

Onkologie 2022 · 28:660–666  
<https://doi.org/10.1007/s00761-022-01199-4>  
 Angenommen: 19. Mai 2022  
 Online publiziert: 27. Juni 2022  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2022



# Immuntherapie bei neuroendokrinen Tumoren

## Zeitpunkt und Zielgruppe

Christoph Josef Auernhammer<sup>1,2,3</sup> · Marianne Ellen Pavel<sup>4,5,6,7</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik 4, LMU Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; <sup>2</sup> ENETS Center of Excellence, Interdisziplinäres Zentrum für Neuroendokrine Tumoren des GastroEnteroPankreatischen Systems (GEPNET-KUM), LMU Klinikum der Universität München, München, Deutschland; <sup>3</sup> Med. Klinik IV, Campus Großhadern, LMU Klinikum der Universität München, München, Deutschland; <sup>4</sup> Medizinische Klinik 1, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; <sup>5</sup> ENETS Center of Excellence Erlangen, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; <sup>6</sup> Comprehensive Cancer Center CCC-EMN, Friedrich Alexander University Erlangen, Erlangen, Deutschland; <sup>7</sup> Deutsches Zentrum Immuntherapie DZI, Erlangen, Deutschland

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des gastroenteropankreatischen (GEP-)Systems und Karzinome der Lunge sind seltene Tumorentitäten. Die Systemtherapie bei inoperablen Tumoren erfolgt jeweils in Anlehnung an die aktuellen Leitlinien differenziert nach Primärlokalisation, pathologischer Klassifikation einschließlich Grading, Tumordynamik und Tumorlast, Expressionsstatus des Somatostatinrezeptors und Funktionalität. Mit den Somatostatinanaloga Octreotid und Lanreotid, der peptidrezeptor-basierten Radiotherapie (PRRT) mit <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE, der molekular zielgerichteten Therapie mit Everolimus oder Sunitinib und der systemischen Chemotherapie mit Streptozotocin- oder Temozolomid-basierten Protokollen bzw. mit Platin/Etoposid stehen jeweils in verschiedenen Indikationen etablierte Therapieansätze zur Verfügung. Es besteht ein hoher „medical need“ für neue innovative Therapieansätze.

**Ziel:** Hier handelt es sich um ein Review des aktuellen Stellenwerts der Immuntherapie bei NEN des GEP-Systems und Karzinomen der Lunge.

**Ergebnisse:** Die Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren ist z. B. beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), Melanom, hepatozellulären Karzinom und Merkel-Zell-Karzinom etabliert, in Kombination in der Erstlinientherapie auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) zugelassen. Dagegen ist die Immuntherapie bei neuroendokrinen Tumoren (NET) bisher nicht etabliert und scheint bei niedrig proliferativen NET G1/G2 nicht bzw. wenig effektiv. Subgruppen, die von einer dualen Checkpointblockade mit mäßiger objektiver Responderate (ORR) von 17–44% profitieren könnten, sind neuroendokrine Karzinome (NEC) des GEP-Systems, atypische Karzinome der Lunge und aufgrund kleiner Subgruppenergebnisse eventuell auch höher proliferative NET G3 des GEP-Systems.

### Schlüsselwörter

Nivolumab · Ipilimumab · Checkpointinhibitoren · Neuroendokrines Karzinom · Karzinoid

### In diesem Beitrag

- Monotherapie mit einem Checkpointinhibitor
- Duale Therapie mit Checkpointinhibitoren
- Mögliche Prädiktoren der Effektivität von CPI
- Kombination von Immuntherapie und anderen Systemtherapieansätzen
- Ausblick



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden neuroendokrine Neoplasien (NEN) des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-Systems) in gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET) und gering differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC) unterteilt [1]. Bei den NET werden

anhand des Proliferationsmarkers Ki-67 NET G1 (Ki-67 < 3%), G2 (Ki-67: 3–20%) und G3 (Ki-67 > 20%) unterschieden [1]. Bei den neuroendokrinen Tumoren der Lunge differenziert die WHO-Klassifikation die seltenen typischen Karzinome (TC) und atypischen Karzinome (AC) der Lunge, in Abgrenzung vom häufigen kleinzelligen

gen Lungenkarzinom (SCLC) und dem selteneren großzelligen NEC [2].

