

DGFIT: Immun- und Targeted Therapie in der Uroonkologie – was können wir erwarten?

DGFIT: Immune and targeted therapy in urologic oncology – what can be expected?



A. Hegele, H. Heinzer, D. Rüttinger, M. Siebels

Was gibt es Neues im Bereich der Uroonkologie, und welche Therapien sind in Zukunft denkbar? Die Deutsche Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie (DGFIT) fasst die wichtigsten Neuerungen im Bereich der Immun- und Targeted Therapie zusammen, die kürzlich auf den relevanten urologischen und onkologischen Kongressen im Jahr 2012 präsentiert wurden: die bereits etablierte zielgerichtete Behandlung beim Nierenzellkarzinom und die innovativen immuntherapeutischen Behandlungsansätze und Targeted Therapien von Prostata- und Harnblasenkarzinomen.

Hintergrund



PD Dr. Dominik Rüttinger ist Gastwissenschaftler an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Großhadern, Klinikum der Universität München

Immuntherapie

Die Immuntherapie wird allgemein definiert als die Behandlung von Krankheiten durch eine Beeinflussung des Immunsystems. Daher umfassen entsprechende therapeutische Ansätze ein weites Spektrum wie z.B.

- ▶ die aktive und passive Immunisierung,
- ▶ die Hyposensibilisierung bei allergischen Erkrankungen,
- ▶ die Gabe von Immunglobulinfraktion bei Immundefekten,
- ▶ die Immunsuppression bei Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßungsreaktionen,
- ▶ die Plasmapherese bei Immunerkrankungen und andere.

Bei malignen Erkrankungen gewinnt das Konzept der Immuntherapie zunehmend

an Bedeutung. Man unterscheidet hier spezifische Ansätze gegen definierte Antigene, z. B. mit monoklonalen Antikörpern oder Immunotoxinen und -konjugaten von der unspezifischen Stimulierung des Immunsystems, z. B. durch Immunmodulatoren wie das Bacillus Calmette-Guérin (BCG) oder Zytokine wie Interferon- α (IFN- α) oder Interleukin-2 (IL-2). Für beide Methoden existieren aktive und passive Strategien. Insbesondere die aktiv-spezifische Immuntherapie (Tumorvakzinie-

rung) erscheint für die Therapie maligner Erkrankungen attraktiv aufgrund des (zumindest theoretisch) sehr günstigen Risk-Benefit-Verhältnisses (therapeutischer Index). Prominentes Beispiel in der Uroonkologie ist Sipuleucel-T (auch bekannt als APC8015), das im April 2010 unter dem Handelsnamen Provenge von der US-amerikanischen FDA für die Behandlung des hormonresistenten Prostatakarzinoms zugelassen wurde. Dabei werden den Patienten per Leukapherese mononu-

Zusammenfassung

Immun- und Targeted Therapie sind neue Behandlungsoptionen in der Onkologie. Die Deutsche Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie (DGFIT) gibt einen Überblick über die aktuellen Entwicklungen der Immun- und Targeted Therapie urologischer Malignome, insbesondere solche, die kürzlich auf den entsprechenden Fachtagungen präsentiert wurden. Neben dem Nierenzellkarzinom, bei welchem sich die Behandlung mit zielgerichteten Therapeutika bereits etabliert hat, liegt der Fokus auf dem Prostata- und Harnblasenkarzinom: Die aktuellen und für den Kliniker relevanten Ergebnisse und neuen Entwicklungen sind hier zusammengefasst.

Abstract

Immune and targeted therapy represent innovative therapy options in oncology. An overview of novel immune and targeted therapy options in urologic oncology presented at the most recent scientific urological and oncological meetings is given by representatives of the German Association of Immune and Targeted Therapy (DGFIT). Besides renal cell cancer, where targeted therapy is well established, new immune and targeted approaches in prostate and bladder cancer are discussed, summarizing current results and new developments with relevant impact for the treating physician.

kleäre Zellen entnommen, mit dem Fusionsprotein PA2024 [prostatic acid phosphatase (PAP) + humanes Glykoprotein GM-CSF] beladen und schließlich reinfundiert, was eine spezifische T-Zell-Immunantwort induzieren soll. Klinisch wurde Sipuleucel-T in der Zulassungs-relevanten Phase-III-Studie (IMPACT) gut vertragen, verlängerte in einer Kohorte von über 500 Patienten die Überlebenszeit um 4,1 Monate und verbesserte die 3-Jahres-Überlebensrate um 38%. Zwar ist Sipuleucel-T die bislang erste und einzige zugelassene Tumorstoffe, streng genommen müssten aber auch Impfungen gegen virale Antigene, die gesichert mit der Entstehung maligner Tumoren in Verbindung gebracht werden (z.B. HPV, HBV), als „Krebsimpfstoffe“ (allerdings prophylaktisch und nicht therapeutisch) angesehen werden. Weitere Impfstoffe gegen Malignome befinden sich derzeit in der späten Phase der klinischen oder bereits im formalen Zulassungsverfahren wie z.B. BiovaxID (Idiotyp-Vakzine gewonnen aus autologen Tumorzellen bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphom), wofür der Zulassungsantrag zunächst bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA in naher Zukunft gestellt werden soll.

© Josef Muellek / iStockphoto



Bisher ist Sipuleucel-T das einzige zugelassene Tumorstoffe – weitere Impfstoffe gegen Malignome befinden sich aber bereits im Zulassungsverfahren.

Targeted Therapie

Auch der Begriff der zielgerichteten Krebstherapie (engl. targeted therapy) findet sich im Namen der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapy (DGFIT) wieder. Allgemein wird damit die Behandlung mit verschiedenen neuartigen Arzneistoffen gegen Krebs zusammengefasst, die auf biologische und zytologische Eigenarten des Krebsgewebes gerichtet sind. Dazu gehören z.B. gentechnisch hergestellte monoklonale Antikörper (Überlappung mit dem Begriff der passiv-spezifischen Immuntherapie) oder sog. small molecules, z.B. Tyrosinkinaseinhibitoren. Da die Antigene, gegen die diese Antikörper gerichtet sind, auf ge-

sunden Zellen im Idealfall kaum oder gar nicht vorkommen, soll die gezielte Krebstherapie verträglicher und wirksamer sein als etablierte, z.B. chemotherapeutische, Behandlungsansätze. Während sich die Behandlung z.B. des metastasierten Nierenzellkarzinoms lange Zeit insbesondere auf Zytokine wie INF- α und IL-2 stützte, fokussiert sich hier die gerichtete Krebstherapie v.a. auf Targets wie

- ▶ VEGF (vascular endothelial growth factor),
- ▶ PDGF (platelet derived growth factor),
- ▶ mTOR (mammalian target of rapamycin).

