

Operabilität und pathologisches Ansprechen des Lungenkarzinoms nach neoadjuvanter Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Operability and Pathological Response of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Neoadjuvant Therapy with Immune Checkpoint Inhibition

Autoren

E. Lücke¹, C. Ganzert¹, S. Föllner¹, A. Wäsche¹, D. Jechorek², V. Schoeder², T. Walles³, P. Genseke⁴, J. Schreiber¹

Institute

- 1 Klinik für Pneumologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg
- 2 Institut für Pathologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg
- 3 Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Abteilung Thoraxchirurgie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg
- 4 Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg

eingereicht 24.4.2020

akzeptiert 14.6.2020

online publiziert 20.8.2020

Bibliografie

Pneumologie 2020; 74: 766–772

DOI 10.1055/a-1199-2029

ISSN 0934-8387

© 2020, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Eva Lücke, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät, Klinik für Pneumologie, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, Deutschland
eva.luecke@med.ovgu.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Eine Blockade von Immun-Escape-Mechanismen (z. B. PD1/PD-L1) mit Immun-Checkpoint-Inhibition (ICI) kann das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wesentlich verlängern und ausgeprägte Remissionen induzieren. Eine neoadjuvante ICI bei Patienten mit resektablem (UICC-Stadium III) oder oligometastasiertem (UICC-Stadium IVA) NSCLC wurde bisher kaum untersucht.

Patienten/Methoden Es wurden Biopsien von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder oligometastasiertem NSCLC untersucht. Es erfolgte bei einer PD-L1-Expression

> 50 %, gutem ECOG-Status und zu erwartender Operabilität die ICI-Applikation und nach ca. 4 Wochen die thoraxchirurgische OP. Alle Patienten erhielten ein komplettes Staging einschließlich PET-CT, cMRT und endobronchialen Ultraschall. Es wurden die Verträglichkeit, das radiologische und histologische Tumoransprechen und das chirurgische Outcome analysiert.

Ergebnisse 4 Patienten (2 männlich, 2 weiblich, Alter 56–78 Jahre, n=3 Adenokarzinom, n=1 Plattenepithelkarzinom) erhielten präoperativ einen ICI. Alle Patienten hatten lokal fortgeschrittene Tumore, und die mediastinalen Lymphknoten waren in 3 Fällen positiv. Bei einem Patienten lag eine isolierte Hirnmetastase vor, welche stereotaktisch radiotherapiert wurde. Alle Patienten erhielten präoperativ komplikationslos 2–6 Zyklen eines ICI (3 × Pembrolizumab; 1 × Atezolizumab). Dies führte nicht zu einer Verzögerung der OP. Nach iRECIST zeigten 3 Tumore eine partielle response (PR), und ein Patient wies ein stable disease (SD) auf. Alle Tumore wurden komplett reseziert, und die OP erwies sich trotz inflammatorischer Veränderungen als technisch unproblematisch. Es gab keine behandlungsbezogene Morbidität oder Mortalität und keine perioperativen Komplikationen. In den Resektaten waren jeweils 2-mal ein komplettes pathologisches Ansprechen (CPR), Regressionsgrad III nach Junker, und 2-mal ein Regressionsgrad IIa nach Junker nachweisbar. Das mittlere Follow-up betrug 12 (1–24) Monate. Die PPR-Patienten entwickelten entweder Fernmetastasen nach 6 Monaten oder ein Lokalrezidiv nach 4 Monaten. Die CPR-Patienten sind bisher rezidivfrei.

Schlussfolgerungen Eine neoadjuvante Therapie mit ICI ist gut verträglich und kann bei ausgewählten Patienten eine komplette Tumorremission induzieren. Die Behandlung hat keinen negativen Einfluss auf den chirurgischen Eingriff. Die Prognose ist vielversprechend bei CPR und eingeschränkt bei PPR.

ABSTRACT

Background The blockade of immune escape mechanisms (e. g. PD1/PD-L1) using immune checkpoint inhibition (ICI) can significantly prolong survival and induce remission in

patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Less is known about neoadjuvant ICI in patients with resectable (UICC stage III) or oligometastatic (UICC stage IVa) NSCLC.

Methods Tissue biopsies from patients with advanced or oligometastatic NSCLC were screened for PD-L1 expression. In case of PD-L1-expression >50%, ECOG status of 0 or 1 and expected operability, patients received ICI. After about four weeks, patients underwent thoracic surgical resection. In all patients, a complete staging, including PET-CT, cMRI, and endobronchial ultrasound, was performed. The tolerability, the radiological and the histopathological tumor response as well as the surgical and oncological outcomes were analyzed.