### » Für die Systemtherapie von NEN des GEP-Systems und Karzinoiden der Lunge gibt es aktuelle Empfehlungen

Für die Systemtherapie von neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des GEP-Systems und Karzinoiden der Lunge wurden u. a. von der European Society of Medical Oncology (ESMO) aktuelle Leitlinienempfehlungen publiziert [1, 2]. Daneben sind neue Therapieansätze in klinischer Entwicklung [3–5]. Die Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren (CPI) ist z. B. beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) der Lunge [6], beim hepatozellulären Karzinom [7], beim Melanom [8] und beim Merkel-Zell-Karzinom etabliert [9, 10] und ist in der Kombinationstherapie auch beim SCLC der Lunge zugelassen [6, 10] – jedoch nicht bei den NEN des GEP-Systems und den Karzinoiden der Lunge. In dieser Übersichtsarbeit gibt es einen Überblick über die bisherige Datenlage zur Immuntherapie mit CPI bei NEN des GEP-Systems und Karzinoiden der Lunge [10–14] sowie eine Erörterung zu deren möglichen Stellenwert/Limitationen in definierten Subgruppen.

#### Monotherapie mit einem Checkpointinhibitor

Die erste Studie zur Immuntherapie mit Einschluss von NET (KEYNOTE-028), bei der der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab bei 41 Patienten mit PD-L1-positiven NET eingesetzt wurde, führte zu jeweils einer geringen objektiven Responderate (ORR) von 12% bei extrapancreatischen NET/Karzinoiden (ep-NET) und 6% bei pankreatischen NET (p-NET) und einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von nur 5,6 bzw. 4,5 Monaten [15]. In der KEYNOTE-158-Studie wurden 107 Patienten mit nicht nach PD-L1-Status stratifizierten NET mit Pembrolizumab behandelt; hier zeigte sich ebenso eine geringe ORR von 3,7% (alle Patienten mit ORR wiesen PD-L1-negative Tumoren auf) und ein medianes PFS von nur 4,1 Monaten [16]. Der PD-1-Inhibitor Spartalizumab wurde bei einem breiteren Spektrum von

NEN (gut differenzierten NET des Gastrointestinal[GI]-Trakts, des Pankreas und der Lunge sowie NEC) ohne Präselektion nach PD-1-/PD-L1-Status untersucht. In der Gesamtkohorte von 95 Patienten mit NET zeigte sich ebenfalls nur eine ORR von 7,4% und ein medianes PFS von 3,8 Monaten [17]; lediglich in der Subgruppe der Karzinoide der Lunge zeigte sich eine ORR von 17% [17]. Auch bei höher proliferativen NEN G3 (NET G3/NEC) erbrachte die Monotherapie mit Pembrolizumab [18], Spartalizumab [17] oder dem PD-L1-Inhibitor Avelumab [19] jeweils nur eine geringe ORR von 3, 5 und 7%. Im Gegensatz zu diesen Studienergebnissen wurde in einer chinesischen Studie für den PD-1-Inhibitor Toripalimab bei 40 NEN-Patienten ( $n=32$  PD-NEC, „poorly differentiated“, und  $n=8$  WD-NET, „well differentiated“) über eine höhere ORR von 20 und 25% berichtet [20]. Die bis dato größte prospektive Studie (NIPINEC) berichtete für die Nivolumab-Monotherapie bei NEC jedoch wiederum nur über eine ORR von 7% [21].

### » Die Effektivität einer Monotherapie mit einem Checkpointinhibitor (CPI) bei NEN ist limitiert

Zusammenfassend ist die Effektivität einer Monotherapie mit einem Checkpointinhibitor (CPI) bei NEN limitiert.

#### Duale Therapie mit Checkpointinhibitoren

Die duale CPI-Therapie mit Durvalumab und Tremelimumab in der DUNE-Studie zeigte in vorläufigen Analysen an  $n=123$  Patienten mit NEN ( $n=90$  NET,  $n=33$  NEN G3) bei vorbehandelten Patienten ebenfalls nur eine ORR von  $<10\%$  und ein medianes PFS von 5,8 bzw. 2,5 Monaten bei NET bzw. NEN G3 [22, 23]. Der primäre Endpunkt für die NEC-Kohorte war das Überleben nach 9 Monaten; dieses lag bei 36,1%.

