

ASCO 2016

DGFIT: Immun- und Targeted Therapie auf dem ASCO 2016 – Was bringt die Zukunft?

DGFIT: Immune and Targeted Therapy at ASCO 2016 – What will the future bring?

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



Die Renaissance der spezifischen Immuntherapie eröffnet neue mannigfaltige Behandlungsoptionen in der Uroonkologie. Die Deutsche Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie (DGFIT) gibt einen Überblick über den aktuellen Stand und die neuen wissenschaftlichen Entwicklungen der Immun- und Targeted Therapie, welche dieses Jahr auf den Fachtagungen präsentiert wurden. Neben dem Nierenzellkarzinom, bei welchem bereits ein Immuncheckpoint-Inhibitor zur Therapie des metastasierten Stadiums zugelassen ist, werden beim Blasen- und Prostatakarzinom sowohl die für den Kliniker relevanten Ergebnisse als auch die neuesten, möglicherweise zukünftig relevanten Entwicklungen zusammengefasst.

Hintergrund



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

„Collective Wisdom – The Future of Patient Centered Care and Research“ lautete das Motto des diesjährigen Jahrestreffens der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago, Illinois, USA. Trotz der bereits beim spezialisierten Treffen (ASCO GU) im Januar diesen Jahres präsentierten Daten fanden uroonkologische Themen auch bei vielen der knapp 39 000 Teilnehmer des ASCO Annual Meetings großen Anklang. Insgesamt stellt Deutschland dabei übrigens mit 1389 Registrierten nach den USA das zweitgrößte Kontingent. Rund die Hälfte der Delegierten gab in einer Befragung an, als Arzt oder Forscher tätig zu sein, allerdings lag der Anteil urologischer Kollegen dabei unter 5%. Dabei waren wie in jedem Jahr auch zahlreiche Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie e.V. (DG-

FIT). Hervorgegangen aus der im Jahr 2000 als gemeinnütziger Verein gegründeten Deutschen Gesellschaft für Immuntherapie hat sich die DGFIT die Förderung wissenschaftlicher Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Immun- und Targeted Therapien zum Ziel gesetzt. Die DGFIT vermittelt aktuelle Informationen zu Immun- und Targeted Therapien und möchte dabei als Bindeglied zwischen Ärzten, Patienten und der Öffentlichkeit fungieren.

Von den ASCO Teilnehmern besonders aufmerksam verfolgt wurden dem aktuellen Trend entsprechend neue Daten bezüglich immuntherapeutischer Behandlungsansätze: Zu Nivolumab (Opdivo®), einem monoklonalen Antikörper, der an den sog. Programmed-Cell-Death-1-Rezeptor (PD-1-Rezeptor) bindet und eine Aktivierung des Immunsystems zur Folge hat, wurden Daten zur Langzeitnachbeob-

achtung bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom präsentiert. Für Patienten mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom gibt es nun vielversprechende, neue Daten zur Therapie mit Atezolizumab (Tecentriq®), einem monoklonalen Antikörper gegen PD-L1, also einem der beiden Liganden des PD-1-Rezeptors. Zweifelsohne waren dies zwei besonders aufmerksam verfolgte Präsentationen. Über alle Highlights aus der urologischen Onkologie, die beim ASCO 2016 vorgestellt wurden, berichten hier die DGFIT-Vorstandsmitglieder Prof. Dominik Rüttinger, Prof. Axel Hegele, Prof. Michael Siebels und Prof. Hans Heinzer.

Prof. Dr. Dominik Rüttinger, München

Korrespondenz:

Dominik.Ruettinger@med.uni-muenchen.de

Interessenskonflikte: keine

Abstract

Revival of interest in specific immunotherapy offers many new therapeutic options in uro-oncology. Representatives of the German Association of Immune and Targeted Therapy (DGFIT) review the status quo and new scientific developments in immune and targeted therapy – as presented at the most recent scientific meetings. Besides renal cell cancer, where an immune checkpoint inhibitor has recently been approved for metastatic disease, relevant results for the clinician and possibilities for the near future are summarised.

Blasenkarzinom



Prof. Dr. Axel Hegele
ist Leitender Oberarzt
und stellvertretender
Klinikdirektor, Klinik
für Urologie und Kin-
derurologie, Philipps
Universität Marburg,
UKGM

Nach Jahren des gefühlten therapeutischen Stillstands sowohl beim nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (Non-muscle Invasive Bladder Carcinoma, NMIBC) als auch beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (Muscle Invasive Bladder Carcinoma, MIBC) und metastasierten Transitionalzellkarzinom (mTCC) kommt mit der zunehmenden Etablierung der neuen Immuntherapeutika bei anderen Tumorentitäten langsam Bewegung in die Therapie verschiedener Stadien des Blasenkarzinoms. In den USA erfolgte bereits im Mai 2016 die Zulassung des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab für die Therapie des lokal fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms nach vorangegangener platinbasierter Therapie durch die FDA. Mit diesem Beitrag sollen sowohl die auf dem ASCO-GU und ASCO präsentierten aktuellen Daten, welche in naher Zukunft im klinischen Alltag relevant sein könnten, dargestellt werden, als auch ein Blick über den Tellerrand vor allem in Bezug auf die Hoffnung potenzieller relevanter Marker auf dem Weg zu einer individualisierten Medizin erfolgen.