Interessant sind aber auch neuere Targets wie

- ▶ VEGFR-1
 - ▶ VEGFR-2
 - ▶ VEGFR-3
- und außerhalb der Uroonkologie auch
- ▶ FLT-3,
 - ▶ c-KIT,
 - ▶ CRAF,
 - ▶ wtBRAF und
 - ▶ V600E BRAF.

Ein im August 2011 veröffentlichter Cochrane Review zur Wirksamkeit von targeted agents beim Nierenzellkarzinom hat in diesem Zusammenhang insbesondere Studien zu VEGF als molekül analysiert (15 Studien, 5587 Patienten, Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib, Axitinib) [1]. Während der Effekt auf das progressionsfreie Überleben (PFS) eindeutig war (Erst- und Zweitlinientherapie), war die Verbesserung des Gesamtüberlebens oft wenig deutlich. Dies mag insbesondere am häufig erlaubten Cross-over zwischen Behandlungsarmen, aber auch an der heute meist früh eingesetzten Vielzahl von Therapielinien liegen. Beides macht eine Beurteilung des Effekts einer neuen Substanz auf das Gesamtüberleben schwierig.

Im Folgenden haben Repräsentanten der DGFIT die aktuellen Ergebnisse und Entwicklungen bei immuntherapeutischen Behandlungsansätzen und gerichteten Therapien für Urothelkarzinom, Nierenzellkarzinom und Prostatakarzinom zusammengefasst und kritisch bewertet.

Literatur beim Verfasser oder unter www.dgfit.de

PD Dr. Dominik Rüttinger

Korrespondenz:
dominik.ruettinger@med.uni-muenchen.de

Harnblasenkarzinom



Prof. Dr. Axel Hegele ist Oberarzt an der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Philipps-Universität Marburg

Beim metastasierten Urothelkarzinom (mTCC) haben die „neuen“ Substanzen Eingang in Studienprotokolle gefunden. Auf den aktuellen Kongressen wurden erste richtungsweisende Ergebnisse sowohl in Kombination mit etablierten Chemotherapeutika als auch in Monotherapie präsentiert. Auch der Erfolg der BCG-Instillationstherapie beim oberflächlichen Urothelkarzinom der Harnblase (NMIBC) stellt nach wie vor eine der erfolgreichsten Immuntherapien dar. Allerdings ist die optimale Kombination von Dosierung, Applikationsdauer und Zyklus vor dem Hintergrund oft massiver Einschränkung der Lebensqualität – bis dato nicht abschließend standardisiert.

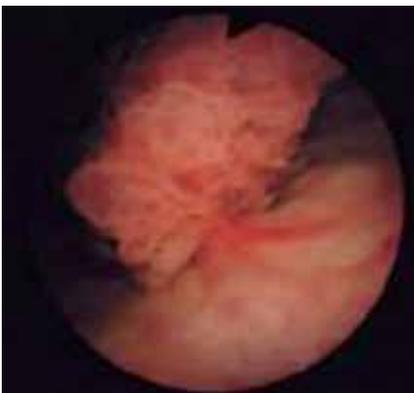
Oberflächliches Urothelkarzinom (NMIBC)

Toxizität durch Reduktion der BCG-Dosis nicht gesenkt

Eine internationale randomisierte Studie der EORTC-GU-Arbeitsgruppe befasste sich mit der Frage, inwieweit die Reduktion der BCG-Dosis (1/3 vs. full-dose) als auch die 1-jährige Applikation im Vergleich zur 3-jährigen Gabe Einfluss auf die Effektivität der BCG-Therapie hat. Brausi et al. präsentierten die Ergebnisse 2012 in Paris (EAU) und Atlanta (AUA): 1335 Patienten mit einem intermediären und Hochrisiko NMIBC (ohne Cis) wurden randomisiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 7,1 Jahre. In dieser Zeit entwickelten 43% der Gesamtpopulation ein Rezidiv, 8% einen Progress und 5% starben aufgrund des TCC. Die beste 5-Jahres-Rezidiv-Freiheit wurde mit der vollen Dosierung über 3 Jahre erreicht (64,2%) im Vergleich zur 1/3-Dosierung und 1-jährigen Gabe (54,4%). Allerdings zeigte sich kein signifikanter Vorteil weder für die volle BCG-Dosis im Vergleich zur reduzierten Dosis ($p=0,092$) noch für die 3-jährigen gegenüber der 1-jährigen BCG-Applikation ($p=0,059$). Auch die Progression und das Überleben waren unabhängig vom

Therapiearm. 62,5% der Patienten, welche zur 3-jährigen BCG-Therapie (1/3 und volle BCG-Dosis) randomisiert wurden, brachen die Therapie im ersten Jahr aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Autoren fassten abschließend zusammen, dass die Toxizität durch die Reduktion der BCG-Dosis nicht gesenkt wird. Sie empfehlen aufgrund der Daten für Patienten mit intermediärem Risiko die volle BCG-Dosis über 1 Jahr und bei Hochrisiko NMIBC die volle BCG-Dosis über 3 Jahre. Diese Daten bestätigen einerseits die Effektivität dieser Immuntherapie beim NMIBC, andererseits spiegeln sie auch das Dilemma im klinischen Alltag wider: der Balanceakt zwischen optimaler Therapiedauer und Effektivität und nicht zu unterschätzenden Nebenwirkungen [1].