Am vielversprechendsten erscheint derzeit die Datenlage für die duale CPI-Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab bei höher proliferativen NEC G3 zu sein. Die höchste Ansprechrate wurden in der US-DART-Studie (SWOG S1609) berichtet

– mit 44% bei NEC [24]; der Effekt hielt bei den Patienten mit ORR auch mindestens 6 Monate oder länger an. Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei der Subgruppe der niedrig proliferativen ep-NET eine ORR von 0% [24]. In der australischen CA209-538-Studie [25] zeigte sich bei den NEC ( $n=13$ ) eine ORR von 31%, bei den Intermediate-Grade-NET ( $n=13$ ) lag sie bei 25%. In der Gesamtpopulation betrug das mediane PFS 4,8 Monate [25]. Ein Ansprechen zeigte sich in diesen Studien vor allem bei höher proliferativen ep-NEN [24, 25], p-NEN [26] und AC der Lunge [26]. Nicht in allen nachfolgenden Studien haben sich die relativ hohen ORR bei NEC bestätigt. In einer retrospektiven Serie der Mayo Clinic und des Moffitt Cancer Center an 34 Patienten mit NEN G3 wurde nur über eine ORR von 14,7% und ein medianes PFS von nur einem Monat berichtet [27]. Vorläufige Ergebnisse der größten prospektiven Immuntherapiestudie, der multizentrischen französischen NIPINEC-Studie (NCT03591731) bei 185 Patienten mit NEC ( $n=93$  GEP/ $n=92$  Lunge) mit der dualen Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab zeigten eine ORR von 14,7% und ein medianes PFS von 1,9 Monaten, während unter Nivolumab-Monotherapie die ORR nur 7,2% betrug bei jedoch vergleichbarem medianem PFS von 1,8 Monaten [21].

Angesichts der ungünstigen Prognose und der limitierten Therapieoptionen von NEC/NEN G3 [1, 28, 29] kann die duale CPI-Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab nach Ausschöpfen der etablierten Chemotherapieoptionen im Einzelfall als individualisierte Therapieoption diskutiert werden [28, 29].

#### Mögliche Prädiktoren der Effektivität von CPI

Wie die genannten Studien zeigen, sprechen nur Subgruppen von NEN auf eine CPI-Therapie an (■ Tab. 1). Die in der Literatur berichtete Expression von PD-1/PD-L1 ist sehr variabel, möglicherweise durch unterschiedliche Methodik bedingt. In der KEYNOTE-028-Studie [15] waren 20,6 bzw. 24,5% der gescreenten intestinalen ( $n=170$ ) bzw. pankreatischen ( $n=106$ ) NET-Tumorgewebe PD-L1-positiv. In der NET-Kohorte der KEYNOTE-158-

<b>Tab. 1</b> Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren (CPI) bei neuroendokrinen Neoplasien (NEN) – wann und bei wem?	
<b>Indikation:</b> Individualisierter Off-Label-Heilversuch nach etablierten Therapieoptionen/Studien	
<b>NET G1/G2</b>	
Unselektionierte Gesamtgruppe	Keine Indikation zur CPI-Therapie
„TMB high“ (ca. 1 % Prätestwahrscheinlichkeit)	Pembrolizumab <sup>a</sup>
MSI/MMRD (< 1 % Prätestwahrscheinlichkeit)	Pembrolizumab <sup>a</sup>
<b>NEC/ (auch NET G3/atypische Karzinoide der Lunge)</b>	
Unselektionierte Gesamtgruppe	Nivolumab/Ipilimumab
„TMB high“ (ca. 7 % Prätestwahrscheinlichkeit)	Nivolumab/Ipilimumab
MSI/MMRD (ca. 4 % Prätestwahrscheinlichkeit)	Nivolumab/Ipilimumab
<b>Ausblick/Forschungsstrategien – „immune-sensitizing“ von NET</b>	
<i>Kombinationstherapie mit AI/TKI und CPI (Beispiel):</i> Bevacizumab plus Atezolizumab Cabozantinib plus Atezolizumab/Cabozantinib plus Nivolumab	
<i>Chemotherapie und CPI (Beispiel):</i> Temozolomid plus Nivolumab Carboplatin/Etoposid plus Nivolumab oder Pembrolizumab	
<i>Radiatio plus CPI (Beispiel):</i> <sup>177</sup> Lu-DOTA-TATE-PRRT plus Nivolumab oder Pembrolizumab	
<i>TMB</i> Tumormutationslast („tumor mutational burden“), <i>MSI</i> Mikrosatelliteninstabilität („microsatellite instability“), <i>MMRD</i> „mismatch repair deficiency“, <i>AI</i> Angiogeneseinhibitoren („angiogenesis inhibitors“), <i>TKI</i> Tyrosinkinaseinhibitoren („tyrosine kinase inhibitors“), <i>CPI</i> Checkpointinhibitoren („checkpoint inhibitors“), <i>PRRT</i> peptidrezeptorbasierte Radiotherapie <sup>a</sup> Basierend auf KEYNOTE-Studien	

Studie [16] wiesen knapp 16% der Patienten mit unterschiedlichem Primarius PD-L1-positive Tumoren auf. Obwohl das Ansprechen bei einzelnen Patienten mit PD-L1-negativen NET beschrieben wurde, bestehen Hinweise, dass die PD-L1-Expression auch bei NET mit dem Ansprechen korreliert. So lag in der Spatalizumab-Studie [17] die ORR bei 6,8 bzw. 15,4% bei Patienten mit einer Baseline-PD-L1-Expression auf den Tumorzellen von < 1 bzw. ≥ 1 %.