Was steht vor der „klinischen“ Tür?

Auf dem ASCO wurden Daten der Phase-II-Studie IMvigor210 mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab präsentiert, welche aus mehreren Kohorten bestand. In der Kohorte 1 dieser Studie erfolgte der Einsatz des PD-L1-Antikörpers als Erstlinientherapie bei 119 „unfit for cisplatin“ Patienten (88% aus Nordamerika/12% Europa) mit einem metastasierten Urothel-

karzinom (71% Harnblase, 28% oberer Harntrakt). Zusätzlich wurde mittels Immunhistochemie (IHC) PD-L1 auf Immunzellen bestimmt: IC0 (= keine Färbung) bei 33%, IC1 (1–5%) bei 40% und IC2/3 ($\geq 5\%$) bei 27%. Die Ansprechraten betrug 24% (Complete Response (CR) 7%, Partial Response (PR) 17%, Follow-up (FU) 14,4 Monate), welche bei 75% aktuell anhaltend ist. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 14,8 Monate und nach 12 Monaten waren noch 57% der Patienten am Leben. Bei einer median 6-maligen Applikation kam es bei 15% der Patienten zu einem unerwünschten Ereignis Grad 3/4 und bei 35% zu einer nebenwirkungsbedingten Therapieunterbrechung. Es zeigte sich keine Korrelation der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens mit dem PD-L1-Status auf den Immunzellen.

In der Kohorte 2 (n=310) wurde der PD-L1-Antikörper Atezolizumab nach Platin-Vortherapie eingesetzt (21% ≥ 3 Vortherapien). Der PD-L1-Status auf den Immunzellen betrug IC0 33%, IC1 35%, IC2/3 32%. Die Ansprechraten betrug 16% (FU 17,5 Monate) und das mediane OS 7,9 Monate. In dieser Kohorte zeigte sich jedoch ein Einfluss des PD-L1-Status auf den Immunzellen: Mit steigender PD-L1-Expression verbesserten sich die Ansprechraten (**q Tab. 1**).

In der Subgruppenanalyse der Patienten, welche Atezolizumab als Zweitlinientherapie erhielten (n=120), war das mediane Gesamtüberleben bei IC2/3 noch nicht erreicht. Ein ECOG 0 und lediglich Lymphknotenmetastasen waren mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert.

Die Studie CheckMate 032 (Phase I/II) präsentierte erste Daten zur Gabe des PD-L1-Inhibitors Nivolumab beim mTCC nach mindestens einer platinbasierten Vortherapie (n=67; 12,8% ≥ 3 Vortherapien). Der PD-L1-Status wurde auf den Tumorzellen erfasst: $<1\%$ bei 62,7% und $\geq 1\%$ bei 37,3%. Nach median 8,5 Gaben von Nivolumab war ein Ansprechen bei 24,4% der Patienten

(CR 6,4%, PR 17,9%) nachweisbar bei einem medianen OS von 9,7 Monaten (12 Monate OS: 45,6%). Grad-3/4-Nebenwirkungen traten bei 22% der Patienten auf. Eine Korrelation des Ansprechens zur Ausprägung des PD-L1-Status zeigte sich nicht.

Erste Daten aus Phase-I-Studien der PD-L1-Inhibitoren Durvalumab und Avelumab bei 61 Patienten (31% ≥ 3 Vortherapien) zeigten ebenfalls klinisches Potenzial.

Neben den Immuncheckpoints wurden auch noch erste Daten einer Phase-I-Studie zum FGFR-Hemmer (FGFR: fibroblast growth factor receptor) namens BGJ398 auf der ASCO präsentiert. Voraussetzung war eine nachgewiesene FGFR3-Mutation/Fusion (angenommen bei ca. 20%) und eine vorangegangene Platintherapie bei mTCC (76% ≥ 2 Vortherapien). Bei 37 auswertbaren Patienten zeigte sich eine Overall Response Rate (ORR) von 35,1% und eine Disease Control Rate (DCR) von 59,4%, Grad-3/4-Toxizitäten traten bei 61,4% auf. Bei wie vielen der gescreenten Patienten diese FGFR3-Alterationen nachweisbar waren, wurde leider nicht berichtet – dies wird sicherlich für die Entscheidung zu weiterführenden Studien mitentscheidend sein.