Findings Four patients (2 male, 2 female, age 56–78 years, n=3 adenocarcinoma, n=1 squamous cell carcinoma) with local advanced tumors received ICI before surgical resection. In three cases the mediastinal lymph nodes were positive. One patient had a single cerebral metastasis which was treated with radiotherapy. All four patients underwent

therapy with two to six cycles of ICI (3 × pembrolizumab, 1 × atezolizumab) without any complication, and ICI did not delay the time of surgical resection. According to iRECIST, three patients showed partial response (PR), one patient had stable disease (SD). All tumors were completely resected. The thoracic surgical procedures proved to be technically unproblematic despite inflammatory changes. There were neither treatment-related deaths nor perioperative complications. In the resectates, complete pathological response (CPR, regression grade III) and regression grade IIb were detected twice. The average time of follow-up was 12 (1–24) months. Patients with PPR developed distant metastasis after six months or a local recurrence after four months. The CPR patient is relapse free to date.

Conclusion In selected patients, neoadjuvant therapy with ICI is well tolerated and can induce a complete remission of the tumor. Treatment with ICI has no negative impact on the surgical procedure. Prognosis seems to be promising in CPR and limited in PPR.

Einleitung

Das Lungenkarzinom hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer der häufigsten Todesursachen entwickelt [1]. In Deutschland werden ca. 33 000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 17 000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen diagnostiziert. 2018 wurde in den USA bei 234 030 Patienten ein Lungenkarzinom neu diagnostiziert [2]. Die geschätzte Mortalität liegt für das Jahr 2018 bei 83 550 Todesfällen für Männer und 70 500 Todesfällen für Frauen [3]. Lungenkrebs hat zusammen mit Leber- und Bauchspeicheldrüsenkrebs eine der niedrigsten Überlebensraten. Zwischen 2003 und 2009 lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 18% [4–6].

Seit Januar 2017 erfolgt die Einteilung der Lungenkarzinome nach IASCL/UICC 8 [7]. Im UICC-Stadium IA, IB, IIA und IIB ist die Operation die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen bestehen. Im frühen Krankheitsstadium kann eine chirurgische Resektion oft kurativ sein.

Das UICC-Stadium III ist heterogen. Insbesondere die Lokalisation von Lymphknotenmetastasen ist prognostisch relevant, sodass die 5-Jahres-Überlebensraten im UICC-Stadium IIIA zwischen 15 und 40% und im Stadium IIIB zwischen 5 und 10% liegen [8]. V.a. die betroffenen Lymphknotenstationen und die Ausdehnung sind prognostisch relevant. Lokal fortgeschrittene Tumore (z. B. Infiltrationen von Pulmonalarterien, Thoraxwand, Trachea oder Mediastinum) können eine thoraxchirurgische Herausforderung darstellen. Im Stadium III sind multimodale Therapiekonzepte die Regel und eine interdisziplinäre Entscheidungsfindung essenziell. Aktuell kann in Bezug auf die Wirksamkeit kein Unterschied zwischen einer prä- und postoperativen Chemotherapie festgestellt werden [9]. In Anbetracht dieser Ergebnisse sind neue multimodale Behandlungsstrategien dringend erforderlich, um das Langzeitüberleben der Patienten zu verbessern.

Der Stellenwert einer Immuntherapie in multimodalen Therapiekonzepten ist hingegen noch nicht abschließend geklärt, erste Beobachtungen sind jedoch vielversprechend.

Pathologisches Ansprechen

1997 veröffentlichten Junker et al. [10] Ergebnisse einer Multicenterstudie, bei der Resektionspräparate von 35 Patienten nach neoadjuvanter Therapie (Radio- und Chemotherapie) aufgearbeitet wurden. Es wurden verschiedene Regressionsgrade definiert (► Tab. 1). Die Patienten mit den Regressionsgraden IIb und III wurden als sog. *Responder* zusammengefasst und hatten ein signifikant längeres medianes Überleben von 27,9 Monaten. *Nonresponder* waren die Patienten mit den Regressionsgraden I und IIa, hier lag die mediane Überlebenszeit bei 12,7 Monaten.

► Tab. 1 Einteilung Regressionsgrad nach Junker.

