

- ▶ Bisher haben Patienten mit einem rezidierten Blasenkarzinom eine sehr schlechte Prognose. Neue Behandlungsoptionen werden dringend benötigt.
- ▶ Zu den beim fortgeschrittenen Blasenkarzinom untersuchten Immuntherapien zählen u. a. die PD-1-Inhibitoren **Pembrolizumab** und **Nivolumab**, die PD-L1-Inhibitoren **Atezolizumab**, **Durvalumab** und **Avelumab** sowie die Anti-CTLA4-Antikörper **Ipilimumab** und **Tremelimumab**.
- ▶ **Ausführliche (frühe) Studiendaten** zur Immuntherapie beim Blasenkarzinom gibt es überwiegend zur Patientengruppe nach platinhaltiger Behandlung als Zweit- und Drittlinientherapie.
- ▶ Die dynamische Natur des Immunsystems stellt für die Entwicklung **prädiktiver Biomarker** für PD-1-/PD-L1-Inhibitoren eine Herausforderung dar; PD-L1 ist nicht ideal.



Fortgeschrittenes/metastasiertes Harnblasenkarzinom

Mit Checkpoint-Inhibitoren raus aus der Therapie-Sackgasse

Redaktion: Mag. Sandra Standhartinger

Das Harnblasenkarzinom ist ein Tumor des älteren Menschen mit der höchsten Inzidenz in der 8. Lebensdekade. Bedingt durch den demografischen Wandel mit einer Verdreifachung der Über-80-Jährigen in den nächsten 2–3 Jahrzehnten wird es auch zu einer deutlichen Zunahme von geriatrischen Patienten mit einem invasiven Harnblasenkarzinom kommen. Die Relevanz dieser Erkrankung liegt in der ausgeprägten Morbidität und Mortalität des invasiven Harnblasenkarzinoms und der damit assoziierten signifikanten Kosten.

Am diesjährigen ASCO betonte die Onkologin Supriya Mohile vom Wilmont Cancer Institute, Rochester, NY, USA, dass ältere Harnblasenkarzinompatienten (> 65 Jahre), die als eine sehr vulnerable Population gelten, in klinischen Studien unterrepräsentiert sind.¹ Guru Sonpavde et al. publizierten 2014 im Journal Clinical Genitourinary Cancer einen Kommentar, dass gemäß einer Auswertung der SEER-Medicare-Datenbank ältere Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom bei über 48 % der Fälle keine Chemotherapie erhalten können.² Die Standardchemotherapie ist in Folge der im Jahr 2000 von der Maas publizierten Phase-III-Studie³ die Cisplatin-Gemcitabin-Kombination, es sollte aber erwähnt

werden, dass diese Studie, der dem M-VAC-Schema bezüglich Wirksamkeit ebenbürtig war, aber nicht als Äquivalenzstudie ausgelegt war. Mit der Chemotherapie kann ein Gesamtüberleben von zwischen 14 und 16 Monate erzielt werden, unbehandelt beschränkt sich das Gesamtüberleben auf etwa 5 Monate. Wirksame Therapien mit reduzierter Toxizität waren/sind dringend gefragt.

Immunkompetentes Blasenkarzinom

Das Harnblasenkarzinom ist ein sehr immunkompetenter Tumor. 1966 zeigten Coe und Feldman⁴, dass die Harnblase in der Lage ist, eine Immunantwort vom verzögerten Typ auf einen antigenen Reiz auszulösen. 1976 berichteten Morales et al. erstmals über die erfolgreiche topische Anwendung von BCG (Bacille Calmette-Guérin) beim Harnblasenkarzinom durch Instillation von viablem BCG.⁵ Zunehmende Einblicke in die Funktion des Immunsystems und die Interaktion zwischen Immunsystem und Tumorzellen haben zu gezielteren Ansätzen der immunonkologischen Interventionen geführt. Große Hoffnungsträger sind hier seit Kurzem die bei vielen Tumorentitäten geprüften immunonkologischen Therapien,



Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Abteilung für Urologie,
Krankenhaus Barmherzige Schwestern Linz

v. a. mit Checkpoint-Inhibitoren. Es wird eine Vielzahl von Checkpoint-Inhibitoren geprüft. Bedauerlicherweise hat das National Cancer Institute (NCI) im NCI-60-Kollektiv, also den 60 Zelllinien verschiedener Tumoren (Leukämie, Melanome, Tumoren der Lunge, des Kolons, des ZNS, der Ovarien, der Brust, der Prostata und der Nieren), die das NCI als Medikamententestgruppe erstellt hat, bei der Erstellung vor über 20 Jahre das Urothelkarzinom nicht berücksichtigt; ein Umstand, der für den Therapiefortschritt beim Urothelkarzinom nicht förderlich war.