Diese Daten sind sehr vielversprechend und es darf mit Spannung auf die Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studien im Jahre 2017 gewartet werden – dann wird die „klinische Tür“ sicherlich für einige Substanzen – wie bereits für Atezolizumab in den USA – geöffnet werden. Die mögliche Wertigkeit von PD-L1 als Biomarker beim TCC ist im Moment zwischen und in den einzelnen Studien schwer interpretierbar – hier wäre eine zeitnahe Standardisierung und Evaluierung sicherlich sehr hilfreich.

Was könnte in Zukunft passieren ?

Auf dem ASCO-GU wurden erste Daten einer Phase-II-Studie zur Kombinationstherapie der Standardchemotherapie Gemcitabin und Cisplatin mit dem CTLA4-Antagonist Ipilimumab präsentiert. Bei 36 Patienten mit einem mTCC (58% mit viszeralen Metastasen) erfolgte die Gabe von 2 Zyklen der Standardchemotherapie Gemcitabin/Cisplatin gefolgt von 4 Zyklen Gemcitabin/Cisplatin in Kombination mit Ipilimumab. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8 Monate (medianer FU 10,4 Monate). Bei 14% der Patienten

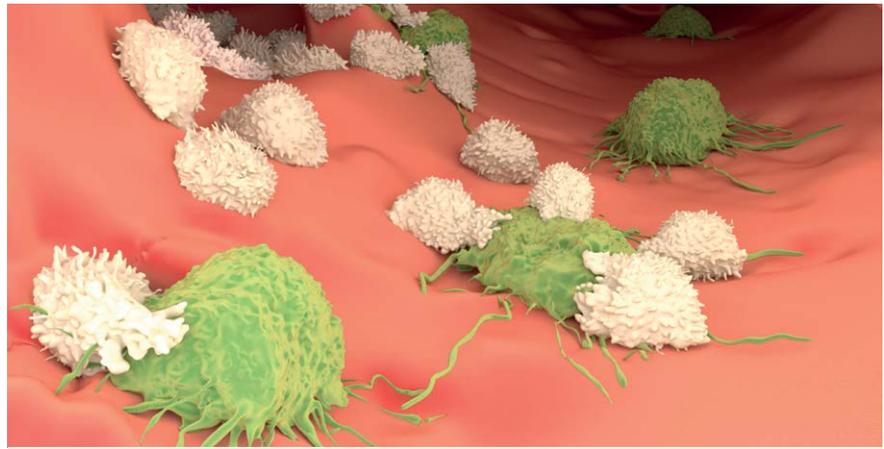
Tab. 1 Charakteristika der IMvigor210 Kohorte 2

	Alle (n=310)	IC0 (n=103)	IC1 (n=107)	IC2/3 (n=100)	IC1/2/3 (n=207)
ORR	16%	9%	11%	28%	19%
CR	7%	2%	4%	15%	9%
OS	7,9 Monate	6,7 Monate		11,9 Mo	
OS 2L only	9,0 Monate	7,1 Monate		NE	

ORR: Overall Response Rate, CR: Complete Remission, OS: Gesamtüberleben/Overall Survival, OS 2L only: Gesamtüberleben bei Zweitlinientherapie

ten zeigte sich ein komplettes, bei 50% ein partielles Ansprechen der Therapie (ORR: 64%) und bei 31% ein stabiler Verlauf unter Therapie (DCR 95%). Bei 36% der Patienten kam es zu einer Grad-3/4-Neutropenie, bei 19% zu einer Niereninsuffizienz; an immunspezifischen Grad-3/4-Nebenwirkungen ist vor allem die Colitis (6%) zu nennen. Mit dieser Phase-II-Studie wurde die Machbarkeit der Kombination einer Chemotherapie mit einer Immuntherapie gezeigt. Weiterführende Studien inklusive Immunmonitoring sind zukünftig notwendig, um den möglichen Nutzen dieser nun möglichen Kombinationstherapien sinnvoll zu erfassen.

Um die Effektivität der BCG-Therapie beim NMIBC zu optimieren, wurde in einer Phase-Ib-Studie zusätzlich ALT-803 – ein IL-15-Agonist – in die Harnblase instilliert. IL-15 ist z.B. für die Differenzierung und Proliferation von T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen mitverantwortlich und verstärkt die zytolytische Aktivität von CD8-Zellen – sprich die Aktivierung könnte die immunologischen BCG-Effekte verstärken. Es war – je nach Toxizität – eine Eskalation der zu instillierenden Dosis von beginnend 100 µg/Instillation ALT-803 über 200 µg auf 400 µg geplant; die Instillation erfolgte zusammen mit BCG 1-mal wöchentlich für 6 Wochen (Induktionsphase). Es zeigte sich bei bis dato 9 behandelten Patienten lediglich ein Harnwegsinfekt (bei 400 µg) als Nebenwirkung, Grad-3/4-Toxizitäten waren nicht aufgetreten. Bei 4 Patienten betrug das Follow-up bereits 12 Monate und es zeigte sich ein komplettes Ansprechen. Dieser Ansatz ist vor allem aufgrund der guten Verträglichkeit (wenn auch nur bei 9 Patienten) sehr interessant. Daten an einem größeren Kollektiv und einem längeren



Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Atezolizumab verhindern die Inaktivierung tumorreaktiver T-Zellen. (Bild: Juan_Gärtner/Fotolia.com)

Beobachtungszeitraum dürften zukünftig wegweisend für diese Kombination beim NMIBC sein.

