

Aus Forschung und Entwicklung

Fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom

Etwa die Hälfte der Patienten spricht auf Cemiplimab an

Dr. Maren Mundt, Duingen

UV-Strahlung führt zu einer hohen Mutationslast in der DNA der Haut und damit zu potenziell immunogenen Genprodukten. Das und die Häufung von Plattenepithelkarzinomen nach immunsuppressiven Therapien sind Argumente dafür, dass eine Immuntherapie bei dieser Form des Hautkrebs wirken könnte. In zwei Studien mit Cemiplimab, einem neuen PD-1-Antikörper, sprachen etwa 50 % der Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung auf die Therapie an.

Für die Therapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms gibt es bisher keine zugelassene systemische Therapie. Die Erkrankung wird in der

Tab. 1. Studiendesign der Phase-I- und Phase-II-Studie zur Immuntherapie von Plattenepithelkarzinomen mit Cemiplimab (nach Migden MR et al. 2018)

Erkrankung	Fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom
Studientyp 1	Interventionsstudie: Phase I mit Dosis-Expansionskohorten
Intervention	Cemiplimab
Patienten	26 Patienten
Zielparame-ter	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sicherheit und Nebenwirkungen ■ Ansprechrate und Dauer des Ansprechens
Studientyp 2	Interventionsstudie Phase II, nicht randomisiert
Patienten	59 Patienten
Intervention	Cemiplimab
Primärer Endpunkt	Ansprechrate
Sponsor	Firmenunabhängig

Regel chirurgisch erfolgreich kuriert. Bei wenigen Patienten ist die Krebserkrankung jedoch aufgrund von fortschreitender lokaler Progression oder Metastasierung unheilbar. Schätzungen zufolge starben im Jahr 2012 in den USA 3900 bis 8700 Patienten an diesem fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinom [2].

Tumorzellen, die den Liganden 1 des Programmed-Cell-Death-1-Proteins (PD-L1) ausbilden, können zytotoxische T-Lymphozyten inaktivieren, indem sie an das PD-1-Protein der T-Zelle binden. Immuntherapien mit Antikörpern gegen PD-1 oder den Liganden können das verhindern. Der PD-1-Antikörper Cemiplimab wurde in zwei Studien bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem kutanem Plattenepithelkarzinom untersucht (Tab. 1).

In der Phase-I-Studie (Infokasten) betrug das mediane Alter 73 (55–88) Jahre. Fast alle Patienten waren vorab bereits mit Radio- oder systemischen Therapien behandelt worden. Die Behandlungsdauer betrug bis zu 48 Wochen, das mediane Follow-up

Infokasten

Angesichts der vielen neuen Krebstherapien, die derzeit entwickelt werden, wird die Studienphase I manchmal erweitert. Sie dient nicht mehr ausschließlich der Prüfung von Sicherheit und Verträglichkeit. Es werden mehr Patienten als bei Phase I üblich eingeschlossen, sodass Kohorten gebildet werden können, bei denen bereits Informationen zum Ansprechen auf die Therapie protokolliert werden. Die Kohorten können z. B. unterschiedliche Dosen des Medikaments bekommen (Dose Expansion Cohorts, DEC) oder Subgruppen sein, deren Tumore molekulare Eigenschaften haben, die in der präklinischen Forschung als möglicherweise therapierelevant identifiziert wurden [1].

11 Monate. Als Nebenwirkungen traten Obstipation, Appetitlosigkeit, Durchfall, Hyperkalzämie, Hypophosphatämie, Schwindel und Infektionen der Harnwege auf, die häufigste Nebenwirkung war Fatigue. Es kam zu fünf Todesfällen, drei davon waren auf Progression der Krebserkrankung zurückzuführen. Die Ansprechrate, die von einem unabhängigen Bewertungskomitee ermittelt wurde, betrug 50 % (95%-KI 30–70). Die Dauer des Ansprechens übertraf bei 7 der 13 Patienten, die ansprachen, sechs Monate.

In beiden Studien wurde alle acht Wochen überprüft, ob die Patienten auf Cemiplimab ansprechen. Die Fortschritte der Therapie wurden photographisch dokumentiert.

