

Therapie mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten beim malignen Melanom: Was ist daraus geworden?

Kurzzeitig galt die zielgerichtete Therapie mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten beim malignen Melanom als großer Hoffnungsschimmer. Doch dann geriet sie angesichts der Erfolge der Immuncheckpointinhibition in den Hintergrund. Bleibt sie eine Möglichkeit bei Therapieversagen?

In den 1990er Jahren zeigten erste Therapien mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) vielversprechende Ergebnisse. Doch rückten sie durch das erfolgreiche Aufkommen der Immuncheckpointinhibitoren (ICI) wieder in den Hintergrund. Es profitieren aber längst nicht alle Patienten von ICI, sodass der Ruf nach der TIL-Therapie wieder lauter wird. Dänische Forscher haben daher die Daten von insgesamt 55 Patienten ausgewertet, die in den letzten 10 Jahren an einem Zentrum in Dänemark mit TIL behandelt worden sind. Bei allen war das Melanom progressiv und befand sich in einem inoperablen Stadium IIIB oder höher, bei 78 % im Sta-

dium M1c. Alle Patienten hatten zuvor bereits systemische Therapien erhalten.

Die TIL-Therapie bestand aus einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin, einer Infusion mit autologen TIL und Interleukin-2. Bei allen Patienten trat eine Knochenmarksdepression auf, vor allem ein Mangel an Erythrozyten und Thrombozyten.

Von den 55 Patienten wurde das Ansprechen bei 53 gemäß RECIST-Kriterien evaluiert. Bei 6 Patienten wurde ein komplettes Ansprechen erreicht, bei 14 Patienten ein partielles. Die generelle Ansprechrate lag bei 38 %. Nach einem Follow-up von median 60 Monaten betrug

das mediane Gesamtüberleben (OS) 15,9 Monate. Die 3-Jahres-OS-Rate lag bei 29 %, das mediane progressionsfreie Überleben betrug 3,7 Monate. Die meisten Patienten, bei denen eine gute Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, hatten auch nach vielen Jahren noch keinen Progress erlebt.

Fazit: Selbst bei schwer zu behandelnden Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom, die unter einer ICI einen Progress erleben, kann mit der T-Zelltherapie offenbar eine hohe Rate an objektiver Response erreicht werden. Allerdings sei aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate bei der Patientenauswahl sehr genau zu prüfen, wer sich eigne und wer nicht, so die Forscher. *Kathrin von Kieseritzky*

Borch TH et al. Future role for adoptive T-cell therapy in checkpoint inhibitor-resistant metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e000668

Körperbau und Ansprechen auf ICI?

Hat die Wirkung von Immuncheckpointinhibitoren (ICI) bei Melanompatienten womöglich etwas mit dem Körpergewicht zu tun? Und ist sie geschlechtsabhängig?

ICI haben die Melanomtherapie erheblich bereichert. Doch die genauen Mechanismen sind bis heute unklar, vor allem fehlt es immer noch an verlässlichen Biomarkern dafür, welche Patienten profitieren. Zuletzt wurde Übergewicht als ein möglicher Faktor für ein besseres Ansprechen auf ICI diskutiert. Womöglich könnte Übergewicht eine Leptin-vermittelte Dysfunktion von T-Zellen vorantreiben, die durch die Blockade von PD-1 („programmed cell death proteins 1“) oder PD-L1 („programmed cell death-ligand 1“) verhindert wird.

Tatsächlich bestätigte sich in einer Studie ein längeres Gesamtüberleben (OS) und längeres progressionsfreies Überleben (PFS) unter ICI für übergewichtige

Patienten im Vergleich zu Patienten mit einem normalen Body-Mass-Index (BMI); allerdings galt dies nur für die männlichen Patienten. Seither folgten einige weitere Studien mit ähnlichen Ergebnissen.

Eine Gruppe aus den USA analysierten CT-Scans des Lendenbereichs von Patienten vor ihrer ICI-Therapie und ermittelten verschiedene Parameter, die sie mit dem Ansprechen, dem OS und dem PFS in Beziehung setzten: den Skelettmuskellindex (SMI = Skelettmuskelfläche im Verhältnis zur Körpergröße); die Skelettmuskeldichte (SMD); das Skelettmuskelmaß (Skelettmuskel-Gauge [SMG] = SMI × SMD); den Total Adipose Tissue Index (TATI = subkutane adipöse Gewebefläche plus viszerale adipöse Gewebefläche im Verhältnis zur Körpergröße).

Insgesamt korrelierte der BMI der 287 Melanompatienten nicht mit dem klinischen Nutzen oder der Toxizität der ICI-Therapie. So zeigten Patienten mit sarkopenischem Übergewicht gemäß univa-

riabler Analyse ein ungünstigeres PFS (Hazard Ratio [HR] 1,4; p = 0,04). In Multivariablenanalysen war ein hoher TATI ebenfalls mit einem ungünstigerem PFS verbunden (HR 1,7; p = 0,04); dies war bei Frauen noch stärker der Fall (HR 2,1; p = 0,03). Patienten mit einem mittleren TATI und einem hohen SMG hatten die besten Ergebnisse, während solche mit niedrigem SMG und hohem TATI ungünstige PFS- und OS-Zeiten zeigten.

Fazit: Die Analyse ergab keine Assoziation der Behandlungsergebnisse mit dem BMI. Es zeigten sich zwar Trends zu schlechteren Ergebnissen bei Patienten mit größerem Übergewicht und niedrigerer Muskelmasse und -qualität. Aber die Trends waren nur von moderater statistischer Signifikanz. Interessant sind die geschlechtsspezifischen Unterschiede, die aber einer genaueren Analyse bedürfen. *Christian Behrend*

Young AC et al. Impact of body composition on outcomes from anti-PD1 +/- anti-CTLA-4 treatment in melanoma. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e000821