Eine Arbeit untersuchte die PD-L1-Expression bei NMIBC. Es handelte sich um 109 Patienten mit einem T1-High-Grade-TCC und nachgeschalteter BCG-Therapie; die Nachbeobachtungszeit betrug 7,4 Jahre. Es zeigte sich eine PD-L1-Expression (mittels IHC, $\geq 5\%$) des Tumors bei 6%, bei mononukleären Zellen von 38%. Es ergab sich keine Korrelation der PD-L1-Expression zum Verlauf der Erkrankung (kein Rezidiv/Rezidiv/Progress). Die Art der PD-L1-Färbung der Tumorzellen war signifikant stärker bei MIBC verglichen mit der Hochrisikogruppe. Mit dieser Arbeit wird gezeigt, dass sich die PD-L1-Expression auf Tumorzellen verändert – in diesem Fall bei Progression –, und ein eventueller Einfluss von BCG kann diskutiert werden.

In einer Pilotstudie konnte bei 32% von insgesamt 22 MIBC- und mTCC-Patienten

PD-L1 auf zirkulierenden Tumorzellen nachgewiesen werden. Dies war mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Inwieweit dies natürlich durch verschiedene Therapien beeinflusst wird, ist bei dieser sehr kleinen Population nicht eruierbar, stellt aber für zukünftige Untersuchungen eine sehr interessante und zu verfolgenden Ansatz dar.

Die Rolle der Immuncheckpoints beim TCC wird durch eine weitere Untersuchung untermauert. Bei insgesamt 155 Patienten (71 NMIBC, 84 MIBC) erfolgte die Bestimmung der mRNA-Expression verschiedener Gene: PD1-Pathway: PD-1, PD-L1, PD-L2; CTLA4-Pathway: CTLA4, CD28, CD80, CD86. Es zeigte sich eine signifikante Überexpression von PD-1 und PD-L1 beim MIBC im Vergleich zu normalem Blasengewebe, ebenso für CTLA4 und CD80 (**qAbb. 1**).

Beim NMIBC zeigte sich lediglich eine Überexpression von CD80. Es zeigte sich keine Korrelation zum klinischen Verlauf (kein Rezidiv/Rezidiv/Progress) etc. Auch diese Untersuchung zeigt neue Perspektiven vor allem für das MIBC auf. Inwieweit diese ersten Erkenntnisse in Zukunft die Therapie entscheidend beeinflussen können, muss in weiterführenden Studien geklärt werden.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. Axel Hegele, Marburg

Korrespondenz:
hegele@med.uni-marburg.de

Interessenskonflikte: keine

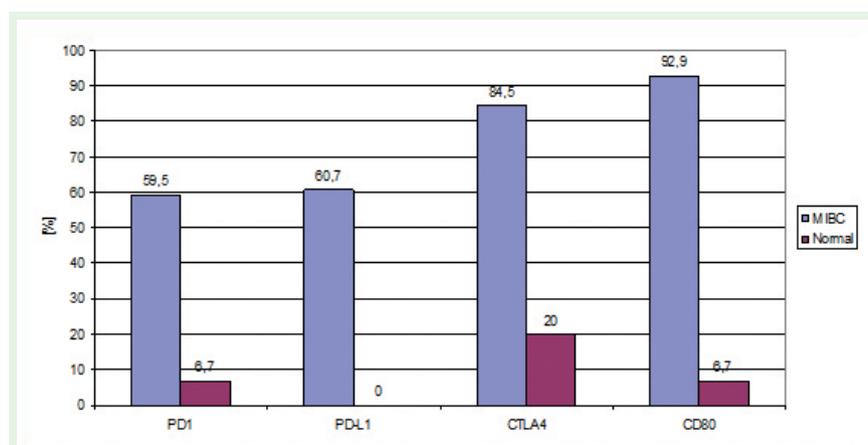


Abb.1 mRNA-Expression unterschiedlicher Immuncheckpoints bei MIBC und Blasennormalgewebe