» Hohe Tumormutationslast ist ein möglicher positiver Prädiktor der Effektivität von CPI bei NEN

Für das ungünstige immunogene Mikromilieu von niedrig proliferativen NET G1/G2 im Vergleich zu höher proliferativen NEN G3 werden als mögliche Prädiktoren bei NET G1/G2 deren niedrige Tumormutationslast (TMB) [30, 31], niedrige Rate an Mikrosatelliteninstabilität (MSI) [31], niedrige PD-L1- und PD-1-Expressionsrate [31, 32] sowie niedrige Rate an tumorinfiltrierenden Lymphozyten diskutiert [32]. In einer Analyse an 724 GEP-NEN wiesen die höher proliferativen NEN G3 im Vergleich

zu niedrig proliferativen NET G1/G2 jeweils in einem höheren Prozentsatz eine hohe Tumormutationslast („high TMB“) in 7 vs. 1 % [32], MSI in 4 vs. 0 % [32] und PDL-1-Expression in 6 vs. 1 % auf [30]. Insgesamt zeigte diese Analyse aber auch, dass selbst bei NEC diese positiven Prädiktoren für ein Ansprechen auf CPI selten vorkommen. Aufgrund des günstigen Therapieansprechens von Tumoren mit hoher TMB auf eine CPI-Therapie mit Pembrolizumab [30] empfiehlt die European Society of Medical Oncology (ESMO) die Bestimmung der Tumormutationslast (TMB), u. a. bei NEN [33]. Multi-Gen-Analysen könnten in Zukunft zur weiteren Subgruppendefinition von immunogenen NEN beitragen [34], welche dann gezielt von einer CPI-Therapie profitieren könnten.

**Kombination von Immuntherapie und anderen Systemtherapieansätzen**

Zur Kombination von Immuntherapie und anderen Systemtherapieansätzen bei NEN des GEP-Systems liegen bisher nur vorläufige Daten vor.

Die Kombinationstherapie des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab mit dem gegen den „vascular endothelial growth factor“ (VEGF-)gerichteten Antikörper Bevacizumab führte bei 40 Patienten mit NET (n = 20 p-NET, n = 20 ep-NET) jeweils zu einer vielversprechenden ORR von 20 und 15 % und einem medianen PFS von 19,6 und 14,9 Monaten [35]. Die antiangiogene Therapie mit Bevacizumab kann das Tumormikromilieu verändern und zu einer Sensibilisierung gegenüber der Immuntherapie („immune-sensitizing“) führen [36], wie dies z. B. die positiven Ergebnisse der Phase-III-IMbrave150-Studie beim hepatozellulären Karzinom gezeigt haben [7]. Entsprechend diesem Konzept einer antiangiogenen Therapiekomponente untersuchen u. a. auch mehrere Studien die Kombinationstherapie des Multityrosinkinaseinhibitors Cabozantinib plus Immuntherapie bei NET/NEC (Clinical Trials: NCT04197310, NCT04079712, NCT04400474).

» Kombinationstherapien sollen die Tumorummunogenität verändern und ein „immune-sensitizing“ erreichen

Die Kombination aus Carboplatin/Etoposid plus Nivolumab bei NEN G3 des GEP-Systems wurde in der Erstlinie im Rahmen der NICE-NEC-Studie (NCT03980925) bei 38 Patienten untersucht; vorläufige Studienergebnisse zeigen eine relativ hohe ORR von 50 % und eine Tumorkontrollrate (DCR) von 84 % bei jedoch mäßigem medianem PFS von nur 5,7 Monaten [37]. Anzumerken ist, dass ein Teil der Patienten einen NET G3 hatte. Ob die kombinierte Chemoimmuntherapie in der Erstlinie der alleinigen Chemotherapie überlegen ist, wird ohne eine randomisierte Studie nicht zu beantworten sein.