Einteilung Regressionsgrad nach Junker	Definition
Regressionsgrad I	keine oder ausschließlich spontane Tumorregression
Regressionsgrad IIa	morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit mindestens 10% vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors
Regressionsgrad IIb	unvollständige therapieinduzierte Tumorregression mit weniger als 10% vitalem Tumorgewebe
Regressionsgrad III	komplette therapieinduzierte Tumorregression im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten

► Tab. 2 Patientencharakteristika, Diagnose und präoperative Therapie.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Alter bei ED [Jahre]	78	64	55	69
Geschlecht	weiblich	männlich	weiblich	männlich
ECOG-Status	1	0	0	1
TMN-Klassifikation	cT4 cN2 mM0	cT2 cN3 cM1b (cer)	cT4 cN3 cM0	cT3 cN0 cM1b (oss)
UICC-Stadium	IIIB	IVa	IIIC	IVb
Histologie	Plattenepithelkarzinom G2	Adenokarzinom G3	Adenokarzinom G3	Plattenepithelkarzinom G3
PD-L-1-Status	90 %	80 %	0 %	50 %
neoadjuvante Immuntherapie	Wirkstoff	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
	Dosierung	200 mg	200 mg	1200 mg
	Zyklen	2 (Wdh d 21)	4 (Wdh d 21)	6 (Wdh d22)
andere Vortherapien	keine	zerebrale Bestrahlung	kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin	VATS und Pleurodesse 07/17

In Studien ist die *major pathological response* (MPR) nach neoadjuvanter Therapie häufig ein Surrogat-Endpunkt, welches auf einen guten Behandlungseffekt bzw. Wirksamkeit hinweist. Die MPR ist definiert als ein Vorhandensein von weniger als 10 % vitalen Tumorzellen im resezierten Präparat. Bei komplettem pathologischem Ansprechen (*complete pathological response*, CPR) sind keine vitalen Tumorzellen im Resektat zu sehen. Untersuchungen haben gezeigt, dass die MPR mit dem Langzeitüberleben korreliert [11, 12].

Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass der Regressionsgrad bzw. das Vorliegen von vitalem Tumorgewebe mit dem Überleben assoziiert ist. Betticher et al. [13] untersuchten prospektiv den Anteil vitalen Tumorgewebes. Lag das pathologische Ansprechen bei >60 %, hatten die Patienten ein medianes OS (*overall survival*) von 61 Monaten, verglichen mit 22 Monaten in der Gruppe der Patienten mit einem pathologischen Ansprechen von <60 %. 22 % der untersuchten Patienten hatten >90 % pathologisches Ansprechen [14]. Auch Pataer et al. [12] und Chaft et al. [15] haben in jüngeren Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse erzielen können. Weniger als 10 % vitales verbliebenes Tumorgewebe in reseziertem Lungen- und Lymphknotengewebe nach neoadjuvanter Vorbehandlung kann somit als Ersatz für das Abschätzen des Gesamtüberlebens bei Patienten mit resezierbaren NSCLCs dienen.

Neoadjuvante Therapie

Besteht präoperativ Unsicherheit über die Möglichkeit einer R0-Resektion, so kann für einzelne Patienten im Sinne individueller Therapiekonzepte die neoadjuvante Strahlenchemotherapie eine alternative Option darstellen. Es ist bisher jedoch nicht gesichert, inwieweit eine neoadjuvante Systemtherapie mit zielgerichteten bzw. immunologisch aktiven Substanzen praktikabel ist und einen prognostischen Vorteil erzielt.

Die Immunonkologie hat sich in den letzten Jahren zu einem wesentlicher Therapiepfeiler in der Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms entwickelt. Initial waren die Immun-Checkpoint-Inhibitoren nur in der Zweitlinientherapie zugelassen, mittlerweile wird die Immuntherapie auch in der Kombinations- und Erstlinientherapie angewandt. Darüber hinaus wird der Immun-Checkpoint-Inhibitor Durvalumab nach Radiochemotherapie des NSCLC im UICC-Stadium III angewandt.

Patienten/Material und Methoden

Zwischen 2017 und 2019 wurden 4 Patienten mit einem NSCLC im UICC-Stadium III und IV nach neoadjuvanter Immuntherapie operiert und die Ergebnisse im Folgenden dargestellt:

Alle Patienten erhielten ein komplettes onkologisches Staging einschließlich FDG-PET-CT, zerebraler Bildgebung (cMRT) und endobronchialen Ultraschall mit Feinnadelaspiration zum Lymphknotenstaging. Bei einer PD-L1-Expression >50 % (eine Patientin hatte jedoch eine PD-L1-Expression von 0 %), gutem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 und zu erwartender Operabilität erfolgte die Applikation eines Immun-Checkpoint-Inhibitors und in der Folge nach ca. 4–6 Wochen die Operation. Es wurden die Verträglichkeit, das radiologische und histologische Tumorsprechen und der postoperative chirurgische und der onkologische Verlauf analysiert.

Die Patientencharakteristika sowie der präoperative Verlauf sind in ► Tab. 2 zusammengefasst. Der Regressionsgrad nach Junker et al. [10] sowie MPR und CPR wurden in den OP-Präparaten analysiert. Die postoperative TMN-Klassifikation, das histopathologische Ansprechen und der weitere Verlauf sind in ► Tab. 3 dargestellt. Eine erneute Bestimmung des PD-L-1-Status am OP-Resektat ist bei allen Patienten nicht erfolgt.