Nierenzellkarzinom



Prof. Dr. Michael Siebels Urologie Pasing, München

Auf dem diesjährigen ASCO wurden beim Nierenzellkarzinom (NZK) vor allem Folgedaten von bereits publizierten Studien gezeigt. So zeigten Choueiri et al. die Gesamtüberlebensraten der randomisierten Phase-III-Studie METEOR, in der Cabozantinib gegen Everolimus in der Zweitliniensituation beim fortgeschrittenen NZK geprüft wurde. Cabozantinib ist ein TKI gegen das Onkogen MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein) sowie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) und die Rezeptortyrosinkinase AXL. In einer schon 2015 im New England Journal of Medicine publizierten Arbeit wurde bereits eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Cabozantinib um 3,6 Monate gezeigt. Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) typische Nebenwirkungen (art. Hypertonus, Diarrhoe, Fatigue etc.) waren allerdings erheblich und hatte in vielen Fällen Dosisreduktionen zur Folge (Grad 3/4 bei 39%). Das OS konnte unter Cabozantinib auf 21,4 Monate gegenüber 16,5 Monate unter Everolimus gesteigert werden. Die relative Mortalität wurde um 33% reduziert ($p=0,0003$). Der signifikante Überlebensunterschied war in allen MSKCC-Subgruppen (MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) messbar. Trotz der doch relevanten Nebenwirkungsrate scheint da-

Tab. 2 Lebensqualität und Gesamtüberleben unter Nivolumab und Everolimus Therapie.

FKSI-DRS	N	Nivolumab medianes OS (95%-KI)	N	Everolimus medianes OS (95%-KI)	Hazard (95%-KI) Nivolumab vs. Everolimus	Ratio
Verbesserung	91	28,1 (23,6–NE)	47	19,3 (14,5–NE)	0,62 (0,37–1,06)	
Keine Veränderung	122	NE (27,4–NE)	95	NE (19,3–NE)	0,68 (0,44–1,05)	
Verschlechterung	89	26,7 (17,3–NE)	128	24,3 (18,7–NE)	0,99 (0,66–1,48)	

FKSI: Fact-Kidney-Symptom-Index (Fact: Functional Assessment of Cancer Therapy)
FKSI-DRS: FKSI krankheitsbedingte Symptome

mit Cabozantinib eine wichtige neue Substanz zu sein und in Zukunft Everolimus in der Zweitliniensituation abzulösen.

Powles et al. konnten in einer weiteren Analyse der METEOR-Daten zeigen, dass Cabozantinib auch unabhängig von der Vortherapie gegenüber Everolimus überlegen ist. Sowohl nach VEGFR-TKI-Gabe als auch nach anti-PD-1/PD-L1-Gabe zeigte sich eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Motzer et al. zeigten ein Update der CheckMate-025-Studie. In dieser bereits publizierten Phase-III-Studie wurde Nivolumab 3 mg/kg i.v. (n=410) alle 2 Wochen versus Everolimus 10 mg p.o. (n=411) nach vorhergehenden mehreren anti-angiogenetischen Therapien untersucht. Die erneute Aufbereitung der Daten zeigte die Überlegenheit der Nivolumab-Therapie bezüglich des OS und der objektiven Response-Rate auch im Hinblick auf verschiedene Basisfaktoren wie Karnofsky-Index, Heng-Risikogruppe, Anzahl der vorangegangenen Therapien. McDermott et al. zeigten beeindruckende Langzeit-Überlebensdaten von Patienten, die im Rahmen der Phase-I- bzw. Phase-II-Studien mit Nivolumab behandelt wurden. Etwa ein Drittel der Patienten lebte noch nach 5 Jahren im Rahmen der Phase-I-Studie und 3 Jahre im Rahmen der Phase-II-

Studie. Potenzielle Prädiktoren für das Überleben der Patienten müssen noch untersucht werden.

Cella et al. bearbeiteten die CheckMate-Daten hinsichtlich der Lebensqualität (LQ). Sie konnten darstellen, dass durch die Gabe von Nivolumab im Gegensatz zu Everolimus die LQ gesteigert werden konnte. Die Verbesserung der LQ war auch mit einer Verbesserung des OS vergesellschaftet. So kann in Zukunft auch die Messung der LQ für ein mögliches Therapieansprechen herangezogen werden (q Tab. 2).

Interessanterweise scheint durch das Wiedererstarken der Immuntherapie auch die Gabe von Interleukin-2 wiederbelebt zu werden. Vu et al. behandelten 101 Patienten mit High-Dose-Interleukin-2 (HD-IL-2). Dabei bekamen 83 Patienten HD-IL-2 als Erstlinien-Therapie und 18 Patienten nach vorangegangener Targeted Therapie. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben oder progressionsfreiem Überleben. In der Erstlinien-Gruppe zeigten sich bei 15% komplette Remissionen und bei 11% partielle Remissionen, in der Zweitlinien-Gruppe immerhin noch bei 5% CR und bei 44% PR. Die Gabe von HD-IL-2 sollte nach Ansicht der Autoren auch weiterhin sowohl in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie nach TKI eine

Tab. 3 Ansprechen auf TT bei ccRCC and papRCC.