Über ein „immune-sensitizing“ durch Temozolomid wurde für das kolorektale Karzinom in vorläufigen Studienergebnissen des MAYA-Trials berichtet [38]. Für einen möglichen Immune-sensitizing-Effekt von Temozolomid bei NET/NEC durch Mutationsinduktion liegen bisher nur 2 positive Einzelfallberichte vor [39, 40]. Vorläufige Interimsergebnisse einer kleinen Phase-II-Studie (n = 12 von 28 geplanten Patienten) mit Temozolomid und Nivolu-

Hier steht eine Anzeige.



mab sind erfolgversprechend mit einer hohen Tumorkontrollrate (92 %) bei gut differenzierten NET und einer ORR von 25 % [41]. Weitere Studien zur Kombinationstherapie einer temozolomidbasierten Chemotherapie und CPI bei p-NET erscheinen wünschenswert.

Das Prinzip einer kombinierten Radioimmuntherapie sind reziproke positive Effekte auf Radiosensitivität und Tumorummunogenität [42]. Zur Kombination von peptidrezeptorbasierter Radiotherapie (PRRT) mit <sup>177</sup>Lu-DOTATATE und CPI liegt bisher nur eine Phase-I-Studie bei NEN der Lunge [43] und ein positiver Fallbericht beim Merkel-Zell-Karzinom [44] vor. Für eine Studie mit <sup>177</sup>Lu-DOTATATE und Nivolumab werden derzeit Patienten rekrutiert (NCT04525638). Weitere Studien zur Kombinationstherapie PRRT und CPI bei NET erscheinen wünschenswert.

**Fazit:** Für das ungünstige immunogene Mikromilieu von NET G1/G2 im Vergleich zu höher proliferativen NEN G3 werden die bei NET G1/G2 niedrige Tumormutationslast (TMB), niedrige Rate an Mikrosatelliteninstabilität (MSI), niedrige PD-L1- und PD-1-Expressionsrate diskutiert. Derzeit werden zahlreiche Ansätze verfolgt, das Ansprechen auf die Immuntherapie bei NEN durch die Kombination von CPI mit Chemotherapeutika, mit TKI oder mit der peptidrezeptorbasierten Radiotherapie (PRRT) zu verbessern. Diese Ansätze bleiben Studien vorbehalten, wobei Patienten, welche die Standardtherapien durchlaufen haben, am ehesten für diese Kombinationstherapien mit CPI in Betracht kommen.

## Ausblick

Als mögliches Konzept für eine Therapie mit chimäre Antigenrezeptoren exprimierenden T-Zellen (CAR-T-Zell-Therapie) bei NEN [5, 10] wurden vorläufige präklinische Studienergebnisse für die gegen den Somatostatinrezeptor gerichtete (CAR-T-)Zell-Therapie berichtet [45], welche im Xenograftmodell zu einer signifikanten Tumorreduktion führten [45]. Als weiteres mögliches Konzept einer zukünftigen Immuntherapie bei NEN wurden verschiedene onkolytische Viren in (prä)klinischen Studien bei NEN untersucht [46]. Eine „survivin long peptide

vaccine“ („SVN53-67/M57-KLH peptide vaccine“) wird aktuell in einer Phase-I-Studie (NCT03879694) bei NEN untersucht [5].

### Fazit für die Praxis

- Die Immuntherapie bei neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des gastroenteropankreatischen (GEP-)Systems und bei Karzinoiden der Lunge ist bisher nicht etabliert.
- Die Monotherapie mit Checkpointinhibitoren (CPI) hat bei unselektionierten neuroendokrinen Tumoren (NET) und neuroendokrinen Karzinomen (NEC) des GEP-Systems derzeit keinen Stellenwert.
- Von einer dualen CPI-Therapie können Subgruppen von Patienten mit NEN profitieren. Das bisher vielversprechendste Therapieansprechen zeigt sich unter Nivolumab und Ipilimumab bei Patienten mit NEC. Kleine Subgruppenanalysen deuten auch auf einen möglichen positiven Therapieeffekt der dualen CPI-Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab bei atypischen Karzinoiden der Lunge und bei NET G3 hin – weitere Studienergebnisse bleiben jedoch abzuwarten.
- Bei extrapulmonalen NEC des GEP-Systems ist die duale CPI-Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab nach Ausschöpfen der etablierten Chemotherapieoptionen eine Option. In ausgewählten Einzelfällen kann die duale CPI-Therapie auch als Alternative zur Zweitlinienchemotherapie nach Versagen auf die Standardtherapie mit Cisplatin/Etoposid diskutiert werden.
- Eindeutige Prädiktoren für das Therapieansprechen der CPI bei NEN gibt es nicht. Positive Prädiktoren wie Mikrosatelliteninstabilität oder hohe Tumormutationslast treten nur in ca. 1 % der NET G1/G2 und in <10% der NEN G3 auf, sind jedoch am ehesten aussagekräftig für das Ansprechen auf Immuntherapie.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Christoph Josef Auernhammer**  
Med. Klinik IV, Campus Großhadern, LMU Klinikum der Universität München Marchioninistr. 15, 81377 München, Deutschland  
christoph.auernhammer@med.uni-muenchen.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C.J. Auernhammer hat Forschungsverträge (Novartis), Vortragshonorare (Advanced Accelerator Applications, Ipsen, Novartis) und Advisory-Board-Honorare (Advanced Accelerator Ap-