► **Tab. 3** Daten zu Operation, histologischer Aufarbeitung und Verlauf.

		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Zeitpunkt OP [Tage nach ICI]		30	45	36	37
intra- oder postoperative Komplikationen		nein	nein	ja (siehe Text)	nein
Resektion		R0	R0	R0	R0
postoperative TMN-Klassifikation		ypT0 ypN0 (0/21) L0 V0 Pn0	ypT0 ypN0 (0/25) L0 V0 Pn0	ypT2a ypN0 (0/8) V1 L1	ypT3 ypN0 (0/13) V0 L0 Pn0
pathologisches Ansprechen		CPR	CPR	45 – 55 % vitaler Resttumor	80 – 90 % vitaler Resttumor
Regressionsgrad nach Junker		III	III	Ila	Ila
Rezidiv/Progress	Zeitpunkt [in Monaten nach OP]	./.	11	7	15
	Lokalisation		zerebrale Metastase	Niere und Nebenniere	mediasternal/parasternal

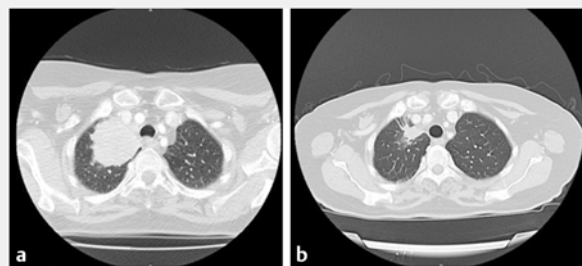
CPR: Complete pathological response; R0: kein Residualtumor

Patient 1

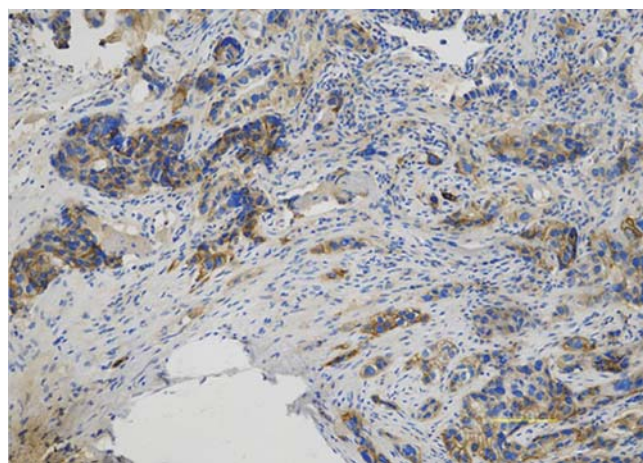
Bei einer 78-jährigen Patientin lag ein mäßig differenziertes Plattenepithelkarzinom im rechten Oberlappen im Sinne eines Pancoast-Tumors ohne Fernmetastasierung vor. Bei großem Pancoast-Tumor mit Mediastinalinfiltration und breiter Beziehung zur Pleura parietalis erfolgte im Stadium UICC IIIB (mT4 mN2 mM0) und 90% PD-L1-Expression eine Immuntherapie mit Pembrolizumab 200 mg (Wiederholung an Tag 21). Aktivierende Mutationen wurden im initialen Tumorstadium IIIB nicht bestimmt. Bei deutlich regredientem Lokalbefund (siehe ► **Abb. 1**) erfolgte eine erweiterte obere Bilobektomie rechts mit extrapleuraler Auslösung des Oberlappens in kurativer Intention einen Monat nach der zweiten Gabe von Pembrolizumab sowie eine diagnostische Biopsie der Pleura parietalis und eine Bronchusplastik im Bereich des Bronchus intermedius und eine systematische Lymphadenektomie. Der Eingriff sowie der postoperative Verlauf waren komplikationslos. Histologisch zeigte sich eine CPR ohne Nachweis von vitalen Tumorzellen. In der bisherigen Tumornachsorge ist die Patientin rezidivfrei.

