

- ▶ Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Blasenkarzinom haben **eingeschränkte Therapieoptionen und ein generell schlechtes Outcome**, insbesondere nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie.
- ▶ Immun-Checkpoint-Inhibitoren stoppen die Pathways, die Krebszellen exprimieren, um dem Immunsystem zu entgehen, was zu einer **körpereigenen Abwehr der Tumorzellen** führt.
- ▶ Immun-Checkpoint-Inhibitoren waren bereits von der FDA (Food and Drug Administration) zugelassen, und aktuell erfolgte mit **Nivolumab** die erste Zulassung eines Checkpoint-Inhibitors zur Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms in Europa.



Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der Therapie des Harnblasenkarzinoms

Das Harnblasenkarzinom ist unter Männern die vierthäufigste und bei Frauen die 11.-häufigste Krebserkrankung.¹ Die Überlebensraten sinken dramatisch für Patienten im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium. Das 5-Jahres-Überleben für eine Stadium-III-Erkrankung liegt bei nur 46 % und für Stadium IV bei lediglich 15 %.² Aktuell gilt für Patienten im nicht primär operablen oder metastasierten Stadium die cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie als Standard (Gem/Cis oder MVAC). Die nachgewiesene Wirksamkeit ist jedoch mit einer signifikanten Toxizität verbunden, und nahezu die Hälfte dieser Patienten ist für die Therapie nicht geeignet.³ Genau diese Patienten und auch jene mit einer Progression nach oder während der platinhaltigen Chemotherapie haben eine besonders schlechte Prognose.^{4, 5}

Nach jahrelang fehlenden Neuerungen in der Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Harnblasenkarzinoms ist nun mit der Etablierung von Checkpoint-Inhibitoren eine neue Ära angebrochen. Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, die gegen PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab), PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab) oder CTLA-4 (Ipilimumab, Tremelimumab) gerichtet sind. Vielversprechende Ergebnisse klinischer Studien haben in den USA und zuletzt auch in Europa



Dr. Irene Resch¹



Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat²



Dr. Kilian M. Gust, FEBU¹

FOTOS: FELICITAS MATERN (2)

bereits zu ersten Zulassungen beim metastasierten Blasenkarzinom geführt.

Immuntherapie für Patienten nach platinbasierter Chemotherapie

Atezolizumab war der erste von der FDA zugelassene Immun-Checkpoint-Inhibitor für die Therapie des Urothelkarzinoms der Harnblase, basierend auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie IMvigor 210. Bei generell guter Verträglichkeit, traten bei 16 % der Patienten therapieassoziierte Grad-3/4-Nebenwirkungen auf.

Die Phase-II-Studie IMvigor 210 zeigte bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase nach Erhalt einer cisplatinbasierten Chemotherapie eine An-

sprechrate (objective Response Rate, ORR) von 15 %, bei einem mittleren Überleben von 7,9 Monaten, wobei höhere Ansprechraten bis zu 26 % in den Subgruppen mit höherer PD-L1-Expression in tumorinfiltrierenden Immunzellen beobachtet wurden.⁶

Nivolumab ist ein monoklonaler IgG4-Antikörper, der PD-1 bindet. Die Phase-II-Studie CheckMate 032 untersuchte die Sicherheit und Effektivität von Nivolumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase, die bereits mit einer platinhaltigen Chemotherapie vortherapiert worden waren. Das mittlere Überleben lag bei 9,7 Monaten, das 12-Monats-Überleben bei 46 %, bei einer ORR von 24,4 %. Nebenwirkungen Grad 3/4 traten bei 22 % der Patienten

auf, wobei die häufigsten Nebenwirkungen Fatigue (33 %), Pruritus (29 %) und Ausschlag (15 %) beinhalteten. Ernste therapieassoziierte Nebenwirkungen traten bei 10 % der Patienten auf.⁷ Eine einarmige Phase-II-Studie (CheckMate 275) zeigte eine Gesamtansprechrate von 19,6 % und ein mittleres Überleben von 8,7 Monaten. Aufgrund der Studienergebnisse wurde Nivolumab von der FDA im Februar 2017 für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Blasenkarzinoms nach platinbasierter Chemotherapie zugelassen.⁸

Pembrolizumab ist ein gegen PD-1 gerichteter monoklonaler Antikörper. Im Rahmen der KEYNOTE-012-Studie, einer Phase-Ib-Studie, wurde die Wirksamkeit in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase untersucht. Das Gesamtüberleben lag bei 12 Monaten bei einem 1-Jahres-Überleben von 50 %. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Fatigue (18 %) und periphere Ödeme (12 %).⁹ Die darauffolgende Phase-III-Studie (KEYNOTE-045) zeigte ein signifikant längeres mittleres Überleben im Pembrolizumab-Arm (10,3 Monate) als in der Chemotherapie-Gruppe (7,4 Monate), bei einem geschätzten 12-Monats-Überleben von 43,9 % bzw. 30,7 %. Ebenso waren die Ansprechraten mit 21,1 % für Pembrolizumab höher als für die Chemotherapie mit 11,4 %. Dies war die erste immuntherapeutische Studie beim Urothelkarzinom, die ein signifikant besseres Überleben für einen Checkpoint-Inhibitor im direkten Vergleich zur Zweitlinien-Chemotherapie zeigte.¹⁰