plications) erhalten. M.E. Pavel hat Vortragshonorare (Advanced Accelerator Applications, Ipsen, Novartis, MSD, Lilly, Boehringer-Ingelheim) und Advisory-Board-Honorare (Advanced Accelerator Applications, IPSEN, Novartis, Riemser) erhalten.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Pavel M, Öberg K, Falconi M et al (2020) ESMO Guidelines Committee: Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31:844–860. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
2. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R et al (2021) ESMO Guidelines Committee: Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32:439–451
3. Rinke A, Auernhammer CJ, Bodei L et al (2021) Treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia, are we on the way to personalised medicine? *Gut* 70:1768–1781
4. La Salvia A, Espinosa-Olarte P, Riesco-Martinez MDC et al (2021) Targeted cancer therapy: what's new in the field of neuroendocrine neoplasms? *Cancers* 13:1701
5. Das S, Dasari A (2021) Novel therapeutics for patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Ther Adv Med Oncol* 13:17588359211018047
6. Kaen DL, Minatta N, Russo A et al (2021) Immunotherapy in lung cancer: are the promises of long-term benefit finally met? *Adv Exp Med Biol* 1342:113–142
7. Gretten TF, Abou-Alfa GK, Cheng AL et al (2021) Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer* 9:e2794
8. Sabbatino F, Liguori L, Pepe S et al (2022) Immune checkpoint inhibitors for the treatment of melanoma. *Expert Opin Biol Ther* 13:1–14
9. Shalhout SZ, Kaufman HL, Emerick KS et al (2022) Immunotherapy for nonmelanoma skin cancer: facts and hopes. *Clin Cancer Res* 28(11):2211–2220
10. Maggio I, Manuzzi L, Lamberti G et al (2020) Landscape and future perspectives of immunotherapy in neuroendocrine neoplasia. *Cancers* 12:832
11. Albertelli M, Dotto A, Nista F et al (2021) Present and future of immunotherapy in neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord* 22(3):615–636. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09647-z>
12. Bongiovanni A, Maiorano BA, Azzali I et al (2021) Activity and safety of immune checkpoint inhibitors in neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals* 14:476
13. Fang L, Arvind D, Dowlati A et al (2021) Role of immunotherapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (gep-nens): current advances and future directions. *J Neuroendocrinol* 33:e12943
14. Al-Toubah T, Cives M, Strosberg J (2020) Novel immunotherapy strategies for treatment of neuroendocrine neoplasms. *Transl Gastroenterol Hepatol* 5:54
15. Mehnert JM, Bergsland E, O'Neil BH et al (2020) Pembrolizumab for the treatment of programmed