Patient 2

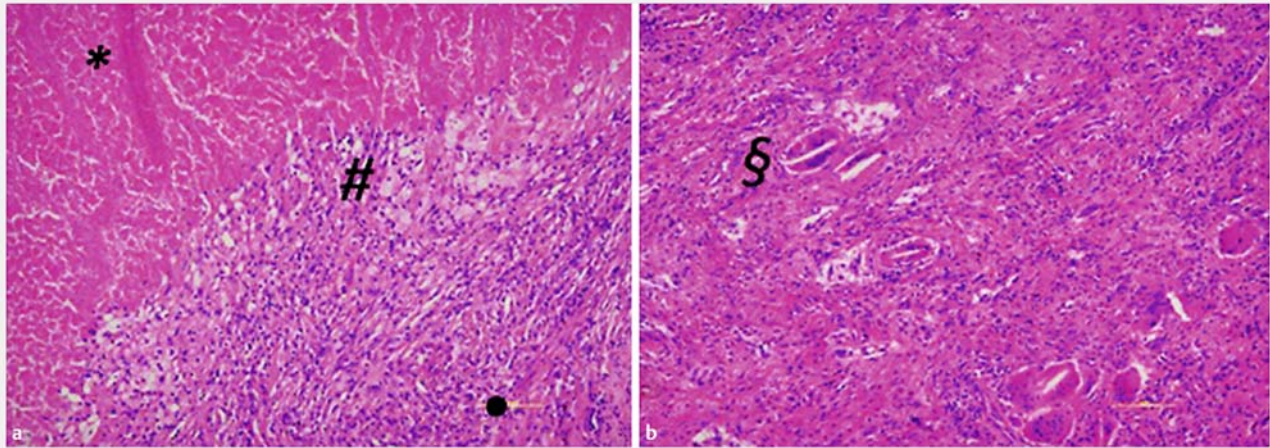
Bei einem 64-jährigen Patienten lag ein TTF-1-positives, mäßig differenziertes Adenokarzinom (PD-L1 80%, negativ für T790 M, EGFR, EML-4-ALK, ROS1) im linken Oberlappen, mit exophytischem Tumorwachstum im linken Oberlappenbronchus, vor. Im zerebralen MRT gelang der Nachweis einer solitären, linksokzipital lokalisierten Metastase. Bei oligometastasiertem UICC-Stadium IVa (cT2 cNx cM1b) erfolgte eine kurativ intendierte stereotaktische Bestrahlung der zerebralen Metastase. Ein FDG-PET-CT ergab zudem einen positiven Glukosestoffwechsel in den Lymphknotenstationen LN4R (SUV 7,25), LN4L (SUV 3,94),



► **Abb. 1** Patient 1: **a** Primärtumor im rechten Oberlappen bei Erstdiagnose. **b** CT-morphologische Verlaufskontrolle nach 2 Zyklen ICI mit deutlich regredientem Lokalbefund.



► **Abb. 2** Patient 2: PD-L1-Immunhistologie mit membranöser Expression in 80% der Tumorzellen.



► **Abb. 3** Patient 2: **a** * therapieinduzierte Tumornekrose ohne vitale Zellen, # resorptive Entzündung mit Schaumzellen, • chronisch fibrosierende Entzündung. **b** § perilesionale Fremdkörperreaktion mit mehrkernigen Riesenzellen (HE-Färbung; Vergrößerung 1:100).

LN6 (SUV 8,27) und LN11L (SUV 8,67), jedoch keinen Anhalt für weitere Fernmetastasen. Im EBUS wurde eine pN3-Situation zytologisch verifiziert.

Bei dem Patienten ist bei einer PD-L1-Expression von 80% (siehe ► **Abb. 2**) im Rahmen eines individuellen Therapiekonzeptes der ICI Pembrolizumab (insgesamt 4 Gaben à 200 mg, Wiederholung Tag 21) verabreicht worden. 6 Wochen nach letzter Applikation der Immuntherapie erfolgte, nach erneutem Re-Staging einschließlich PET, cMRT und EBUS ohne Nachweis von neuen Tumormanifestationen, die Operation als linksseitige Pneumonektomie bei Ummauerung der zentralen linken Pulmonalarterie mit systematischer Lymphadenektomie. In der histologischen Aufarbeitung waren die entnommenen Lymphknoten der Stationen LN9, LN7, LN10L, LN11L, LN12L ohne Tumordinfiltrate. Der Primärtumor wies multiple Nekrosen ohne vitale Tumorzellen (Regressionsgrad III nach Junker) auf. Aufgrund des initial metabolisch positiven Lymphknotenbefundes in Position LN 4R erfolgte eine mediastinale Nachbestrahlung. 11 Monate postoperativ wurde eine neue, rechtstemporale zerebrale Metastase nachgewiesen und reseziert sowie nachbestrahlt. Aktuell ist der Patient, wie in ► **Abb. 3** dargestellt, ein Jahr seit der neurochirurgischen Operation und zerebralen Nachbestrahlung rezidivfrei.