Durvalumab ist ein humaner monoklonaler IgG1k -Antikörper, der PD-L1 blockiert. Eine Phase-I/II-Studie untersuchte die

Sicherheit und Wirksamkeit von Durvalumab in der Therapie des inoperablen metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase. 95 % der Patienten hatten bereits eine platinbasierte Chemotherapie erhalten, 49 % hatten hepatale und 95 % viszerale Metastasen. Insgesamt zeigten 20,4 % der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie mit Durvalumab und unter jenen Tumoren, welche PD-L1 exprimierten, waren es 31,1 %. Zudem ergab sich ein medianes Overall Survival von 14,1 Monaten.¹¹⁻¹³ Aktuell erfolgt im Rahmen der Phase-III-Studie (DANUBE) die Testung von Durvalumab +/- Tremelimumab gegenüber einer cisplatinhaltigen Chemotherapie in der Erstlinien-Therapie.

Immun-Checkpoint-Inhibition bei Cisplatin-„nichtfitten“ Patienten

Atezolizumab wurde im Rahmen der IMvigor-210-Studie zudem als Erstlinien-Therapie bei Patienten evaluiert, welche „nicht-fit“ für Cisplatin waren. Das Ansprechen (ORR) lag bei 23 % bei einem medianen Follow-up von 17,2 Monaten. Elf Patienten (9 %) hatten sogar ein komplettes Ansprechen, wobei das mediane progressionsfreie Überleben bei 2,7 Monaten und das mediane Überleben bei 15,9 Monaten lag. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Diarrhö und Pruritus.¹⁴

Die einzelnen Immuntherapeutika scheinen neben vergleichbarer Wirksamkeit ein ähnliches Nebenwirkungsprofil bei insgesamt guter Verträglichkeit aufzuweisen. Zudem konnten auch bei Patienten, die nicht geeignet für eine cisplatinbasierte Erstlinien-Chemotherapie waren, erfolgsversprechende Ergebnisse belegt werden. Dies weist eine besondere Relevanz auf, nachdem der Erkrankungsgipfel des Harnblasenkarzinoms in der achten Lebensdekade liegt und somit viele dieser Patienten aufgrund relevanter Vor- und Begleiterkrankungen für eine cispla-

tinbasierte Chemotherapie nicht in Frage kommen.

Zukunft

Durch die Verwendung von Immuntherapeutika in der Behandlung des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms kann eine wichtige Lücke in der Therapie dieser Patienten geschlossen werden. Zudem erwarten wir Ergebnisse weiterer Studien, welche die Anwendung der Immuntherapeutika im neoadjuvanten und adjuvanten Setting sowohl beim muskelinvasiven als auch beim nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom untersuchen. Die Therapeutika werden aktuell in diversen Kombinationsstudien untersucht, ebenso in Verbindung mit einer Radiotherapie.

Dennoch fehlen weiterhin Biomarker, die verlässlich ein Ansprechen auf die Hemmung der Immun-Checkpoints vorhersagen können. Die bisherigen Untersuchungen unter Verwendung des PD-L1-Status erwiesen sich als nicht verlässlich genug, letztendlich auch weil Bestimmungsmethoden, Bewertungskriterien sowie das untersuchte Material nicht einheitlich waren. Die Entwicklung eines zuverlässigen prädiktiven Biomarkers wäre ein essenzieller Schritt in Richtung einer zielgerichteten Therapie und würde uns unserem Ziel einer personalisierten Medizin entscheidend näherbringen, nämlich dem richtigen Patienten die richtige Therapie zum richtigen Zeitpunkt zu verabreichen. ■

- 1 Siegel RL et al., CA Cancer J Clin 2017; 67(1):7-30
- 2 American Cancer Society 2016: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
- 3 Galsky MD et al., Lancet Oncol 2011; 12(3):211-4
- 4 Bajorin DF et al., JCO 1999; 17(10):3173-81
- 5 Yafi FA et al., Curr Oncol 2011; 18(1):e25-34
- 6 Rosenberg JE et al., Lancet 2016; 387(10031):1909-20
- 7 Sharma P et al., Lancet Oncol 2016; 17(11):1590-8
- 8 Sharma P et al., Lancet Oncol 2017; 18(3):312-22
- 9 Plimack ER et al., Lancet Oncol 2017; 18(2):212-20
- 10 Bellmunt J et al., NEJM 2017; 376(11):1015-26
- 11 Powles T et al., ASCO GU 2017; abstract #286
- 12 Powles T et al., Nature 2014; 515(7528):558-62
- 13 Massard C et al., JCO 2016; 34(26):3119-25
- 14 Balar AV et al., Lancet 2017; 389(10064):67-76