Die Arbeitsgruppe um Thalmann aus Bern präsentierte ebenfalls auf beiden Kongressen in Paris (EAU) und Atlanta (AUA) Daten einer randomisierten Phase-III-Studie mit 149 Patienten (TaG3/T1G3), die die Effektivität der BCG-Stämme Connaught und Tice untersuchte. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 25 Monate (Range: 0,3–136 Monate). Das Nebenwirkungsprofil beider Gruppen war vergleichbar ($p=0,42$). Bei einer gesamten 5-Jahres-Rezidiv-Freiheit von 61% zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Connaught- (75%) gegenüber der Tice-Gruppe (46%), sowie eine verlängerte mediane Rezidivfreiheit (28 vs. 22 Monate), eine insgesamt verringerte Rezidivrate ($p=0,002$) und ein besseres 5-Jahres progressionsfreies Intervall (95 vs. 87%, $p=0,059$). Die Gesamtüberlebensrate unterschied sich nicht. Diese Daten zeigen sehr deutlich, dass die BCG-Stämme Connaught und Tice Unterschiede in der Effektivität bezogen auf das Rezidiv auf-



Endoskopische Darstellung eines papillär wachsenden Harnblasentumors (Bild: Singer M, Batra A, Mann K (Hrsg.), aus: Alkohol und Tabak; Thieme 2010)

weisen. Obwohl das Gesamtüberleben nicht beeinflusst wird, sind diese Daten jedoch nicht unerheblich bezogen auf den Patientenkomfort, die Anzahl der Resektionen usw. [2].

Auch im murinen Modell (MB49/BI-6) unterschieden sich die beiden BCG-Stämme Connaught und Tice bez. der lokalen T-Zellantwort und der Überlebensrate. Zusätzlich war im Mausmodell eine subkutane BCG-Applikation vor intravesikaler BCG-Instillation vorteilhaft im Hinblick auf eine verbesserte Anti-Tumorantwort. Ob ein subkutaner BCG-Boost auch beim Menschen onkologisch effektiv ist, muss durch zukünftige Untersuchungen geklärt werden [3].

Vitamin-D-Applikation unterstützt BCG-induzierte Produktion von IL-8

Eine Arbeitsgruppe aus Rochester/USA, befasste sich mit der Frage, inwieweit Vitamin D die Wirkung von BCG beeinflussen kann. Sie präsentierte erste Daten in Atlanta 2012 (AUA). Ein Vitamin-D-Mangel geht mit einem erhöhten Risiko für eine Tuberkuloseerkrankung einher und der positive Effekt der UV-Exposition bei Tuberkulosekranken ist durch die Aktivierung von Vitamin D und konsekutiv der Immunzellen zu erklären. Die In-vitro-Daten legen nahe, dass die Vitamin-D-Applikation die Produktion von BCG-induziertem IL-8 unterstützt. Eine Verbesserung der Anti-Tumoreffekte von BCG durch zusätzliche Gabe von Vitamin D zeigte sich auch im orthotopen murinen Modell: Bei Mäusen mit gleichzeitiger intravesikaler Instillation von BCG und Vitamin D war die Überlebensrate erhöht im Vergleich zur alleinigen BCG-Instillation. Dieser Ansatz zur Verbesserung der BCG-Wirkung sollte weiter verfolgt werden, um abzuklären, inwieweit sich diese noch experimentellen Daten beim Menschen bestätigen mit dem , eine Optimierung der BCG-Therapie zu erreichen [4].

Steigert BCG kombiniert mit IL-10-Blockade die Therapieeffektivität?

IL-10 verringert die Th1-gerichtete Immunantwort und somit die BCG-Wirkung. In Atlanta (AUA) präsentierten Bockholt et al., Iowa, erste In-vitro- und In-vivo-Ergebnisse zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers Anti-IL-10R1, der selektiv den IL-10 Rezeptor blockiert. In vitro war die Interferonproduktion in Kombination mit BCG dosisabhängig erhöht. Im murinen In-vivo-Modell war intravesikal die Th1-Antwort auf die BCG-Therapie gesteigert. Zusätzlich überlebten die mit BCG + Anti-IL-10R1 behandelten Mäuse länger als die Tiere der Kontrollgruppe, welche nur mit BCG behandelt wurden. Diese ersten Ergebnisse zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers anti-IL-10R1 zur Steigerung der Effektivität einer intravesikalen BCG-Therapie legen nahe, dass auch hier gerichtet therapiert werden kann. Weitere Untersuchungen und Studien sind unerlässlich, um diese potente Wirkung und den damit verbundenen Nutzen für den Patienten zu eruieren [5].



Die 64. Jahrestagung der DGU findet vom 26.–29. September 2012 unter dem Motto „Wissenschaft, Fortschritt, Leben“ erstmals in Leipzig statt. Den Besuch des Alten Rathauses Leipzig sollten Sie sich vormerken: Es ist eines der letzten und bedeutendsten Renaissancebauwerke auf deutschem Boden.

Metastasiertes Urothelkarzinom (mTCC)

Ergebnisse der prospektiv randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-II-AUO-Studie AB31/05 wurden in Hamburg 2011 (DGU) vorgestellt. Die Autoren werteten 89 Patienten aus, welche „first-line“ die Standardtherapie Gemcitabine/Cisplatin und Placebo (Arm A, $n=49$) oder Gemcitabine/Cisplatin in Kombination mit dem TKI Sorafenib (Arm B, $n=40$) erhielten. Nach median 4 Zyklen kam es unter der zusätzlichen Gabe von Sorafenib zu signifikant mehr Diarrhöen, bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen. Die Ansprechraten ($p=0,57$), das PFS (183 vs. 189 Tage, $p=0,69$) und das Gesamtüberleben (317 vs. 340 Tage, $p=0,66$) waren nicht signifikant unterschiedlich. Die zusätzliche Gabe von Sorafenib zu den Chemotherapeutika Gemcitabine/Cisplatin im Rahmen der First-Line-Therapie ist aufgrund dieser Daten nicht sinnvoll [6].