Patient 3

Bei einer 55-jährigen Patientin wurde in einer auswärtigen Klinik ein TTF-1-positives, niedrig differenziertes Adenokarzinom im rechten Oberlappen diagnostiziert. PDL wurde nicht exprimiert, andere aktivierende Mutationen wurden im initialen Tumorstadium IIIC nicht bestimmt. Im Staging mit FDG-PET-CT und endobronchialen Ultraschall gelang der Nachweis von Tumorzellen in der Lymphknotenstation LN2L entsprechend eines UICC-Stadiums IIIC (mT4 pN3 cM0). Es erfolgte die Einleitung einer Radiochemotherapie mit Cisplatin 25 mg/m² und einer Strahlendosis von 66 Gy. Ca. 13 Monate nach Erstdiagnose bestätigte ein erneutes FDG-PET-CT einen Rezidivverdacht im

rechten Oberlappen und in paratrachealen Lymphknoten. Gemäß interdisziplinärem Tumorboardbeschluss erhielt die Patientin eine Zweitlinien-Therapie mit dem ICI Atezolizumab (1200 mg, Wiederholung an Tag d 22) über insgesamt 6 Zyklen. Aufgrund eines Wohnortwechsels erfolgte die weitere Betreuung in unserer Klinik. Im Re-Staging zeigte sich ein regredienter Lokalbefund (cT1c) im rechten Oberlappen ohne Anhalt für eine regionale oder Fernmetastasierung. In der interdisziplinären Diskussion wurde ein operatives Vorgehen entschieden. Die erweiterte Oberlappenresektion mit Adhäsionslyse und intraperikardialer Venenversorgung und systematischer Lymphadenektomie erfolgte insgesamt 20 Monate nach Erstdiagnose und 4 Monate nach Beginn der Immuntherapie. Die histologische Aufarbeitung ergab eine R0-Resektion bei postoperativem Tumorstadium Ib nach UICC (ypT2a ypN0 (0/8) V1 L1 Pn0) mit 45–55% vitalem Resttumor. Der Regressionsgrad nach Junker et al. beträgt somit IIa. Der postoperative Verlauf war durch eine Thrombose der Venae jugularis beidseits und der Vena brachiocephalica kompliziert, eine Stentimplantation war notwendig. Im postoperativen Tumorboard entschieden wir uns interdisziplinär bei R0-Resektion und postoperativem Stadium Ib nach UICC gegen eine adjuvante Therapie und für die Tumornachsorge. 6 Monate nach der Operation kam es zu einer linksseitigen Nierenmetastase. Es wurde erneut die Immuntherapie mit Atezolizumab über 5 Zyklen eingeleitet. Im Weiteren kam es zu einem Progress mit zerebralen und ossären Metastasen, die eine Strahlentherapie und palliative Chemotherapie erforderten.

Patient 4

Bei einem 69-jährigen Patienten lag ein Plattenepithelkarzinom (PD-L1-Expression 50%) im linken Unterlappen vor. Aufgrund einer extern vermuteten M1-Situation war eine ICI-Therapie mit Pembrolizumab erfolgt. Der Patient stellte sich danach zur Zweitmeinung vor. Nach Komplettierung des Stagings mit FDG-PET-CT, cMRT und EBUS wurde das Tumorstadium auf mT3 mN0

mM0 (UICC-Stadium IIB) korrigiert, weshalb eine Lobektomie des linken Unterlappens indiziert war, die somit nach 2-maliger Applikation Pembrolizumab 200 mg erfolgte. Aufgrund der Herabstufung in das UICC-Stadium IIB ist durch uns keine Mutationsanalytik erfolgt. Es fand die erweiterte Unterlappenresektion mit intraperikardialer Gefäßdarstellung und Lymphadenektomie statt. Histologisch lag eine R0-Resektion vor, in der Aufarbeitung stellten sich ein Regressionsgrad IIa nach Junker dar, 80–90% der Tumorzellen waren vital, (ypT3 ypN0 (0/13) V0 L0 Pn0). Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Eine adjuvante Systemtherapie wurde dem Patienten angeboten, seinerseits jedoch abgelehnt. 15 Monate nach der Operation zeigte sich in der Tumornachsorge der Verdacht auf ein Rezidiv linksparasternal. Im FDG-PET-CT war dies die alleinige Lokalisation. Es erfolgte die Tumorsektion der links parasternalen Raumforderung über eine mediane Sternotomie. Bei R1-Resektion erfolgte die lokale Nachbestrahlung. Aktuell ist der Patient in der erneuten Tumornachsorge und rezidivfrei.