	ccRCC (n=5016)	papRCC (n=466)	p-Wert
OS (Monate; 95%-KI)	21,85 (20,86–22,93)	13,76 (12,45–16,1)	$p<0,0001$
PFS (Monate; 95%-KI)	7,33 (6,92–7,72)	4,73 (4,14–5,22)	$p<0,0001$
IMDC Prognostic Score (Monate; 95%-KI)	41,9 (38,0–44,8) (n=780)	34,1 (18,6–49,1) (n=43)	$p<0,0001$
Günstig	24,0 (22,8–25,1) (n=2173)	17,0 (13,4–18,7) (n=200)	
Intermediär	7,1 (6,5–8,0) (n=984)	6,0 (4,1–7,9) (n=116)	
Schlecht			
Ansprechen auf TT in der Erstlinie		n (%)	
Vollständiges Ansprechen	110/4389 (2,5%)	3/391 (0,77%)	$p<0,0001$
Partielles Ansprechen	1234/4389 (28%)	37/391 (9,46%)	
Stabile Erkrankung	1950/4389 (44%)	217/391 (55,5%)	
Progressive Erkrankung	1095/4389 (25%)	134/391 (34,3%)	

OS: Overall Survival, PFS: Progression-free Survival, TT: Targeted Therapie

Option für wenige geeignete Patienten sein.

Chow et al. zeigten 10-Jahres-Daten der HD-IL-2-Therapie in der Erstlinien-Situation. Insgesamt wurden 145 Patienten in den Jahren 2003–2013 behandelt. Medianes OS lag bei 49,4 Monaten. Die Toxizität war tolerabel, es gab keine therapiebedingten Todesfälle. Besonders fitte Patienten mit geringer Tumorlast und gut differenzierter Histologie zeigten häufig komplette Remissionen (76%) und eine lange tumorfreie Zeit (39 Monate) und schienen damit für diese Therapie besonders geeignet zu sein.

Wenige Arbeiten beschäftigten sich mit dem nicht klarzelligen NZK. Wells et al. zeigten an einer großen retrospektiven Analyse, dass die Ansprech- und Überlebensraten beim papillären NZK im Vergleich zum klarzelligen Karzinom unter TKI deutlich schlechter sind. Dies belegt einmal mehr die Notwendigkeit für die Suche nach alternativen Therapien bei dieser Tumorentität (**q Tab. 3**).

In einer interessanten prospektiven Phase-II-Studie konnten Sheng et al. beim seltenen und aggressiven Duct-Bellini-Karzinom an immerhin 26 Patienten zeigen, dass die Kombination aus Gemzar, Cisplatin und Sorafenib gute Ergebnisse zeigt mit einer Krankheits-Kontrollrate von 83,8%, einem medianen PFS von 8,3 Monaten und einem OS von 11,5 Monaten. Die Behandlung wurde wohl gut toleriert, Grad-3/4-Toxizitäten (Neutropenie, Thrombozytopenie, Hand-Fuß-Syndrom) waren selten. Eine Phase-III-Studie sollte sich anschließen.

Eine weitere retrospektive Arbeit von Yip et al. an 5621 Patienten mit metastasiertem NZK (davon 114 chromophob) zeigte, dass hinsichtlich einer konventionellen Targettherapie im Ansprechen und Outcome zwischen klarzelligem und chromophobem NZK kein Unterschied besteht. Diese Ergebnisse sollten die Wahl der Therapie beim chromophoben NZK beeinflussen.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. Michael Siebels, München

Korrespondenz:
michael.siebels@urologiepasing.de

Interessenskonflikte: keine

Prostatakarzinom



Prof. Dr. Hans Heinzer
Martini-Klinik am UKE,
Hamburg

Die Immuntherapie beim Prostatakarzinom hat in den letzten 10–15 Jahren einen bedeutenden Entwicklungsschub gezeigt. Allerdings ist die Anzahl der möglicherweise klinisch relevanten Immuntherapeutika beim kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom (CRPC) leider noch gering.

PSA-TRICOM (PROSTVAC-VF[®]) ist ein Vakzin, das aus einem Geflügelpocken-Virus und drei kostimulierenden Molekülen (B7.1 (CD80), ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58)) und PSA besteht. Es kann direkt subkutan appliziert werden und soll zu einer Aktivierung der dendritischen Zellen führen. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurden 125 Patienten entweder mit PSA-TRICOM plus GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) oder dem leeren Vektor plus NaCl-Injektion behandelt. Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings hatten die Patienten, die mit PSA-TRICOM behandelt wurden, ein signifikant längeres Überleben als Patienten im Kontrollarm (25,1 vs. 16,6 Monate, $p=0,0061$). Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse wurde eine 3-armige Phase-III-Studie aufgelegt (PROSPECT). Bis Januar 2015 wurden insgesamt 1297 Patienten weltweit eingeschlossen. Erst Ergebnisse werden 2017 erwartet.