Metastasiertes Urothelkarzinom (mTCC)

Die Kombination des Antikörpers Bevacizumab (Bev) mit den Chemotherapeutika Gemcitabine und Carboplatin war in einer Phase-II Studie von Nutzen. 47 von 51 Pat. (Ø 67 J.) waren auswertbar: 6% ($n=3$) der Patienten erreichten eine komplette und

43% eine partielle Remission (n=20, RR 49%). Einen stabilen Verlauf beobachteten die Autoren bei 23% (n=11) der Patienten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 14,7 Monate bei einer medianen Zeit bis zum Progress von 6,5 Monaten. Allerdings traten bei 39% der Patienten Grad 3–4 Toxizitäten auf, bei 18% vaskulär-thrombo-embolische Nebenwirkungen. Durch die zusätzliche Gabe des Antikörpers wurden in dieser kleinen Population die Zeit bis zur Progression und das Gesamtüberleben relativ verbessert. Weitere multizentrische Studien sind unerlässlich, um den Nutzen dieser Kombinationstherapie auch im Hinblick auf die nicht unerheblichen Nebenwirkungen zu evaluieren [7].

Therapieerfolg von oralem m-TOR-Inhibitor nicht von Dauer

Seront und Mitarbeiter präsentierten außerdem Daten zu dem oralen m-TOR Inhibitor Everolimus als Mono-Second-Line-Therapie auf dem ASCO 2011 in Chicago. Seront und Mitarbeiter zeigten einen moderaten Nutzen bei 37 Patienten von 10 mg/d Everolimus: 8 Wochen nach Therapiebeginn sprachen 2 von 37 Patienten (5%) partiell auf 10 mg/d Everolimus an, bei 22% (n=8) war der Befund stabil und 73% (n=27) zeigten ein Progress. Die Dauer des Therapieerfolgs unter Everolimus bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug maximal 52 Wochen (n=1, 16 Wochen n=4, 24 Wochen n=2). Das Toxizitätsprofil war tolerabel. Zusätzlich korrelierten in dieser kleinen Kohorte die Biomarker Angiotensin-1, PDGF-AB und Endoglin bspw. mit dem Abfall von Ang-1 bei PR/SD [8]. Inwieweit diese Biomarker in der Zukunft sinnvoll im klinischen Alltag eingesetzt werden können um frühzeitig z.B. ein Therapieversagen/-Ansprechen aufzuzeigen und eine Therapie entsprechend anpassen zu können, muss an einem größeren Kollektiv evaluiert werden. Die Gruppe um Milowsky kam bei einer monozentrischen Phase-II-Studie zu ähnlichen Ergebnissen: Bei 37 auswertbaren Patienten betrug das mediane PFS 3,3 Monate bei einem medianen Überleben von 10,5 Monaten bei einer Mono-Therapie mit Everolimus [9].

„Neue“ Kriterien nötig, um das Ansprechen von Angiogenese-Inhibitoren abzuschätzen?

Erst kürzlich wurden auf dem ESMO 2010 vielversprechende Daten zum Einsatz des TKI Pazopanib (800 mg/d) beim mTCC vorgestellt: Von 30 Patienten mit multip-

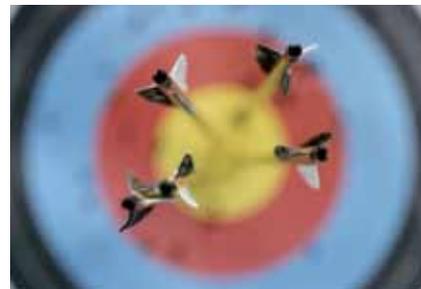
len Vortherapien sprachen 13% (n=4) nach RECIST partiell an (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), 67% (n=20) hatten einen stabilen Krankheitsverlauf. Orientierte man sich an Nekrosezeichen in der Bildgebung sprachen sogar 63% der Patienten an. Die Nebenwirkungen waren moderat (Grad 1–2) und eine Dosisreduktion, Verzögerung oder Abbruch der Therapie war in keinem Fall nötig. Obwohl auch 29% der Patienten mit einem mTCC des oberen Harntrakts in die Studie eingeschlossen wurden, ergaben sich 4 Wochen nach Therapiebeginn Ansprechraten von 80%. Die Autoren schlussfolgern, dass die Ansprechraten aufgrund der nachgewiesenen Nekroseareale der Läsionen in der Bildgebung sogar noch höher liegen und fordern „neue“ Bemessungskriterien bei der Evaluation des Ansprechens von Angiogenese-Inhibitoren. Unabhängig von der Interpretation der Bildgebung sind diese Daten an einem nicht repräsentativen Kollektiv kritisch zu sehen – auch unter dem Aspekt, dass eine andere Arbeitsgruppe auf dem ASCO 2011 diese doch äußerst positiven Ergebnisse an 19 Patienten nicht nachvollziehen konnte: 16 auswertbare Patienten sprachen nach RECIST bei einem sehr moderaten medianen PFS von 1,9 Monaten nicht an [10,11].

In Hamburg und Paris (DGU 2011, EAU 2012) wurden auch die ersten Ergebnisse der AUO-Studie AB35/09 mit 18 auswertbaren Patienten vorgestellt. Diese erhielten eine Kombination des Chemotherapeutikums Paclitaxel (175 mg/m² i.v. alle 3 Wochen) und des m-TOR Inhibitors Everolimus (10 mg/d p.o.) als Second-Line-Therapie nach Cisplatin-basierter Vortherapie. Im Median wurden 3 Zyklen appliziert. Grad-3/4-Toxizitäten zeigten sich bei 55,5% der Patienten (10/18): 22% Anämie, 17% Leukopenie, 11% Thrombozytopenie. Die Dosis von Everolimus musste daraufhin bei 7 Patienten, die von Paclitaxel bei 2 Patienten reduziert werden. Diese ersten Daten weisen darauf hin, dass die Kombination dieser beiden Substanzen sicher ist und die Toxizitäten nicht zunehmen. Mit Spannung werden nun die Daten bez. des Ansprechens und Überlebens erwartet [12].