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Zu den beim fortgeschrittenen Blasenkarzinom untersuchten Immuntherapien

zählen u. a. die PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab sowie die PD-L1-Inhibitoren Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab. Die Antikörper Ipilimumab und Tremelimumab wirken, indem sie die so genannten CTLA-4-Checkpoint-Proteine blockieren. Zulassungen sind zum Teil in den USA bereits erfolgt, weitere sind in Kürze zu erwarten. Am ASCO 2016 wurde eine Fülle an Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, hauptsächlich für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms, präsentiert.

Datenlage

Der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab wurde post-platin im metastasierten Setting in der großen Phase-I-Studie KEYNOTE-012 untersucht, am ASCO letzten Jahres wurden die aktualisierten Ergebnisse präsentiert.⁶ Zu diesem Zeitpunkt betrug die objektive Ansprechrates 28 %. Es wurden Gesamtüberlebensdaten von 12,7 Monaten berichtet, und knapp 53 % waren nach 12 Monaten noch am Leben. In der Phase-II-Studie KEYNOTE-052 wird Pembrolizumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Blasenkarzinom, die keine cisplatinbasierte Chemotherapie erhalten können, untersucht. KEYNOTE-45, die Phase-III-Studie zu Pembrolizumab, vergleicht die Substanz in der Zweitlinientherapie mit den Chemotherapeutika Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin.

Im Setting des metastasierten Urothelkarzinoms wird auch Nivolumab getestet. Nivolumab ist bislang in Europa der einzige zugelassene PD-1-Inhibitor, der einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil im Vergleich zur Standardtherapie bei drei verschiedenen Tumorarten (fortgeschrittenes Melanom, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC] nach vorheriger Chemotherapie und fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach Vortherapie) bietet. Am ASCO 2016 stellte die Studienleiterin Padmanee Sharma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Daten der Phase-I/II-Studie Checkmate 032 vor. In der

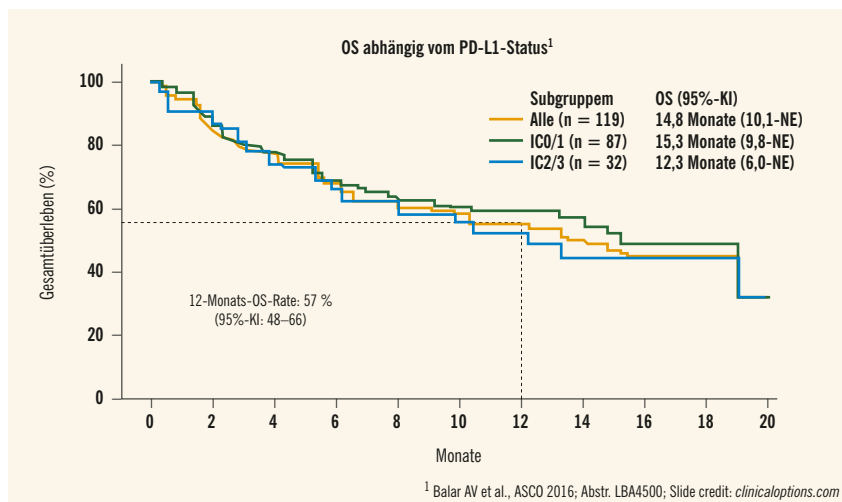


Abb.: IMvigor 210 (Kohorte 1): Gesamtüberleben

präsentierten Studie wurde Nivolumab als Monotherapie bei 78 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach platin-basierter Chemotherapie eingesetzt. Die ORR in der Nivolumab-Gruppe betrug 24,4 %. Die 12-Monats-Gesamtüberlebensrate betrug 45,6 % und das mediane Gesamtüberleben über 9 Monate.⁷

