

# Therapie der Zukunft

Die Immuntherapie hat sich in kürzester Zeit als Schlüsselkonzept im Behandlungsalgorithmus von Patienten mit Blasenkrebs etabliert. Nach Jahrzehnten ohne signifikante Fortschritte in der systemischen Therapie des Blasenkarzinoms wird derzeit eine Reihe von neuen Wirkstoffen klinisch entwickelt, welche helfen sollen, die antitumorale Immunabwehr des Patienten zu reaktivieren.

Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Shahrokh Shariat und Dr. Dong-Ho Mun

Die Immuntherapie hat das gesamte Feld der Onkologie in den letzten fünf Jahren im Sturm erobert. Und: diesmal wurde das Blasenkarzinom ausnahmsweise nicht außer Acht gelassen. Nach Jahrzehnten ohne signifikante Fortschritte in der systemischen Therapie des Blasenkarzinoms wird derzeit eine Reihe von neuen Wirkstoffen klinisch entwickelt, welche helfen sollen, die antitumorale Immunabwehr des Patienten zu reaktivieren. Der Fokus liegt dabei auf Checkpoint-Inhibitoren, insbesondere in Form von monoklonalen Antikörpern, die auf PD-1, PD-L1 oder CTLA-4 im Tumor und/oder in Immunzellen abzielen.

### Regulierungsmechanismen

Jede Interaktion zwischen einer Immunzelle und einer Tumorzelle oder einer antigenpräsentierenden Zelle erfordert ein aufeinander abgestimmtes Zusammenspiel zwischen stimulierenden und hemmenden Signalen, um die nachfolgende Immunantwort zu regulieren. Tumore sind in der Lage, diese Regulierungsmechanismen auszu-

nutzen, um dem Immunsystem zu entweichen (Immunevasion). Checkpoint-Inhibitoren können in diesem Fall eine wirksame antitumorale Immunabwehr mit hochgradigem klinischem Nutzen auslösen.

Die ersten Versuche mit Checkpoint-Inhibitoren waren bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom, die trotz vorheriger platinbasierter Chemotherapie fortgeschritten waren. Basierend auf einarmigen Phase-II-Studien wurden bei diesem Krankheitsbild Atezolizumab und Nivolumab in den USA zugelassen. In Europa stehen die beiden Wirkstoffe kurz vor der Zulassung.<sup>1,2</sup>

In einer Phase-III-Studie zeigte sich Pembrolizumab hinsichtlich der Überlebensrate nachweislich besser als Zweitlinien-Chemotherapien und wird daher wahrscheinlich ebenfalls bald zugelassen werden.<sup>3</sup>

Durvalumab und Avelumab haben in Frühphasenstudien gleichermaßen vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Alle diese Wirkstoffe bewirken eine objektive Ansprechrate von etwa 20 Prozent, und diese Reaktionen sind oft dauerhaft (siehe Tab. unten).<sup>4,5</sup>

Den dringendsten Bedarf in der Therapie von Blasenkrebs stellen Optionen für jene Patienten dar, die ungeeignet für eine platinbasierte Chemotherapie sind. Obwohl für diese Patienten noch nicht zugelassen, haben sich Atezolizumab und Nivolumab als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit Platinunverträglichkeit und metastasiertem Urothelkarzinom als wirksam erwiesen.

Zurzeit laufen Studien, welche die Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten prüfen, die für eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie nicht geeignet sind.

Zudem wird die optimale Abfolge von Chemotherapie und Immuntherapie demnächst in Angriff genommen werden. Aus der Phase-III-Studie mit Pembrolizumab ist bekannt, dass die Nebenwirkungen bei Chemotherapie höher sind, aber grundsätzlich sollten die Patienten beide Therapieoptionen nutzen können.

### Kombinationstherapien

Obwohl die Begeisterung rund um die Checkpoint-Inhibitoren groß war, ist die ernüchternde Realität, dass 80 Prozent der Patienten keine objektive Ansprechrate auf die Wirkstoffe zeigen. Allerdings ist die Monotherapie mittels PD-1, PD-L1 oder CTLA-4-Inhibition nur die Spitze des Eisbergs. Sicherlich werden Biomarker notwendig sein, um für jeden Patienten die richtige Therapie zu finden.<sup>6</sup> Darüber hinaus gibt es eine unglaubliche Vielzahl an potenziellen Kombinationen von Checkpoint-Inhibitoren und anderen herkömmlichen Therapien (z.B. Chemo- oder Strahlentherapie). Außerdem sind eine Reihe neuer Medikamente in Entwicklung, die auf andere Kontrollpunkt-Moleküle abzielen.

Eine der ersten Studien zur Kombinationstherapie hat kürzlich die Rekrutierungsphase abgeschlossen. In dieser Studie wird im Rahmen der Erstlinienbehandlung bei einem metastasierten Setting die Chemotherapie gegenüber Durvalumab und gegenüber der Kombination von Durvalumab (PDL-1-Inhibitor) und Tremelimumab (CTLA-4-Inhibitor) getestet. Jeder Vorteil der Kombinationstherapie muss sorgfältig gegen eine mögliche Toxizität abgewogen werden.

### Frühere Krankheitsstadien

Eine andere Entwicklung, die mit Checkpoint-Inhibitoren auftritt, ist der Wechsel hin zu früheren Krankheitsstadien. Es laufen Studien, um diese Wirkstoffe vor und nach radikaler Zystektomie für muskelinvasiven Blasenkrebs zu testen. Drei der Wirkstoffe werden auch noch bei Patienten mit nicht muskelinvasiven Blasenkrebs und fehlendem Ansprechen auf Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Therapie getestet mit der Absicht, eine Zystektomie zu vermeiden und die Blase zu erhalten. Da BCG selbst eine Immuntherapie ist, stützen sich diese Studien auf die Hypothese, dass die durch Immuncheckpoints regulierte Immunevasion zum Therapieversagen beiträgt.