Vakzination mit „survin-derived-peptid“ vielversprechend

Eine japanische Arbeitsgruppe präsentierte in Paris 2012 (EAU) Daten einer Phase-I-Studie mit 9 Patienten, die HLA-A24-positiv waren und einen Tumor mit Survivin-Expression hatten. Sie erhielten eine

4-malige Vakzination mit einem „survin-derived-peptide“ (SDP) subkutan alle 2 Wochen in Kombination mit einer IFN-Injektion 2x/w. Bei 2 Patienten zeigte sich unter Therapie ein Progress mit konsekutivem Abbruch. Die Verträglichkeit war bis auf intermittierendes Fieber bei 8 Patienten sehr gut. Die peptid-spezifischen zytotoxischen T-Zellen stiegen bei 6 Patienten signifikant an. Zu einer deutlichen Tumorreduktion kam es bei 1, zu einem stabilen Verlauf bei 4 Patienten. Diese ersten Ergebnisse der Phase-I-Studie stützen die Hypothese, dass dieser immunologische Ansatz – bis auf die gängigen Nebenwirkungen einer Immuntherapie – sicher scheint bei gleichzeitiger anti-tumöröser Aktivität. Weitere Studien müssen folgen, um die Wirksamkeit dieses innovativen immuntherapeutischen Konzepts zu klären [13]. Auch der Einsatz des EGFR-Inhibitors Cetuximab in der Zweitlinientherapie mit/ohne Paclitaxel scheint vielversprechend zu sein, ebenso wie erste Erfahrungen mit dem Polo-Like-Kinase-1-Hemmer Volasertib [14,15].



© PhotoDisc

Die Targeted Therapie soll verträglicher und wirksamer sein als bspw. die Chemotherapie, da die neuen zielgerichteten Substanzen auf die biologischen und zytologischen Eigenarten des Krebsgewebes gerichtet sind, die gesunde Zellen im Idealfall kaum oder gar nicht besitzen.

Fazit

Für die Zukunft darf man erwarten, dass sich die therapeutische Bandbreite des mTCC durch die Einführung der bereits etablierten als auch neuen Target-Substanzen und der immun-modulatorischen Therapieansätze deutlich größer wird. Unerlässlich für dieses Vorhaben ist natürlich ein Verständnis der Tumorprozesse und deren weitere Entschlüsselung.

Literatur beim Verfasser oder unter www.dgfit.de

Prof. Dr. Axel Hegele, Marburg

Korrespondenz:
hegele@med.uni-marburg.de

Prostatakarzinom



Prof. Dr. Hans Heinzer ist Chefarzt an der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Das Prostatakarzinom ist in der westlichen Welt die häufigste Krebserkrankung des Mannes und eine der häufigsten Krebstodesursachen. In den letzten Jahren sind wesentliche Erfolge in der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms mittels Operation und Strahlentherapie erzielt worden. Problematisch bleibt weiterhin die Behandlung des fortgeschrittenen Karzinoms. Bisherige Behandlungsstrategien wie antiandrogene Therapie und Chemotherapie sind hinsichtlich der Effektivität, Toleranzentwicklung und Kreuzresistenz eingeschränkt. Durch das zunehmende Verständnis der Immunologie und insbesondere der Tumorimmunologie wächst die Hoffnung auf eine neue Therapiemodalität mit unabhängigem Wirkmechanismus und niedriger Toxizität.

Immunsystem und Krebs

Von den möglichen Formen einer Immuntherapie ist insbesondere die adaptive Immunantwort interessant, da sie zwischen Fremd- und Eigenantigenen unterscheiden kann. Das adaptive Immunsystem wird überwiegend von den Antigen-präsentierenden Zellen (APC) gebildet. Dazu zählen die dendritischen Zellen (DC) und die CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen. APCs können T-Zellen durch die Präsentation sowohl von endogenem als auch exogenem Protein mittels Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) aktivieren. Die Stimulation des T-Zell-Rezeptors und anderer Oberflächenrezeptoren führt dann zu einer optimalen T-Zellantwort [1]. Krebserkrankungen können durch Interaktionen mit dem Immunsystem das adaptive Immunsystem schwächen. Mögliche Angriffspunkte zur Schwächung der Immunabwehr sind:

- ▶ Defekte Mechanismen bei der Antigenpräsentation der APCs,
- ▶ Förderung eines immunsuppressiven Milieus,
- ▶ Veränderung der Zytokinkaskade,
- ▶ T-Zell-Blockierung und

- ▶ Hochregulierung der T-Suppressorzellen.

Einsatz der Immuntherapie beim Prostatakarzinom

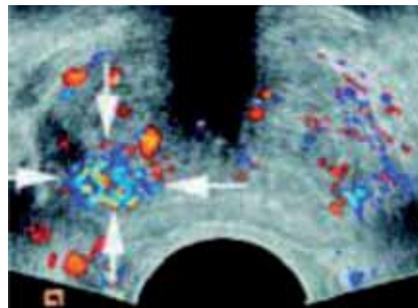
Insbesondere die Tumorstimmulierung scheint beim Prostatakarzinom aus mehreren Gründen ein sinnvoller therapeutischer Ansatz zu sein [2]:

1. Durch die geringe Proliferationsrate des Prostatakarzinoms hat das Immunsystem ausreichend Zeit für eine adäquate Immunantwort.
2. Das Prostatakarzinom bietet eine Reihe von Oberflächenmarkern (z. B. PSA oder PAP oder PSMA), die für eine Vakzinierung verwendet werden können.
3. Die Prostata ist vonseiten der Organfunktion prinzipiell entbehrlich und damit ist das zu erwartende Nebenwirkungsspektrum einer spezifischen Immunantwort als gering einzustufen.

Verschiedene Ansätze der Immuntherapie beim Prostatakarzinom

DC-Vakzine

Sipuleucel-T (Provenge[®], Dendreon, USA) wurde von der US Food and Drug Administration (FDA) im April 2010 zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen. Sipuleucel-T besteht aus autologen dendritischen Zellen, die beim Patienten durch Leukaphorese gewonnen, und dann mit dem Fusionsprotein (PA2014, bestehend aus PAP und GM-CSF) kultiviert werden. Die Zulassung beruht auf einer positiven Phase-III-Studie (IMPACT), in die 512 Männer mit kastrationsresistentem, metastasiertem Prostatakarzinom eingeschlossen wurden, die noch keine Chemotherapie erhalten hatten. Im Vergleich zum Placebo-Arm war das mediane Überleben signifikant verlängert, das Mortalitätsrisiko war in der Sipuleucel-T-Gruppe um 22%



Darstellung eines Prostatakarzinoms mittels transrektalem Farbdoppler-US in der Transversalebene (Bild: Dietrich CF (Hrsg.), aus: Endosonographie; Thieme 2008).