Ergebnisse

4 Patienten (2 männlich, 2 weiblich, Alter 56–78 Jahre, n=3 Adenokarzinom, n=1 Plattenepithelkarzinom) erhielten präoperativ einen ICI. Alle Patienten hatten lokal fortgeschrittene Tumore (T3, T4 oder T2 mit N3-Lymphknoten). Die mediastinalen Lymphknoten waren in 3 Fällen positiv (N2 oder N3). Bei einem Patienten lag eine isolierte Hirnmetastase vor, welche radiotherapiert wurde. Alle Patienten erhielten präoperativ komplikationslos 2–6 Zyklen ICI (3 × Pembrolizumab; 1 × Atezolizumab). Dies führte nicht zu einer Verzögerung der OP. Nach RECIST 1.1 zeigten 3 Tumore eine partielle response (PR), ein Patient wies ein stable disease (SD) auf. Alle Tumore wurden komplett reseziert, und die Operation erwies sich trotz inflammatorischer Veränderungen als technisch unproblematisch. Es gab keine behandlungsbezogene Mortalität und keine perioperativen Komplikationen. In den Resektaten waren jeweils 2-mal ein komplettes pathologisches Ansprechen (CPR) ohne Nachweis vitaler Tumorzellen und 2-mal mehr als 10% vitaler Resttumor. Das mittlere Follow-up betrug 12 (1–24) Monate. Die 2 Patienten mit histologischem Nachweis vitaler Tumorzellen entwickelten entweder Fernmetastasen nach 6 Monaten oder ein Lokalrezidiv nach 4 Monaten. Die CPR-Patienten sind bisher rezidivfrei.

Diskussion

Der Stellenwert der Immuntherapie im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte ist noch weitgehend ungeklärt. Auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019 wurden von Kwiatkowski DJ et al. Daten des LCMC3-Trials [16] präsentiert. Hier wurden Patienten in den UICC-Stadien IB bis IIIB, im Rahmen einer Phase-II-Studie, neoadjuvant mit einer Immuntherapie vor geplanter Operation behandelt. Es wurden 2 Zyklen Atezolizumab (1200 mg an Tag 1 und Tag 22) appliziert. 46% der Patienten befanden sich im UICC-Stadium III. Der primäre Endpunkt war die MPR. 90 von 101 Patienten konnten operativ reseziert werden, 8 Patienten hatten eine Treibermutation.

Bei 18% der verbliebenen 85 Patienten lag postoperativ eine MPR vor. Eine radiologische partielle Remission (PR) hatten zum Zeitpunkt der Operation 6 Patienten, 72 Patienten hatten eine stabile Erkrankung (SD). Lediglich 4 Patienten waren im Progress (PD). Der Effekt war unabhängig vom Status der PD-L1-Expression. Unerwartete Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten traten nicht auf. Eine Vollpublikation dieser Daten liegt bisher nicht vor.

Die NEOSTAR-Studie von Cascone et al. ist ebenfalls eine Phase-II-Studie, welche auf dem Kongress der ASCO 2019 präsentiert und mittlerweile von Sepesi et al. vollpubliziert wurde [17]. Diese Studie war ähnlich konzipiert und hatte die MPR als Endpunkt. Patienten im UICC-Stadium I-IIIa waren eingeschlossen. Diese Patienten erhielten 3 Zyklen Nivolumab oder 3 Zyklen der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab (monoklonaler Antikörper gegen CTLA-4). Hier wurden 34 von 41 Patienten nach Applikation reseziert. Die MPR-Rate lag bei 29% (20% für Nivolumab-Monotherapie, 43% für die Kombination Nivolumab und Ipilimumab). Je 3 Patienten pro Arm hatten einen Progress. Unerwartete Toxizitäten sind auch in dieser Studie nicht aufgetreten.

Die genannten Studien gelten mit den niedrigen Progressionsraten und hohen Resektionsraten von ca. 90% als zukunftsweisend. Für den klinischen Einsatz werden jedoch weitere Daten aus größeren Studien benötigt.

Auch die Kombination aus Chemotherapie und Immuntherapie wurde in der Neoadjuvanz geprüft. Die Daten hierzu wurden ebenfalls auf dem ASCO 2019 präsentiert. Provencio et al. [18] untersuchten im NADIM-Trial 46 Patienten im UICC-Stadium IIIa, welche 3 Zyklen Carboplatin, Paclitaxel und Nivolumab erhielten. Davon wurden 41 Patienten reseziert. 85,4% (34 Patienten) erreichten eine MPR, 25 Patienten davon sogar eine CPR.

Forde et al. [19] veröffentlichten Daten einer Arbeit, in der die Sicherheit und Durchführbarkeit von Nivolumab in der Neoadjuvanz untersucht wurden. Bei 43% der resezierten Tumoren, nach 2-maliger neoadjuvanter Gabe von Nivolumab, wurden weniger als 10% vitale Tumorzellen nachgewiesen. Interessant ist, dass diese Tumorantwort nicht mit dem PDL-1-Status vor dem Beginn der Behandlung korrelierte.