Die Patienten der Phase-II-Studie mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom waren zwischen 38 und 93 Jahre alt (Median: 71 Jahre). Vorab waren 50 der Patienten bereits mit Radiotherapie und 33 mit systemischen Therapien behandelt worden. Die Ansprechrate der Immuntherapie betrug 47 % (95%-KI 34–61). Die Rate einer andauernden Kontrolle der Erkrankung betrug 61 % (95%-KI 38–93). Es gab elf Todesfälle, acht davon durch Progression der Erkrankung.

Die Auswertung einer Phase-II-Kohorte von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom ist noch nicht abgeschlossen und wird deshalb später publiziert.

Fazit der Studienautoren

Etwa die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Haut sprach auf Cemiplimab an. Die Nebenwirkungen waren ähnlich wie die unter einer Therapie mit anderen PD-1-Inhibitoren.

Quelle

Migden MR, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:341–51.

Literatur

1. Iasonos A, et al. Early phase clinical trials – are dose expansion cohorts needed? *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:626–8.
2. Karia PS, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:957–66.

Glioblastom

Rekombinantes Poliovirus: neue Tumorthherapie am Horizont?

Dr. Miriam Sonnet, Rheinstetten

PVSRIPO, ein genetisch verändertes Poliovirus, wird zurzeit für die Therapie von Glioblastomen getestet. In einer Dosiseskaltionsstudie ermittelten die Autoren die Phase-II-Dosis sowie limitierende toxische Effekte. Außerdem wurden erste Daten zum Gesamtüberleben und zum progressionsfreien Überleben vorgestellt.

Trotz aggressiver Behandlungsstrategien sind die Überlebensraten von Patienten mit Glioblastomen schlecht. Chemo-, Radio- und zielgerichtete Therapien kommen schnell an ihre Grenzen. Auch die Blockade der Immuncheckpoints scheint keine Option zu sein.

Die Nutzung onkolytischer Viren gerät jedoch immer mehr in den Fokus der Forschung. PVSRIPO, ein genetisch verändertes Poliovirus, wird zurzeit in Studien getestet. Bei dem Virus wurde die interne ribosomale Eintrittsstelle (IRES) durch die vom humanen Rhinovirus Typ 2 ersetzt [1, 3]. Es kann somit keine Polio- oder Meningoenzephalomyelitis auslösen. PVSRIPO erkennt den CD155-Poliovirusrezeptor, der auf

neoplastischen Zellen solider Tumoren hoch exprimiert vorliegt. Wie In-vitro-Experimente zeigen, fördert die Infektion von neoplastischen Zellen mit PVSRIPO zytotoxische Effekte [2, 4].

In einer neuen Studie wurde das Toxizitätsprofil von PVSRIPO bei Patienten mit Grad-4-Glioblastomen getestet. Die Studie diente zudem der Dosisfindung für Phase-II-Studien. Weiteres Ziel war unter anderem die Bestimmung des geschätzten Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe.

Dosiseskaltation und Toxizitätsbestimmung

Die Dosiseskaltation ist in **Tabelle 1** gezeigt. Die Autoren definierten do-

sislimitierende, toxische Effekte als solche vom Grad 3 oder 4, die nicht innerhalb von zwei Wochen verschwanden. Auch Todesfälle, die mit der Therapie in Verbindung gebracht werden konnten, fielen in diese Kategorie. Schwere autoimmune toxische Effekte vom Grad 2 oder höher wurden ebenfalls als dosislimitierend angesehen, wenn sie innerhalb von zwei Wochen nach PVSRIPO-Infusion aufgetreten waren.

Dosislimitierende Effekte

In der Studie wurde Level –1 ($5,0 \times 10^7$ TCID₅₀ [Tissue-culture infectious doses]) als Phase-II-Dosis bestimmt. Bei einem Patienten, der mit der Dosierung Level 5 behandelt worden war, trat ein toxischer Effekt (intrakranielle Blutung vom Grad 4) auf. Nach Entfernung litt er unter einer rechtsseitigen Hemiparese und einer Aphasie. Es wurden jedoch keine vasculären Alterationen und keine virale Aktivität, die mit der PVSRIPO-Infusion in Verbindung gebracht werden konnten, festgestellt.

Die Infusion verursachte bei keiner Dosis eine Enzephalomyelitis, Polio-myelitis, Meningitis oder systemische Autoimmunreaktionen. Zwei Patienten verstarben während der Studie. Bei 69 % der Patienten, die eine PVSRIPO-Infusion erhielten, traten Nebenwirkungen vom Grad 1 oder 2