Präsidentin Prof. Dr. Maritne Piccart lädt zum 37. ESMO-Kongress ein, der vom 28. September bis 2. Oktober 2012 erneut in Wien stattfindet.

© A. Post

reduziert. Auffällig war, dass dabei das Tumorsprechen minimal war und die Zeit bis zur Tumorprogression sich zwischen den beiden Armen nicht unterschied. Die Verträglichkeit der Therapie war gut bis moderat. In Subgruppenanalysen war der Überlebensvorteil über alle Subgruppen identisch [3].

Vakzine mit viralen Vektoren

Die Vakzinierung mit viralen Vektoren schleust Tumorantigene in APCs ein. Ein Beispiel dieser Strategie ist Prostatect-VF (BN Immunotherapeutics, USA), das aus 2 rekombinanten viralen Vektoren besteht und für die Proteine PSA und TRICOM codiert. TRICOM wird für die Expression costimulierender Moleküle (ICAM, CD54, CD80, CD58) eingesetzt. In einer placebo-kontrollierten Phase-II-Studie erhielten 82 Patienten mit kastrationsresistentem, minimal symptomatisch metastasiertem Prostatakarzinom Prostatect-VF und 40 Patienten einen Kontrollvektor (Placebo). Ähnlich wie in der IMPACT-Studie fanden sich keine Unterschiede im PFS zwischen den Behandlungsgruppen. Nachdem die Studie bereits als „negativ“ bewertet wurde, war jedoch 3 Jahre nach Studienende die Überlebensrate in der Behandlungsgruppe mit Prostatect-VF signifikant besser (25,1 Monate vs. 16,6 Monate, $p=0,0061$). Das 3-Jahres-Überleben war mit 30 vs. 17% ebenfalls in der Prostatect-VF-Gruppe besser [4]. Basierend auf diesen Daten sind eine Reihe weiterer Studien mit dem Ziel der Zulassung unterwegs.

DNA-basierte Vakzine

DNA-Vakzine basieren auf einem DNA-Plasmid, das für ein spezifisches Tumorantigen codiert. Der Nachteil ist die geringere Immunisierung gegenüber den viralen Vektoren. Zahlreiche Untersuchungen haben das Ziel, durch zusätzliche Zytokin-gabe (GM-CSF oder IL-2), Zugabe weiterer Plasmide oder Modifikationen des DNA-

Plasmids, die Immunogenität zu verstärken. In einer Phase-I/II-Studie sind 22 Patienten mit einem DNA-Plasmid für PAP zusammen mit GM-CSF behandelt worden. Die PSA-Verdopplungszeit war signifikant verlängert, von 6,5 auf 8,5 Monate unter Therapie [5].

mRNA-basierte Vakzine

mRNA-basierte Vakzine haben den Vorteil, dass ihre Wirksamkeit nur auf das Zytoplasma angewiesen ist und keinen Promotor benötigt. Die Vakzinierung kann über mehrere Methoden erfolgen wie z. B. durch den Einschluss der RNA in Liposomen oder eine In-vitro-Transfektion. CV9103 (CureVac, Deutschland) ist eine mRNA-Vakzine mit 4 spezifischen Prostataantigenen, u.a. für PSA und PSMA. Über erste klinische Anwendungen wurde bereits in der Literatur berichtet [6].

Peptid-basierte Vakzine

Vorteil der Peptid-basierten Vakzinierung ist die einfache Herstellung und der zielgerichtete Einsatz gegen unterschiedliche tumorassoziierte Antigene. Nachteilig sind auch hier die geringe Immunogenität und die Entwicklung einer schnellen Immuntoleranz gegen die Vakzine. In der klinischen Erprobung befindet sich MKC1106-PP (Mann Kind Corporation, USA), eine Kombination aus DNA- und Peptid-basierter Vakzinen. Die Applikation erfolgt durch Injektion in Lymphknoten. Über klinische Therapieeffekte bei guter Verträglichkeit wurde berichtet [7].

Tumorzell-basierte Vakzine

Eine Vakzinierung mit Tumorzellen hat den Vorteil einer Immunisierung mit einer Vielzahl von verschiedenen Tumorentantigenen. Dies könnte zu einer mehr generalisierten T-Zellantwort gegen multiple Antigene führen. Sowohl autologe als auch Tumorzelllinien sind klinisch getestet worden. Bei prostate-GVAX (Cell Genesys, USA) kommt eine Zelllinie zum Einsatz, die auf LNCaP und PC-3 beruht. Phase-III-Studien zeigen bisher negative Ergebnisse [8].

Eine Reihe weiterer immunologischer Angriffspunkte befindet sich in der klinischen Erprobung [9].

Fazit

Die Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Sipuleucel-T führte zur Zulassung des ersten Immuntherapeutikums in der Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Allerdings ist der klinische Nutzen bisher nur als moderat ein-

zuschätzen. Weitere Strategien der Immuntherapie sind vielversprechend. Aufgrund der guten Verträglichkeit scheint in Zukunft auch eine Kombination verschiedener Immuntherapien möglich zu sein. Weitere Untersuchungen und Identifizierung von Prognosemarkern bzw. Biomarkern sind notwendig, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die am besten von einer Immuntherapie profitieren.

Literatur beim Verfasser oder unter www.dgfit.de

Prof. Dr. Hans Heinzer, Hamburg

Korrespondenz: heinzer@martini-klinik.de

Metastasiertes Nierenzellkarzinom



PD Dr. Michael Siebels, Urologische Gemeinschaftspraxis Pasing und Belegarzt der Urologischen Abteilung am Rotkreuz-Krankenhaus, München

Nachdem beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mNZK) die Therapie viele Jahre aus einer Immunbasierten Therapie mit Interferonen und IL-2, z.T. auch kombiniert mit verschiedenen Chemotherapien (z.B. 5-Fluorouracil) bestand, hat sich das Therapiespektrum seit dem Jahr 2006 grundlegend gewandelt. Seitdem sind bislang 6 neue Medikamente für das mNZK zugelassen worden. Zugelassen sind neben den oralen Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI)

- ▶ Pazopanib,
 - ▶ Sunitinib und
 - ▶ Sorafinib
- auch die mTOR Inhibitoren
- ▶ Temsirolimus und
 - ▶ Everolimus
- und der VEGF-Antikörper
- ▶ Bevacizumab.