Shu et al. [20] veröffentlichten Daten zu einer weiteren Medikamentenkombination in der neoadjuvanter Behandlung mit Atezolizumab, Nab-Paclitaxel und Carboplatin. Eingeschlossen waren Patienten im UICC-Stadium IB-IIIa und mit positiver Raucheranamnese. Nach insgesamt 4 Zyklen erfolgte die chirurgische Resektion. Der primäre Endpunkt war das pathologische Ansprechen. 23 (77%) dieser Patienten hatten eine Erkrankung im Stadium IIIa. 26 (87%) wurden erfolgreich einer R0-Resektion unterzogen. 17 (57%) von 30 Patienten hatten eine MPR. Behandlungsbedingte toxische Wirkungen, welche die chirurgische Resektion beeinträchtigen, zeigten sich nicht.

Die Bestimmung von Treibermutationen könnte nicht nur in der Neoadjuvanz eine prognostische Rolle spielen. Auch für die Adjuvanz wurde auf dem digitalen ASCO 2020 eine Zwischenanalyse von Daten einer doppelblinden, randomisierten internationalen Phase-III-Studie vorgestellt [21]. Hier wurden NSCLC mit EGFR-Mutation (Exon19del/L858R) im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumorsektion adjuvant in kurativer Intention

mit dem Drittgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor Osimertinib oder Placebo behandelt. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Sicherheit wurden sekundär analysiert. Das mediane krankheitsfreie Überleben war bei der Interimsanalyse mit Osimertinib noch nicht erreicht, in der Placebogruppe lag es bei 28,1 Monaten (95% KI: 22,1–35,8). Die 2-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens betrug bei Stadium-II-IIIa-Patienten 90% in der Gruppe der mit Osimertinib behandelten Patienten und 44% in der Placebogruppe.

Schlussfolgerung

Die neoadjuvante ICI führt zu einer hohen Rate an major pathological response. Wir beobachteten sogar complete pathological response. Durch die neoadjuvante Therapie konnten initial lokal fortgeschrittene Tumore operativ behandelt werden. Die technische Durchführung der Operation wurde durch die neoadjuvante Applikation eines ICI nicht negativ beeinflusst. Es ist durch größere Studien zu prüfen, welche Patienten in welchen Tumorstadien von der Gabe eines ICI in der Neoadjuvanz profitieren. Es laufen aktuell diverse Phase-III-Studien (u. a. Checkmate 816 und Impower 030), in denen die neoadjuvante ICI untersucht wird.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Youlden DR, Cramb SM, Baade PB. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 819–831
- [2] Miller KD et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 271–289
- [3] Szabo E, Mao JT, Lam S et al. Chemoprevention of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl. 05): e405–e605
- [4] de Groot PM, WU CC, Carter BW et al. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7: 220–233
- [5] National Lung Screening Trial Research. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409
- [6] Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 269–274
- [7] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39–51
- [8] Lee WS, Shim SR, Lee SY et al. Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and pharmacokinetics of a Phase I clinical trial of TTAC-0001, a fully human monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor 2. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 495–504
- [9] McElnay P, Lim E. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for NSCLC. *J Thorac Dis* 2014; 6 (Suppl. 02): S224–227
- [10] Junker K, Thomas M, Schulmann K et al. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 469–477
- [11] Hellmann MD, Chaft JE, William WN et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol* 2014; 15: e42–50
- [12] Pataer A, Kalhor N, Correa AM et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 825–832
- [13] Betticher DC, Schmitz SF, Tötsch M et al. Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer* 2006; 94: 1099–1106
- [14] Betticher DC, Schmitz SF, Tötsch M et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1752–1759
- [15] Chaft JE, Rusch V, Ginsberg MS et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab plus chemotherapy and adjuvant bevacizumab in patients with resectable nonsquamous non-small-cell lung cancers. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 1084–1090
- [16] Kwiatkowski DJ, Rusch VW, Chaft JE et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim Analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3), Poster Abstract Congress of the American Society of Clinical Oncology Journal (ASCO) 2019. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 8503, no. 15_suppl (May 20, 2019)
- [17] Sepesi B, Cascone T, William W et al. OA13.06 Surgical Outcomes Following Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Non-Small Cell Lung Cancer – NEOSTAR Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2019; 14: S241–S242
- [18] Provencio M, Nadal E, Insa A et al. Neoadjuvant chemo-immunotherapy for the treatment of stage IIIA resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): A phase II multicenter exploratory study – Final data of patients who underwent surgical assessment. Poster Abstract Congress of the American Society of Clinical Oncology Journal (ASCO) 2019. 37(15_suppl): Poster 8509
- [19] Forde PM, Chaft JE, Pardoll DM. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: e14
- [20] Shu CA, Gainor JF, Awad MM et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 786–795
- [21] Herbst RS, Tsuboi M, John T et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. Poster Abstract Congress of the American Society of Clinical Oncology Journal (ASCO) 2020. 38(18_suppl): LBA5-LBA5