GVAX ist ebenfalls ein Vakzin, das aus GM-CSF-exprimierenden Prostatakarzinom-Zelllinien besteht. Zu GVAX liegen Daten aus 2 Phase-III-Studien vor. Vitals-1 verglich GVAX mit einer Docetaxel-Chemotherapie bei Patienten mit CRPC. Nachdem in einer Zwischenanalyse das Erreichen des primären Endpunkts Gesamtüberleben sehr unwahrscheinlich war, wurde die Studie abgebrochen. In einer folgenden Phase-III-Studie (Vitals-2) wurden die Patienten entweder mit GVAX

plus Docetaxel vs. Doxetacel alleine behandelt. Nachdem in einer Zwischenauswertung eine höhere Todesrate im GVAX-Arm beobachtet worden war, wurde diese Studie ebenfalls vorzeitig abgebrochen.

Ipilimumab ist ein vollständig humaner Anti-CTLA-4-Antikörper und gehört zu den Checkpoint-Inhibitoren. Ein nachgewiesener Überlebensvorteil bei der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms war die Rationale zur Durchführung einer Phase-III-Studie beim CRPC mit 799 Patienten, die nach Bestrahlung von Knochenmetastasen entweder Ipilimumab oder Placebo erhielten. Patienten im Ipilimumab-Arm zeigten ein längeres Gesamtüberleben (11,2 vs. 10 Monate), bei einem $p=0,056$ wurde aber ein ausreichendes Signifikanzniveau knapp verpasst. Eine retrospektive Subanalyse bei Patienten mit günstigen Prognosekriterien zeigte dagegen einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Placebogruppe. Dies spricht für einen möglichen positiven Effekt auf das Überleben bei weniger fortgeschrittenen Tumorstadien, was in weiteren Studien aktuell überprüft wird.

Die derzeit einzige von der FDA (US Food and Drug Administration) zugelassene Immuntherapie beim Prostatakarzinom ist Sipuleucel-T (Provenge[®]). Dabei handelt es sich um eine auf dendritischen Zellen basierende autologe Vakzine, die mit PAP-GM-CSF (PAP: prostatic acid phosphatase) als Fusionsproteinen aktiviert werden. Die EMA (European Medicines Agency) erteilte 2013 die Zulassung für Europa. Diese wurde 2015 auf Betreiben des Herstellers von Sipuleucel-T aufgehoben, da eine vorerst geplante Markteinführung in Europa wieder aufgegeben wurde. Damit wird Sipuleucel-T wohl endgültig in Europa nicht verfügbar sein. Inzwischen liegen Daten von insgesamt 3 Phase-III-Daten zum klinischen Nutzen von Sipuleucel-T vor. Diese zeigen für behandelte Patienten einen ungefähr 4-monatigen Überlebensvorteil ohne messbare Veränderungen in den „klassischen“ Ansprechkriterien, wie PSA-Ansprechen, Ansprechen der Metastasengröße oder Zeit bis zur Tumorprogression. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei der Behandlung mit PSA-TRICOM gemacht. In der Hauptstudie (IMPACT) wurden insgesamt 512 Patienten mit CRPC behandelt. Die Patienten, die mit Sipuleucel-T behandelt wurden, hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben gegenüber der Pla-

cebo-Gruppe (25,8 vs. 21,7 Monate, $p=0,03$). Aufgrund des diskordanten Therapieeffekts, der aufwendigen Logistik zur Herstellung der autologen Vakzine und der hohen Therapiekosten besteht eine kontroverse Diskussion zum Stellenwert von Sipuleucel-T in der Behandlung des CRPCs.

q Tab. 4 fasst die klinisch relevanten Studien mit Immuntherapeutika beim Prostatakarzinom zusammen.

Trotz der anhaltenden Debatte ist Sipuleucel-T das zurzeit am besten untersuchte Immuntherapeutikum beim Prostatakarzinom. Entsprechend wurden die meisten Beiträge zur Immuntherapie beim Prostatakarzinom beim diesjährigen ASCO GU und ASCO zur Behandlung mit Sipuleucel-T eingereicht. Einige Arbeiten berichteten über erste Ergebnisse der US-Registrierungsstudie PROCEED (NCT 01306890). Sator et al. untersuchten die weiteren Therapiesequenzen nach Sipuleucel-T-Therapie bei 1902 Patienten. Danach konnten 47 verschiedene Sequenzen beobachtet werden. Am häufigsten wurden Abiraterone, Enzalutamid und Docetaxel eingesetzt. Nur 20% aller Patienten erhielten innerhalb von 2 Jahren nach Sipuleucel-T keine weitere Therapie.

Subanalysen der IMPACT-Studie legten den Schluss nahe, dass die Therapie mit Sipuleucel-T am effektivsten in der Frühphase der Behandlung des CRPC zu sein scheint. Dies scheint nach Auswertung von PROCEED in die tägliche Praxis umgesetzt worden zu sein. Higano et al. konnten zeigen, dass die medianen PSA-Werte in PROCEED signifikant niedriger waren als noch bei IMPACT (15,0 vs. 51,7 ng/ml). Patienten in der niedrigsten PSA-Quartile hatten auch die günstigsten Prognoseparameter.