Bevacizumab wird in Kombination mit IFN- α verwendet und stellt damit derzeit die einzige Kombination eines neuen Präparats mit der früheren Standard-Immuntherapie dar. Außer in Ausnahmefällen (z.B. einer Hochdosis IL-2-Therapie mit dem Ziel der kompletten Remission)

hat damit die Immuntherapie – wie sie früher verwendet wurde – inzwischen ihre Bedeutung komplett verloren [1]. Zwar haben sich durch die neuen Therapien die Überlebenszeiten der Patienten verlängert, nicht auch zuletzt durch die Möglichkeiten der verschiedenen Folge-therapien und auch Nebenwirkungsraten sind z.T. geringer geworden. Trotzdem bleiben noch viele Fragen offen, die durch weitere Studien geklärt werden müssen: So ist die Sequenz der einzelnen Therapien in vielen Fällen unklar, Kombinations-therapien müssen untersucht werden und ein bislang ungelöstes Problem ist die Behandlung nicht-klarzelliger Karzinome.

Neue Substanzen

7 Arzneimittel zur Behandlung des NZK in Deutschland zugelassen

Der US-Pharmakonzern Pfizer hat Ende Januar 2012 von der US-amerikanischen Arzneibehörde (FDA) die Zulassung für ein neues Medikament zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mNZK) nach Versagen einer vorherigen systemischen Therapie erhalten: Das oral zu verabreichende Axitinib (Inlyta™) ist ein Tyrosinkinasehemmer, der selektiv die VEGF-Rezeptoren-1, -2 und -3 hemmt. Es ist das 7. Arzneimittel, das in Deutschland zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen ist und eingesetzt wird. Ausschlaggebend für die Zulassung war eine randomisierte, offene Multicenterstudie AXIS [2] mit 723 Patienten mit klarzelligem mNZK nach Versagen einer vorherigen systemischen Therapie (entweder mit Sunitinib, Temsirolimus, Bevacizumab oder Zytokinen). Jeweils die Hälfte der Patienten erhielten entweder Axitinib (5 mg/2 x d, oral) oder Sorafenib (400 mg/2 x d, oral) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder solange bis toxische Nebenwirkungen nicht mehr akzeptabel waren und zum Therapieabbruch zwangen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck. Bei Patienten ohne Hypertonus oder ohne Nebenwirkungen größer als Grad 2 konnte die Axitinib-Dosis auf 7 und 10 mg erhöht werden. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Das mediane PFS war mit 6,7 Monaten bei den Axitinib-Patienten signifikant besser als bei den Sorafenib-Patienten mit 4,7 Monaten (Hazard Ratio 0,665; 95% CI 0,544-0,812; $p < 0,0001$). In Zukunft wird sich damit Axitinib als Zweitlinien Präparat neben Sunitinib etablieren.

Häufigste Nebenwirkungen unter Axitinib ($\geq 20\%$) waren:

- ▶ Diarrhö,
- ▶ Bluthochdruck,
- ▶ Fatigue,
- ▶ verminderter Appetit,
- ▶ Übelkeit,
- ▶ Dysphonie (Beeinträchtigung des stimmlichen Teils der Artikulation),
- ▶ Hand-Fuß-Syndrom,
- ▶ Gewichtsabnahme,
- ▶ Erbrechen,
- ▶ Asthenie und
- ▶ Obstipation.

Schwere unerwünschte Wirkungen unter Axitinib ($< 3,9\%$) waren:

- ▶ hypertensive Krise,
- ▶ arterielle und venöse Thrombosen,
- ▶ Hämorrhagie,
- ▶ gastrointestinale Perforation und Fistelbildung sowie
- ▶ reversibles Leukenzephalopathie-Syndrom.

Derzeit befinden sich 2 weitere orale TKI in klinischer Phase-3-Prüfung: Tivozanib ist ein Inhibitor gegen VEGFR-1, -2, -3, PDGFR und c-KIT. Laut der ersten Daten einer Studie mit Soraafenib in der Erstlinie war das PFS in der Gesamtpopulation signifikant verbessert von 11,9 Monaten bei Tivozanib im Vergleich zu 9,1 Monaten unter Soraafenib. Als häufigste schwere Nebenwirkung trat ein arterieller Hypertonus auf. Dovitinib ist ein VEGFR- und FGFR-Inhibitor, welcher durch die FGFR-Inhibition die Resistenz gegenüber der VEGFR-Inhibition aufheben soll. Derzeit wird dieser TKI in der Drittlinie vs. Soraafenib nach TKI und mTOR untersucht.

Kombinationstherapien sind Monotherapien nicht überlegen

Neu ist ebenso eine Studie mit AMG 386, einem selektiven Angiopoetin-1- und -2-Antagonist der Firma Amgen. In einer randomisierten Phase-II-Studie von Rini et al. [3] wurden 152 Patienten mit mNZK in 3 Armen in der Erstlinie behandelt:

- ▶ Arm 1: AMG 386 3 mg/kg + Soraafenib
- ▶ Arm 2: AMG 386 10 mg/kg + Soraafenib
- ▶ Arm 3: Placebo plus Soraafenib

Soraafenib wurde jeweils 2x400mg p.o. verabreicht. Primärer Endpunkt war das PFS. Es zeigt sich in dieser Studie allerdings kein Vorteil durch die Kombination mit AMG 386 im PFS. Ein Nebeneffekt dieser Studie war jedoch, dass das PFS von Soraafenib in Kombination mit Placebo in der Erstlinie bei 9 Monaten lag und damit

© Corel Stock



Die EAU lädt zum größten europäischen Urologenkongress vom 15.–19. März 2013 nach Mailand ein – die Gelegenheit, eines der berühmtesten Bauwerke Italiens und die drittgrößte Kirche der Welt zu besuchen: den Mailänder Dom.

deutlich höher als in früheren Studien mit einem PFS von nur etwa 5 Monaten. Aufgrund des niedrigen PFS wurde Soraafenib bisher nicht für die Erstlinientherapie empfohlen.

