Hannah Lena Schindler

Dr. med.

Serummarker für die Wirksamkeit und Toxizität der Immuntherapie beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

Innere Medizin:

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med Petros Christopoulos

Das Lungenkarzinom ist weltweit der zweithäufigste maligne Tumor mit der höchsten Mortalität. Ein Großteil der Lungenkarzinome wird erst in fortgeschrittenem Stadium mit schlechterer Prognose diagnostiziert. Für das metastasierte Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom hat sich diese durch die Zulassung von PD-(L)1-Inhibitoren verbessert, aber zuverlässige Biomarker für die Vorhersage von Ansprechen und Toxizität werden benötigt. Zytokine sind wichtige Effektormoleküle des Immunsystems, deren klinischer Wert als Biomarker noch unklar ist. Serumproben von Patient*innen mit fortgeschrittenem Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit PD-(L)1-Inhibitoren als Monotherapie in erster oder darauffolgender Therapielinie bzw. als Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie wurden vor Therapiestart, nach 1 bzw. 4 Therapiezyklen und bei Progress analysiert. Vor Therapiestart wurden die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe verglichen. Patient*innen wurden eingeteilt nach progressionsfreiem Überleben in rapiden Progress (<120 Tage) und Langzeit-Ansprechen (>200 Tage). Es wurden 20 Zytokine mit Cytometric Bead Array ergänzt durch andere Blutbiomarker nach Literaturrecherche ausgewählt. Es zeigte sich ein stark verändertes Serum-Zytokinprofil der therapienaiven Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome im Vergleich zur Kontrollgruppe mit erhöhtem Interleukin 6, 8, 10, CC-Chemokin-Ligand 5, Granulozyten Kolonie stimulierender Faktor, Interzelluläres

Adhäsionsmolekül 1, Tumornekrosefaktor-Rezeptor I, Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor und Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio. Bei vortherapierten Patient*innen zeigten sich einige Übereinstimmungen. Von diesen fielen einige unter Chemo-Immuntherapie, aber nicht unter Immuntherapie allein. Im Gegensatz zu den klaren Zytokinprofil-Veränderungen vor Therapiebeginn waren diese unter Immuntherapie eher subtil. Größte Bedeutung hatte ein Abfall von Angiogenin unter der Immuntherapie. Für die Zytokine zeigte sich weder ein Zusammenhang mit dem Auftreten von radiologischem Progress noch mit dem Zytomegalie-Serumstatus. In therapienaiven Patient*innen war niedriger Tumornekrosefaktor-Rezeptor I assoziiert mit verlängertem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben. Dieses blieb auch in einer Regressionsanalyse signifikant. Darüber hinaus zeigte Tumornekrosefaktor-Rezeptor I keine Korrelation mit PD-L1 und stellt somit einen potenziell neuen Mechanismus für das verlängerte Ansprechen unter Immuntherapie dar. Nur in Patient*innen mit Chemo-Immuntherapie zeigte erniedrigtes Interleukin 6 eine Assoziation mit verlängertem progressionsfreien und Gesamtüberleben, welches ebenfalls in einer Regressionsanalyse signifikant blieb. In circa 20% der Fälle erlitten Patient*innen mindestens eine immunvermittelte Nebenwirkung. Am häufigsten waren davon endokrines System, Darm, muskuloskelettales System, Lunge und Haut betroffen. Die Entstehung von immunvermittelten Nebenwirkungen war assoziiert mit höheren prätherapeutischen Konzentrationen insbesondere von Angiogenin und Interleukin 1 β . Der potenzielle Nutzen von Interleukin 1/-1 β -Inhibitoren bei der Behandlung und/oder Vorbeugung von immunvermittelten Nebenwirkungen bei Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bleibt zu untersuchen.