- death-ligand 1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: Results from the KEYNOTE-028 study. *Cancer* 126:3021–3030
16. Strosberg J, Mizuno N, Doi T et al (2020) Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced neuroendocrine tumors: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Clin Cancer Res* 26:2124–2130
  17. Yao JC, Strosberg J, Fazio N et al (2021) Spartalizumab in metastatic, well/poorly-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0382>
  18. Vijayvergia N, Dasari A, Deng M et al (2020) Pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated metastatic high-grade neuroendocrine neoplasms: joint analysis of two prospective, non-randomised trials. *Br J Cancer* 122:1309–1314
  19. Fotner C, Apostolidis L, Ferrata M et al (2019) A phase II, open label, multicenter trial of avelumab in patients with advanced, metastatic high-grade neuroendocrine carcinomas NEC G3 (WHO 2010) progressive after first-line chemotherapy (AVENEC). *J Clin Oncol* 37(no. 15\_suppl):4103–4103. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4103](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4103)
  20. Lu M, Zhang P, Zhang Y et al (2020) Efficacy, safety, and biomarkers of toripalimab in patients with recurrent or metastatic neuroendocrine neoplasms: a multiple-center phase Ib trial. *Clin Cancer Res* 26:2337–2345
  21. Girard N, Mazieres J, Otto J et al (2021) LBA41—Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in pre-treated patients with advanced, refractory pulmonary or gastroenteropancreatic poorly differentiated neuroendocrine tumors (NECs) (GCO-001 NIPINEC). *Ann Oncol* 32(suppl\_5):S1283–S1346. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc741>
  22. Capdevila LHJ et al (2021) 1107P—Durvalumab plus tremelimumab in patients with grade 3 neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic origin: Updated results from the multicenter phase II DUNE trial (GETNE 1601). *Ann Oncol* 32(suppl\_5):S906–S920. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc678>
  23. Hernando J, Manzano JL, Teule A et al (2021) 1099MO—Durvalumab plus tremelimumab influence on response to subsequent treatments in patients with neuroendocrine neoplasms (NENs) of gastroenteropancreatic and lung origins: Results from the phase II DUNE trial (GETNE 1601). *Ann Oncol* 32(suppl\_5):S906–S920. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc678>
  24. Patel SP, Othus M, Chae YK et al (2020) A phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART SWOG 1609) in patients with nonpancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 26:2290–2296
  25. Patel SP, Mayerson E, Chae YK et al (2021) A phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART) SWOG S1609: high-grade neuroendocrine neoplasm cohort. *Cancer*. <https://doi.org/10.1002/cncr.33591>
  26. Klein O, Kee D, Markman B et al (2020) Immunotherapy of ipilimumab and nivolumab in patients with advanced neuroendocrine tumors: a subgroup analysis of the CA209-538 clinical trial for rare cancers. *Clin Cancer Res* 26:4454–4459
  27. Al-Toubah T, Halfdanarson TR, Gile J et al (2021) Efficacy of ipilimumab and nivolumab in patients with high grade neuroendocrine neoplasms. *ESMO Open* 7:100364
  28. McNamara MG, Scozaec JY, Walter T (2020) Extrapulmonary poorly differentiated NECs,

## Immunotherapy in neuroendocrine tumors. Timing and target group

**Background:** Neuroendocrine tumors (NET) of the digestive system and lung carcinoids are rare neoplasms. In advanced unresectable disease, various systemic therapies are used. Primary tumor site, pathological classification including grading, tumor slope and tumor burden, as well as expression of somatostatin receptors and functional activity have an impact on treatment choices. Established treatment options include somatostatin analogs (octreotide, lanreotide), peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE, molecular targeted therapies (everolimus, sunitinib), and systemic chemotherapy with streptozotocin- or temozolomide-based regimes in well-differentiated NET, or platinum/etoposide in poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. There is a high unmet need for novel therapies.

**Aim:** Review of the current status of immunotherapy in neuroendocrine neoplasms of the digestive system and of lung carcinoids.

**Results:** Immunotherapy with checkpoint inhibitors is a well-established therapy for example in non-small cell lung cancer (NSCLC), melanoma, hepatocellular carcinoma, and Merkel cell carcinoma, and in combination therapy in small cell lung cancer (SCLC). Studies are limited so far and demonstrate absent or low response rates in well-differentiated NET G1/G2. Other subgroups of patients have shown benefit particularly with dual checkpoint inhibitor therapy with 17–44% objective response rates (ORR). These include primarily neuroendocrine carcinomas of gastroenteropancreatic origin, but also atypical lung carcinoids and possibly also more proliferative NET G3, although data for NET G3 are limited.

### Keywords

Nivolumab · Ipilimumab · Checkpoint inhibitors · Neuroendocrine carcinoma · Carcinoid