Analysen aus PROCEED ergaben ebenfalls, dass gegenüber IMPACT nach der Gabe von Sipuleucel-T häufiger Medikamente wie Abiraterone oder Enzalutamid zur Anwendung gekommen sind, was ebenfalls für einen früheren Einsatz von Sipuleucel-T in der Sequenztherapie des CRPC spricht.

Tab. 4 Klinisch relevante Studien mit Immuntherapeutika beim Prostatakarzinom

Immuntherapeutikum	Studie	Ergebnis
PSA-TRICOM	Phase II	Verlängertes OS (25,1 vs. 16,6 Monate, $p=0,01$)
GVAX	Vital-1 / Phase III	Vorzeitiger Studienabbruch
GVAX	Vital-2 / Phase III	Vorzeitiger Studienabbruch
Ipilimumab	Phase III	OS 11,2 vs. 10 Monate, $p=0,056$; OS 22,7 vs. 15,8 Monate, $p=0,01$ in Low-Risk-Subgruppe
Sipuleucel-T	D9901 / Phase III	Verlängertes OS (25,9 vs. 21,4 Monate, $p=0,01$)
Sipuleucel-T	D9902A / Phase III	Verlängertes OS (19 vs. 15,7 Monate, $p=0,03$)
Sipuleucel-T	IMPACT / Phase III	Verlängertes OS (25,8 vs. 21,7 Monate, $p=0,03$)

OS: Overall Survival

Sipuleucel-T wird in den USA häufiger in onkologischen Praxen als in urologischen Praxen eingesetzt (65,6 vs. 34,4%). Dabei konnten auch durchaus signifikant unterschiedliche Therapiesequenzen festgestellt werden. Patienten in onkologischen Praxen hatten vor der Gabe von Sipuleucel-T häufiger eine sekundäre Hormonmanipulation erhalten und erhielten in einer signifikant kürzeren Zeit eine Folgetherapie nach Sipuleucel-T.

Der direkte Mechanismus der durch Sipuleucel-T induzierten Immunantwort ist noch nicht hinreichend geklärt. Die Arbeitsgruppe um Antonarakis konnte erstmals zeigen, dass Sipuleucel-T eine Tumormorlyse induzieren kann. Vermittelt wird dies durch CD8⁺-CTL-Proliferation gegen die Target-Antigene PAP und PA2024.

Da PSA als Parameter für ein Therapieansprechen bei Sipuleucel-T keine Aussagekraft hat, wäre ein geeigneter Biomarker klinisch sehr wertvoll. Bisher steht aber kein geeigneter Marker zur Verfügung. Oh und Mitarbeiter führten Untersuchungen zur Genexpression an mononukleären Blutzellen durch, die zur Herstellung von Sipuleucel-T mittels Leukapherese gewonnen wurden. Es konnten letztlich 5 Gene identifiziert werden, die signifikant mit dem Gesamtüberleben unter Sipuleucel-T korrelierten und in weiteren Untersuchungen als mögliche neue Biomarker validiert werden sollen.

Ipilimumab zeigte trotz negativer Phase-III-Studie Hinweise auf Therapieerfolge, insbesondere bei Low-Risk-Patienten in Subanalysen. Aufgrund des Wirkmechanismus besteht eine Rationale zum Einsatz von Ipilimumab in einer Kombinati-

onstherapie. In einer Phase-I/II-Studie wurde die Kombination von 3 mg/kg Ipilimumab alle 3 Wochen plus Abiraterone 1000 mg/Tag getestet. Bei einigen Patienten konnte ein PSA-Ansprechen beobachtet werden. Allerdings kam es teilweise zu Grad-3-Toxizitäten, sodass für weitere Studien Dosismodifikationen notwendig werden.

Fazit

Auf dem diesjährigen ASCO GU und ASCO wurden wieder einige Arbeiten zur Immuntherapie beim Prostatakarzinom präsentiert. Überwiegend waren es Beiträge zum Sipuleucel-T, das in den USA zur Behandlung des CRPC zugelassen ist. Erste Ergebnisse der Registrierungs-Studie PROCEED werden veröffentlicht, die vielleicht den klinischen Therapiealltag in der Sequenzbehandlung des CRPC mit Sipuleucel-T widerspiegelt. Für Europa hat dies nur akademischen Wert, da Pläne für eine europäische Markteinführung von Sipuleucel-T vom Hersteller eingestellt worden sind. Einzelne Arbeiten beschreiben auch neue Vakzine, die sich aber meist noch im In-vitro- oder Phase-I-Stadium befinden.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. Hans Heinzer, Hamburg

Korrespondenz:
heinzer@martini-klinik.de

Interessenskonflikte: keine

Weitere Infos
rund um die
DGFIT unter
www.dgfit.de