Auch Atezolizumab, das als erster PD-L1-Inhibitor beim Urothelkarzinom untersucht wurde, wird in mehreren Settings ins Visier genommen. Die Phase-II-Studie IMvigor210 ist eine Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, unabhängig von der PD-L1-Expression. Die Studie besteht aus 2 Kohorten, in Kohorte 1 wird Atezolizumab als Erstlinientherapie bei Patienten untersucht, die keine Erstlinien-Chemotherapie auf Cisplatin-Basis erhalten können. In Kohorte 2 sind Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Therapie mit platinbasierter Chemotherapie fortschritt, eingeschlossen. In den am diesjährigen ASCO von Arjun Vasant Balar (Perlmutter Cancer Center, NYU Langone Medical Center, New York) präsentierten Daten der Kohorte 1 (Erstlinientherapie) (n = 119) konnte unter Atezolizumab eine ORR von 24 % erreicht werden. Das mediane Gesamtüberleben betrug 14 Monate (95%-KI: 10,1; nicht abschätzbar). Das 12-Monats-Gesamtüberleben lag bei 57 %.⁸ (Abb.) Im Vergleich dazu betrug in der

EORTC-Studie 30986⁹, der ersten randomisierten Phase-II/III-Studie, in der zwei carboplatinbasierte Chemotherapie-Schemata bei Cisplatin-„unfit“-Urothelkarzinom-Patienten untersucht wurden, das mediane Gesamtüberleben in der Gemcitabin-/Carboplatin-Gruppe nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren 9,3 Monate. Elizabeth Plimack, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, betonte am ASCO, dass, wenngleich die Ansprechrates in Zusammenschau mit der historischen Kontrollgruppe nicht überlegen sind, das mediane Gesamtüberleben und die 12-Monats-Überlebensrate besser sind als das bisher mit der Chemotherapie in dieser Population Erreichte.

Die aktualisierten Daten der Kohorte 2 (Zweitlinientherapie) präsentierte Robert Deicer, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia, USA¹⁰ In dieser Kohorte konnte mit Atezolizumab eine ORR von 16 % erreicht werden, 7 % der Patienten erreichten eine komplette Remission. Das mediane Gesamtüberleben betrug 7,9 Monate und das 12-Monats-Gesamtüberleben 37 %. Auf Basis der Ergebnisse für die Kohorte 2 der IMvigor-210-Studie hat die FDA die beschleunigte Zulassung von Atezolizumab für die Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Vorbehandlung mit einem platinbasierten Chemotherapie-Schema weiter voranschreitet, erteilt.

Eine weitere im Entwicklungsprogramm JAVELIN untersuchte Substanz ist der Anti-PD-L1-Antikörper Avelumab. Das Entwicklungsprogramm JAVELIN zu Avelumab umfasst derzeit 30 laufende klinische Programme, darunter neun Zulassungsstudien. Mit Stand Mai 2016 werden ungefähr 2.200 Patienten in über 15 Tumorindikationen im Rahmen von JAVELIN behandelt. Am ASCO 2016 präsentierte Andrea B Apolo, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, die Daten zu Avelumab in der Zweitlinientherapie bei metastasierten Urothelkarzinompatienten. Die ORR in dieser Phase-Ib-Studie betrug 18,2 %, die 12-Monats-Gesamtüberlebensrate knapp 51 %.¹¹ Eine randomisierte Phase-III-Studie läuft.

Ein weiterer Akteur ist der PD-L1-Inhibitor Durvalumab. Durvalumab wird als Mono- oder Kombinationstherapie mit Tremelimumab in einem groß angelegten klinischen Studienprogramm für NS-CLC-, Blasen-, Kopf- und Hals-, Magen-, Pankreas-, HCC- und Blutkrebs untersucht. 2016 erhielt Durvalumab von der FDA den Breakthrough-Status als Therapieoption für Patienten mit PD-L1-positivem, inoperablem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Vorläufige Ergebnisse der Phase-I/II-Studie, die am ASCO von Christophe Massard, Institut Gustave Roussy, Villejuif, Frankreich, vorgestellt wurden, zeigten eine ORR von 31 % unter Durvalumab bei allen evaluierbaren Patienten.¹² Durvalumab wird auch im Erstlinien-Setting geprüft. 2015 wurde hierzu die Phase-III-Studie DANUBE gelauncht, in der Durvalumab als Monotherapie mit Durvalumab in Kombination mit dem CTLA-4-Inhibitor Tremelimumab bei metastasierten Urothelkarzinom-Patienten verglichen wird. Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben.