Die inzwischen publizierte Phase-II-Studie Torava [4] untersuchte die Effizienz und das Sicherheitsprofil einer Kombination von Temsirolimus und Bevacizumab. Als Kontrollarme verwendeten die Autoren Sunitinib sowie Bevacizumab + IFN- α . Es wurden insgesamt 171 Patienten mit mNZK 2:1:1 für die jeweils zugelassenen Dosierungen randomisiert. Als Endpunkt wurde das PFS nach einem Jahr gewertet. Die Kombination von Temsirolimus mit Bevacizumab hatte keinen Vorteil bez. des PFS. Bevacizumab in Kombination mit IFN- α führte zum längsten PFS mit 61%, die Kombination Bevacizumab und Temsirolimus zu einem PFS von 29,5% und Sunitinib in Monotherapie zu einem PFS von 35,7%. Die Begründung dafür könnte sein, dass die Kombination Temsirolimus mit Bevacizumab so starke Nebenwirkungen hatte, dass die Therapiezeit nur sehr kurz war. Auch unter Sunitinib war die Nebenwirkungsrate höher und damit die Therapiezeit kürzer.

Nebenwirkungen deutlich reduziert

In der Zulassungsstudie von Bevacizumab (Avoren-Trial), einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie, erhielten 649 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom Avastatin (10mg/kg, i.v. alle 2 Wochen) plus INF- α und 322 Patienten Placebo (i.v. alle 2 Wochen) plus INF- α . INF- α wurde 3x wöchentlich 9 Mio IE. In einer Untergruppe war durch die Reduktion von IFN- α von 3x9 auf 3x3 Mio. IE pro Woche die Nebenwirkungsrate deutlich reduziert, während die Effektivität gleich blieb. Dieses

Ergebnis wurde in der Bevlm-Studie weiter verfolgt: Die einarmige Studie schloss 147 unbehandelte nephrektomierte Patienten mit metastasiertem klarzelligem NZK ein. Nachteil der Studie ist, dass als Vergleichsgruppe nur ein historisches Kollektiv der Avoren-Studie herangezogen wurde. Das mediane PFS von 14,8 Monaten in der Bevlm-Studie war deutlich erhöht im Vergleich zu 10,5 Monaten im Avoren-Trial. Gleichzeitig konnte durch Reduktion der IFN-Dosis die Nebenwirkungsrate deutlich gesenkt werden:

- ▶ Fieber 19 vs. 45%,
- ▶ Fatigue 27 vs. 35% und
- ▶ Asthenie 8 vs. 31%.

Die Effekt-Studie untersuchte, ob die kontinuierliche, aber geringe Gabe von Sunitinib (37,5 mg/Tag) im Vergleich zum üblichen Schema (50mg über 4 Wochen / 2 Wochen Pause) die Nebenwirkungsrate vermindert bzw. die Effektivität gesteigert wird [5]. Dazu wurden jeweils 146 mNZK-Patienten in der Erstlinie 1:1 randomisiert. Das Ergebnis war ein schlechteres Ansprechen von Patienten mit einer kontinuierlichen, aber geringeren Sunitinib-Dosis (Zeit bis zur Progression 7,1 vs. 9,9 Monate unter Standard-Therapie). Auch die Nebenwirkungen sanken, wie eine weitere Studie zeigte, durch eine verminderte Dosis nicht signifikant [6].

Aktuelle Studien

Die Ergebnisse der folgenden Studien sind Ende 2012 bzw. 2013 zu erwarten:

- ▶ Die Comparz-Studie untersucht Pazopanib vs. Sunitinib in Erstlinientherapie.
- ▶ Bezüglich der Sequenztherapie beschäftigt sich die Switch-Studie mit der Sequenz
 - ▶ Sunitinib gefolgt von
 - ▶ Soraafenib vs. Soraafenib gefolgt von
 - ▶ Sunitinib.
- ▶ In der Record-3-Studie wird folgende Sequenz untersucht:
 - ▶ Everolimus gefolgt von Sunitinib vs.
 - ▶ Sunitinib gefolgt von Everolimus
- ▶ In der Zweitlinientherapie nach Versagen von Sunitinib wird die Wirkung von Temsirolimus vs. Soraafenib untersucht.

Zum Thema Kombinationstherapie gibt es die

- ▶ Intoract-Studie, die die Kombination von Bevacizumab und Temsirolimus vs. Bevacizumab und IFN prüft, sowie die

- ▶ Record-2-Studie, die die Kombination von Bevacizumab und IFN vs. Bevacizumab und Everolimus untersucht.

Nicht klarzelliges Nierenzellkarzinom

Es gibt bislang nur wenige Daten, die den Einfluss der neuen Substanzen auf das nicht klarzellige Nierenzellkarzinom zeigen. In der Regel handelte es sich bei den zuletzt vorgestellten Daten um Subgruppen-Analysen der bestehenden Studien. Hierbei wurde in kleinen Patientengruppen durch die Therapie mit Sunitinib, Sorafenib, Tivozanib ein PFS von durchschnittlich 6 Monaten erreicht. Temsiroli-

mus führte bei Gruppen mit schlechter Prognose zu einem PFS von 7 Monaten.

Beim papillären NZK scheint Foretinib eine vielversprechende neue Substanz zu sein. Das papilläre NZK besitzt eine aktivierende Mutation in der c-Met Rezeptor Thyrosinkinase. C-Met ist involviert in der Angiogenese und fördert die Proliferation und Migration von Zellen. Foretinib ist ein dualer VEGFR- und c-MET-Rezeptor-TKI und hemmt die Proliferation und Angiogenese im Tumor. Erste Daten einer Phase-II-Studie führten zu Ergebnissen mit Response-Raten bis zu 86%.

Fazit

Die Entwicklung neuer Substanzen wird die Therapie des fortgeschrittenen NZK nicht erleichtern. Weiterhin unklar bleibt außerdem die Sequenzierung der einzelnen Substanzen. Auch Kombinationstherapien mit Ausnahme von Bevacizumab plus IFN- α zeigen aufgrund hoher Toxizitätsraten bislang keinen Vorteil.

Literatur beim Verfasser oder unter www.dgfit.de

PD Dr. Michael Siebels, München

Korrespondenz:
michael.siebels@urologiepasing.de