TSH-Rezeptor-AK; ggf. Schilddrüsen-Szintigrafie; ggf. Schilddrüsen-Sonografie Hypophysitis: TSH, fT4, ACTH, LH, FSH, Prolaktin, IGF-1, Östradiol, Testosteron, SHBG Kortisol 8:00 Uhr; ggf. MRT-Schädel mit Sella-Aufnahme	allgemein: Bei Hypothyreose: Hormonsubstitution mit Thyroxin Symptomatische Verläufe: Betablocker allgemein: Hormonsubstitution Hydrocortison (z. B. 20 mg-10 mg-0); ggf. Testosteron; ggf. Thyroxin
Hormonsubstitution bei Endokrinopathien: Dauerhaft!		
Pneumonitis	allgemein: CT-Thorax; Lungenfunktionstest bei schweren oder therapieresistenten Verläufen: Bronchoskopie mit Bronchoalveolärer Lavage (BAL) und ggf. transbronchiale Biopsie	allgemein: Methylprednisolon 1 mg/kg/d; ggf. Antibiose schwere oder therapieresistente Verläufe: Infliximab 5 mg/kg i. v. oder Mycophenolat-Mofetil 1-2 g/d oder Cyclophosphamid; Sauerstoff
renale Nebenwirkungen	Urin-Status, Urin-Kultur; Urin-Mikroproteinanalyse; 24-Stunden-Sammelurin ggf. Nierenbiopsie	allgemein: Methylprednisolon 1 mg/kg/d
kardiale Nebenwirkungen	CK, Troponin, pro-BNP, Myoglobin EKG, Echokardiografie Koronarangiografie; PET-MRT des Herzen ggf. Herzmuskelbiopsie	allgemein: Methylprednisolon 1 mg/kg/d symptomatisch ggf. intensivmedizinisch schwere oder therapieresistente Verläufe: unklar
muskuloskeletale Nebenwirkungen	Myositis: CK, Troponin, Myoglobin, K, Ca, Harnsäure, ggf. Muskelbiopsie, Ausschluss Kardiomyositis Arthritis/rheumatische Erkrankung/Arteriitis temporalis: ANA, ENA, dsDNA-AK, CCP-AK, RF, klinische Untersuchung der Gelenke Ultraschall der A. temporalis, Ultraschall bzw. MRT betroffener Gelenke bzw. Sehnen	allgemein: Glukokortikoide 1 mg/kg/d schwere/rezidivierende Arthritis: Methotrexat oder TNF- α - Hemmer rezidivierende Arteriitis temporalis: Tocilizumab
neurologische Nebenwirkungen	neurologische Untersuchung Liquordiagnostik; MRT-Schädel EEG, EMG, NLG	allgemein: Methylprednisolon 1 mg/kg/d schwere oder therapieresistente Verläufe: ggf. Methylprednisolon 1 g über 3-5 Tage (e120)

Ein ganz neues Problem: Beurteilung des Ansprechens Progression- Pseudoprogression ?



„Disease can get worse before it gets better“

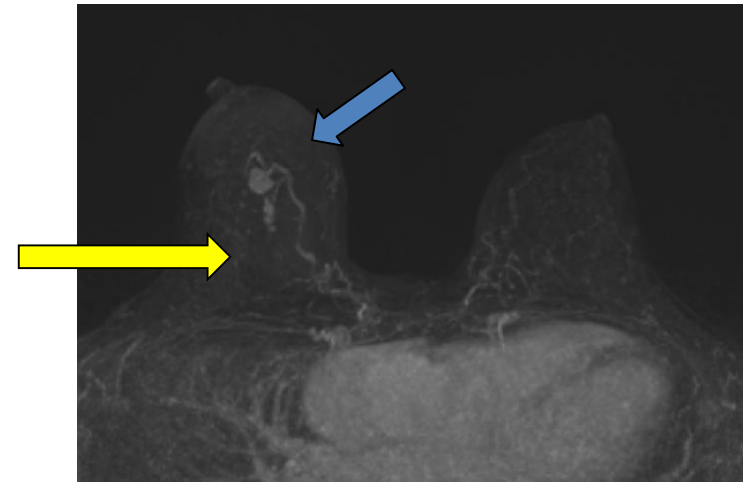
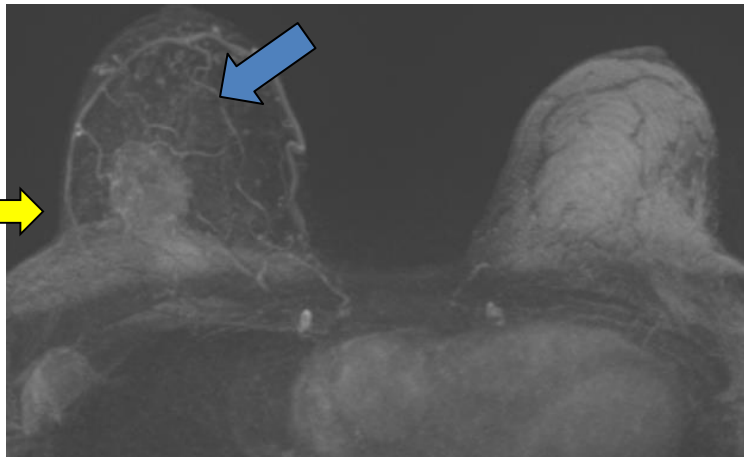
Erst nach 8-12 Wochen kann das tatsächliche
Ansprechen beurteilt werden.....



Neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab und Standardchemotherapie

45 j Pat., gute Response des primären Herdes, gleichzeitig hoch suspekte Bildgebung weiter innen. Und nun ?!

Vor
Therapie



Nach 6 Wo.:
Stanze:
B-Zell Infiltration

**Operation:
Komplette Remission**

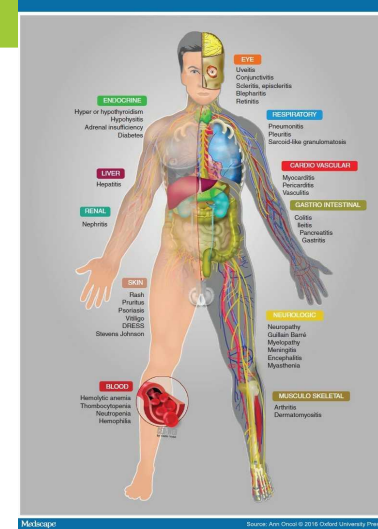


Resümee Checkpointinhibitoren:

Sehr interessante Therapie - aber :

Noch zu klären:

- Welche Patientin profitiert?
- Prädiktive Biomarker ?
- Welche Therapiekombinationen?
- Indikation frühzeitig oder erst bei MBC?
- Umgang mit Nebenwirkungen?
- Langfristige Nebenwirkungen?
- Kosten ?! (83.576/ Jahr und Patient....)



Pembrolizumab: Behandlung von Autoimmunreaktionen



Figure 2: Ipilimumab-Related Autoimmune Dermatitis Manifesting as a Maculopapular Rash on the Arm of a Patient

Autoimmunreaktion (< 1%)	Aktion bei CPC 2 oder höher
Uveitis oder Iritis	Augenarzt hinzuziehen und Beschwerden abklären. Zunächst lokal 1% Prednisolon, Pembrolizumab unterbrechen, bei stärkeren Beschwerden Prednisolon systemisch
Nephritis , Kreatininanstieg	Nephrologisches Konsil! Pembro unterbrechen, Prednisolontherapie, Dialyse ?
Gravierende Hautreaktionen wie generalisierten Ausschlag oder großflächigen Abschälen der Haut...	Dermatologen für die Abklärung hinzuziehen. Bei mäßigen Beschwerden topisch Steroide und harnstoffhaltige Cremes. Ansonsten Prednisolon systemisch , Sonnenlicht vermeiden!!
Karditis , Neuritis, Pankreatitis, HEPATITIS...	Jeweilige Spezialisten für die Abklärung hinzuziehen, Pembrolizumab stoppen, Prednisolon hochdosiert schon bei Verdacht!!

Pembrolizumab: Mögliche Autoimmunreaktionen und deren Behandlung

„Es gibt nichts,
was es nicht gibt!“

Autoimmunreaktion (< 1%)	Aktion bei CPC 2 oder höher
Colitis (Diarrhoe>6, Dehydratation	Therapie stoppen, Stuhlproben, symptomatische Therapie, bei blutigen Stuhl etc Endoskopie u. Biopsien, Cortison wie oben
Endocrine NW wie Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hypophysitis...	Andere Ursachen abklären, ggf. MRT des Kopfes, Pembrolizumab pausieren Hormon- und Elektrolytsubstitution nach Labor Therapieversuch mit Cortison, beginnend 40mg Predni, endokrinologische Mitbehandlung
Pneumonitis	Therapie stoppen, Ggf. antiinfektiöse Therapie, ggf. Röntgen-Thorax u. Bronchoskopie, Prednisolon 100-200mg/d Nach Besserung ausschleichen Pembrolizumabtherapie kann reinitiiert werden, wenn Predni ausgeschlichen werden konnte