Interessante Settings und Kombinationen

Weltweit laufen hochspannende Studien in verschiedenen Settings. In der Phase-II-Studie KEYNOTE-057 wird Pembrolizumab bei nichtmuskelinvasiven Hochri-

siko-Urothelkarzinom-Patienten, die auf BCG nicht ansprechen, untersucht.¹³ Diese Studie läuft ausschließlich in den USA. Im nichtmetastasierten Setting des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIBC) läuft die Phase-II-Studie ABACUS, in der Atezolizumab präoperativ verabreicht wird; Imvigor-010 prüft Atezolizumab adjuvant vs. Beobachtung bei PD-L1-positiven, High-Risk-MIBC-Patienten nach Zystektomie; Pembrolizumab wird neoadjuvant in Kombination mit Gemcitabin-Cisplatin oder Gemcitabin allein bei T2-4aNOMO-Patienten geprüft. Weiters wird Pembrolizumab bei nichtmetastasierten muskelinvasiven Urothelkarzinom-Patienten mit dem Wunsch des Blasenerhalts untersucht. Die Studienpatienten erhalten nach maximaler TURBT Pembrolizumab plus eine cisplatinbasierte Chemoradiotherapie.

Im metastasierten Setting laufen neben der erwähnten Kombinationsstudie Durvalumab + Tremelimumab auch spannende Studien zur Erhaltungstherapie mit Avelumab oder Pembrolizumab.

Checkpoint-Inhibitoren sinnvoll zu kombinieren gilt als Versuch, die Zahl jener Patienten, die profitieren, zu erhöhen; ebenso soll die Rolle dieser Substanzen in anderen Settings oder zu anderen Zeitpunkten im Krankheitsprozess untersucht werden. Neben den erwähnten Kombinationen mit Chemotherapie, Bestrahlung und zielgerichteter Therapie wird auch die Wirksamkeit der dualen Checkpoint-Blockade geprüft. Die duale Blockade mit Ipilimumab plus Nivolumab hat sich bereits bei therapie-naiven metastasierten Melanom-Patienten als wirksam erwiesen, allerdings zum Preis einer hohen Toxizität. Für eine Phase-I/II-Studie zur Prüfung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei 6 verschiedenen Tumortypen, u. a. dem Blasenkarzinom, wird aktuell rekrutiert (NCT01928394). In einer weiteren Studie soll Nivolumab bei metastasierten Urothelkarzinompatienten in Kombination mit Cabozantinib ± Ipilimumab geprüft werden. Die Studienflut ist gewaltig. Allein zu Pembrolizumab laufen weltweit über 200 Studien.

Rezidiv auf Immuntherapie

Ein von Elizabeth Plimack, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, angeführter Aspekt betrifft das Rezidiv nach Ansprechen auf die PD-L1-Inhibition. Demnach ist das Rezidiv auf die Sequenz Chemotherapie gefolgt von PD-L1-Inhibition außerhalb der Target-Läsionen. Das würde bedeuten, dass die primären Metastasen unter Kontrolle wären und sekundäre entstehen. Anders verhält es sich bei sekundären Chemotherapien, hier betrifft die Progression nach Response zumeist die Target-Läsion.

Spannende Fragestellungen betreffen die ideale Therapiedauer; eine Frage, die bislang nicht beantwortet werden kann. Es gibt aber bereits Daten darüber, ob ein Ansprechen, ohne die Therapie zu verabreichen, erhalten bleiben kann. Demnach könnte eine Therapie aufgrund von therapiebedingten Nebenwirkungen abgebrochen werden. Hierzu präsentierte P. Sharma am ASCO 2016 Patientenfälle zu Nivolumab. Ungeklärt ist bislang die Frage: Was tun nach Versagen einer Immuntherapie?