### Nebenwirkungsmanagement

Für die Begeisterung um die Immuntherapie bei Blasenkrebs spricht auch das gute Sicherheitsprofil der Wirkstoffe. Es steht außer Frage, dass immunregulierte Nebenwirkungen auftreten und auch lebensbedrohlich sein können. Daher ist Wachsamkeit auf allen Versorgungsebenen bei Patienten unter Immuntherapie erforderlich. Behandelnde Ärzte, die regelmäßigen Kontakt zu diesen Patienten haben, müssen mit diesen Nebenwirkungen und deren Management vertraut sein.

Bei der Migration der Immuntherapie in Richtung frühere Krankheitsstadien sind zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen notwendig um das Nutzen-Risiko-Verhältnis aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus bleibt abzuwarten, ob Urologen je die regelmäßige Verabreichungen von Checkpoint-Inhibitoren übernehmen werden. Diese werden in ihrer jetzigen Form in der Regel alle zwei bis vier Wochen als i.v. Infusion verabreicht. Das Hauptproblem ist nicht die Infusion selbst, da infusionsbedingte Reaktionen nur unregelmäßig auftreten, sondern die Behandlung von der nachfolgenden, mit dem Immunsystem zusammenhängenden Toxizität.

Da nur 20 Prozent der Patienten auf PD-1- und PD-L1-Blockade ansprechen, sind Biomarker notwendig, um die Ansprechraten prognostizieren zu können. Obwohl es hierfür mehrere potenzielle Biomarker gibt, hat sich bisher keiner davon als klinisch nützlich erwiesen.<sup>6</sup>

### PD-L1-Färbung

Am meisten Beachtung bekam die immunhistochemische (IHC) Färbung von PD-L1 in Tumorzellen und tumorinfiltrierenden Immunzellen. Leider hat jedes Pharmaunternehmen einen eigenen IHC-Test mit verschiedenen Antikörpern, diversen Färbeverfahren und unterschiedlichen Bewertungssystemen. Daher bleiben die medizinischen Auswirkungen von PD-L1-Färbung unklar.

Zurzeit sind Bemühungen, PD-L1-Färbung anzugleichen, im Gange, aber bis dahin wird die PD-L1-Färbung als nicht ausreichend angesehen, um eine geeignete Patientenauswahl zu treffen.

Andere vielversprechende Biomarker umfassen RNA-Signaturen (z.B. molekulare Subtypen von Blasenkrebs) und DNA-Mutationsraten.

1 Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3):312–322; doi:10.1016/S1470-2045(17)30065-7

2 Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T et al.: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a singlearm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1909

3 Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376(11):1015–1102; doi:10.1056/NEJMoa1613683

4 Patel MR, Ellerton JA, Infante JR et al.: Avelumab in patients with metastatic urothelial carcinoma: pooled results from two cohorts of the phase 1b JAVELIN Solid Tumor trial. *J Clin Oncol, suppl.*, 2017; 35:6S, abstract 330

5 Powles T, O'Donnell PH, Massard C et al.: Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol, suppl.*, 2017; 35:6S, abstract 286

6 Shariat SF, Gust KM: Immunotherapy meets precision medicine. *Lancet Oncol* 2017; 18(3):271–273

## Datenvergleich: Zweitlinientherapie bei metastasiertem Urothelkarzinom

Substanz	Pembrolizumab (n=270)	Atezolizumab (n=310)	Nivolumab (n=265)	Nivolumab 1 plus Ipilimumab 3 (n=26)	Nivolumab 3 plus Ipilimumab 1 (n=104)
Studie	KEYNOTE-045 (Bellmunt, SITC 2016)	IMvigor210 (Loriot, ESMO 2016)	CheckMate 275 (Galsky, ESMO 2016)	CheckMate 032 (Sharma, SITC 2016)	CheckMate 032 (Sharma, SITC 2016)
ORR (Prozent) (95% CI)	21,1 (16,4–26,4)	16,0 (12–20)	19,5 (15,0–24,9)	38,5 (20,2–59,4)	26,0 (17,9–35,5)
komplettes Ansprechen (Prozent)	7,0	7,0	2,3	3,8	2,9
partiales Ansprechen (Prozent)	14,1	non reported	17,4	34,6	23,1
PFS (Monate) (95% CI)	2,1 (2,0–2,2)	2,1 (2,1–2,1)	2,0 (1,87–2,63)	4,3 (1,6–8,2)	2,6 (1,4–3,9)
OS (Monate) (95% CI)	10,3 (8,0–11,8)	7,9 (6,7–9,3)	8,74 (6,05–non reported)	10,2 (4,5–non reported)	7,3 (5,6–11,4)
OS12 (95% CI)	43,9 (37,8–49,9)	37,0 (31–42)	non reported	non reported	non reported

CAVE: Die verschiedenen Patientenpopulationen sind nicht äquivalent, und Daten von verschiedenen Studien können nicht direkt miteinander verglichen werden. ORR=Overall Response Rate; OS=Overall Survival; OS12=Overall Survival 12 Month Rate; PFS=Progression-free Survival

Quelle: MedUni Urologie/Shariat

Fotos: Archiv, MedUni Wien/Matzen



Prim. Univ.-Prof. Dr. Shahrokh Shariat (Foto li.)  
Dr. Dong-Ho Mun, MSc (Foto re.)  
Universitätsklinik für Urologie, Wien