- including molecular and immune aspects. *Endocr Relat Cancer* 27:R219–R238
29. Pellat A, Cottreau AS, Palmieri LJ et al (2021) Digestive well-differentiated grade 3 neuroendocrine tumors: current management and future directions. *Cancers* 13:2448
  30. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al (2020) Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 21:1353–1365
  31. Puccini A, Poorman K, Salem ME et al (2020) Comprehensive genomic profiling of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs). *Clin Cancer Res* 26(22):5943–5951
  32. Bösch F, Brüwer K, Altendorf-Hofmann A et al (2019) Immune checkpoint markers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia. *Endocr Relat Cancer* 26:293–301
  33. Mosele F, Remon J, Mateo J et al (2020) Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 31:1491–1505
  34. Young K, Lawlor RT, Ragulan C et al (2021) Immune landscape, evolution, hypoxia-mediated viral mimicry pathways and therapeutic potential in molecular subtypes of pancreatic neuroendocrine tumours. *Gut* 70:1904–1913
  35. Halperin DM, Liu S, Dasari A et al (2020) A phase II trial of atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced, progressive neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol* 38(no. 4\_suppl):619–619. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4\\_suppl.619](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.619)
  36. Kudo M (2020) Scientific rationale for combined immunotherapy with PD-1/PD-L1 antibodies and VEGF inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancers* 12:1089
  37. Riesco-Martinez MC, Capdevila J, Alonso V et al (2021) 1098O—Nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy as first-line therapy in unresectable, locally advanced or metastatic G3 neuroendocrine Neoplasms (NENs) of the gastroenteropancreatic (GEP) tract or unknown (UK) origin: Preliminary results from the phase II NICE-NEC trial (GETNE T1913). *Ann Oncol* 32(suppl\_5):S906–S920. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc678>
  38. Germani MM, Moretto R (2021) Immune checkpoint inhibitors in mismatch repair proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer patients: insights from the Atezotribe and MAYA trials. *Cancers* 14:52
  39. Cao Y, Ma Y, Yu J et al (2020) Favorable response to immunotherapy in a pancreatic neuroendocrine tumor with temozolomide-induced high tumor mutational burden. *Cancer Commun* 40:746–751
  40. Klempner SJ, Hendifar A, Waters KM et al (2020) Exploiting temozolomide-induced hypermutation with pembrolizumab in a refractory high-grade neuroendocrine neoplasm: a proof-of-concept case. *JCO Precis Oncol* 4:614–619
  41. Owen DH, Wei L, Goyal A et al (2020) A phase 2 trial of nivolumab and temozolomide in advanced neuroendocrine tumors (NETs): interim efficacy analysis. *JNCCN* 18(3.5):CLO20-054
  42. Wang Y, Liu ZG, Yuan H et al (2019) The reciprocity between radiotherapy and cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 25:1709–1717
  43. Kim C, Liu SV, Subramaniam DS et al (2020) Phase I study of the (177)Lu-DOTA(0)-Tyr(3)-Octreotate (lutathera) in combination with nivolumab in

- patients with neuroendocrine tumors of the lung. *J Immunother Cancer* 8:e980
44. Ferdinandus J, Fendler WP, Lueckerath K et al (2022) Response to combined peptide receptor radionuclide therapy and checkpoint immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in metastatic Merkel cell carcinoma. *J Nucl Med* 63(3):396–398. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262344>
  45. Mandriani B, Pelle E, Mannavola F et al (2021) 1101MO—development of CAR T-cells for future treatment of NETs. *Ann Oncol* 32(suppl\_5):S906–S920. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc678>
  46. Popa Ilie IR, Georgescu CE (2021) Immunotherapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia. *Neuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1159/000518106>

## Corona und die Pflege Denkanstöße – die Corona- Krise und danach (Vallendarer Schriften der Pflegewissenschaft, 10)

Verena Breitbach/Hermann  
Brandenburg (Hrsg.)



**Springer; 1. Aufl. 2022 Edition,  
softcover, 331 S., 69,99 EUR  
ISBN-10: 3658340444  
ISBN-13: 978-3658340445**

Es ist wichtig, die „Corona-Pandemie“ aus der Perspektive verschiedener Disziplinen zu betrachten. Denn eine „Lösung“ kann letztlich nur gesellschaftlich verantwortet und nicht aus der Logik einer Disziplin, z. B. der Medizin, begründet werden. Was entstanden ist aus den „Corona-Impulsen“ während des ersten Lockdowns in Deutschland im März 2020, hat sich zu einem Zeitzeugnis „nach dem ersten Hype“ entwickelt: Aus multiperspektivischer Sicht (philosophischer, soziologischer, ethnologischer, theologischer und pflegewissenschaftlicher) wird ein Blick auf die Corona-Pandemie und auf ihre langfristigen Folgen und die sich daraus ergebenden Bedarfe geworfen. Dabei steht die kritische Auseinandersetzung mit bestehenden Deutungen, Reaktionen und der Versorgungsagenda im Hinblick auf die Corona-Krise im Zentrum.

Neben grundlegenden und gesellschaftsbezogenen Reflexionen und der damit verbundenen Erweiterung der Blickrichtung stehen konkrete Ansätze für die Pflegepraxis auf Grundlage empirischer Erfahrungen im Vordergrund. Abgerundet wird dieses Vorgehen durch studentische Impulse auf Basis wissenschaftlich relevanter Literatur, persönlicher Erfahrungen und ihrer pflegewissenschaftlichen Erkenntnisse.