Sicherheit immunonkologischer Substanzen: Schließt man die Substanzen Atezolizumab, Avelumab, Pembrolizumab und Durvalumab ein, liegt der Prozentsatz derer, die in den Studien keine therapiebedingten Nebenwirkungen hatten, zwischen 30 und 40 %.
≥ 3 Nebenwirkungen rangieren bei den erwähnten Substanzen zwischen 2 und 16 %.

PDL1: die Illusion eines idealen Biomarkers?

Die rasante Entwicklung von PD1-/PD-L1-Inhibitoren hat zu einem dringenden Bedarf an prädiktiven Biomarkern geführt, um die Auswahl jener Patienten, die höchstwahrscheinlich auf die Therapie ansprechen, zu unterstützen. Ein aktuelles Editorial von Andrea B Apolo, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, in European Urology Focus

titelt mit: „PDL1: The Illusion of an Ideal Biomarker“.¹⁴ Apolo schreibt, dass etliche klinische Studien, insbesondere zu Monotherapien, darauf hingewiesen haben, dass Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren und tumorinfiltrierenden Immunzellen besser auf eine PD-1/PD-L1-Inhibition ansprechen. In Kombinationsstudien schien der PD-L1-Status zur Baseline weniger relevant gewesen zu sein. Jedoch, ein gewisser großer Anteil von Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren profitiert ebenso von einer PD-1/PD-L1-Inhibition. Studien der letzten Jahre unterstützen die Theorie, dass der PD-L1-Status dynamisch ist. Daher kann eine Biopsie zu einem Zeitpunkt (z. B. zur Baseline) das Tumor-Mikroenvironment nicht genau widerspiegeln. Dennoch kann die PD-L1-Expression als On-Treatment-Biomarker dienen, mit einer Up-Regulation, die bestätigt, dass der PD-1/PD-L1-Inhibitor sein Target erreicht hat. Die dynamische Natur des Immunsystems stellt für die Entwicklung prädiktiver Biomarker für PD-1/PD-L1-Inhibitoren somit eine Herausforderung dar (Apolo). Hinzu kommt, dass die PD-L1-Testung nicht standardisiert ist. Manche Tests messen PD-L1 im Tumor, andere messen PD-L1 in tumorinfiltrierenden Immunzellen, manche messen beides. Die Tests verwenden auch unterschiedliche Cut-offs für Positivität. Damit wird es schwierig, das Potenzial von PD-L1 als prädiktiven Marker zwischen Studien zu vergleichen. Bessere Biomarker sind von

FACT-BOX

Knapp 1.500 Österreicherinnen und Österreicher erkranken jährlich an Blasenkrebs, wobei Männer mit fast 1.100 Neudiagnosen weitaus häufiger betroffen sind. Blasenkrebs ist für rund 4 % aller Krebs-Neuerkrankungen verantwortlich. 540 Personen sterben daran pro Jahr, davon sind über 370 Todesfälle auf die männlichen Betroffenen zurückzuführen. Zentraler Risikofaktor für Blasenkrebs ist Tabakkonsum¹

¹ Statistik Austria: Menschen und Gesellschaft, Gesundheit, Krebserkrankungen, Harnblase, http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/harnblase/index.html, Stand: 28. 1. 2016

Nöten und werden auch in viele laufende Studien eingebettet, aber es könnte komplizierter werden, bevor Klarheit besteht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass nach Jahren der Sackgasse in der Therapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms nun die Straße mit Optimismus gepflastert ist. Immun-Checkpoint-Inhibitoren befinden sich als Mono-Substanzen in Phase-III-Studien, um das verfügbare magere Armamentarium für Patienten in diesem Erkrankungsstadium zu erweitern. Gegenwärtig ist PD-L1 noch kein verlässlicher Biomarker, mit Hilfe dessen wir für unsere Patienten Therapieentscheidungen treffen können. Laufende und künftige Studien forcieren die Suche nach weiteren Biomarker-Kandidaten. Strategisch ist die Evaluation von unterschiedlichen Kombinationsansätzen sinnvoll, da sich Tumoren multip-

ler Mechanismen bedienen können, um antitumorale Immunreaktionen aususchalten. Das Spektrum der potenziellen Kombinationspartner für die immunologische Checkpoint-Blockade reicht von weiteren Immunmodulatoren und Vakzinen über Radiatio und Chemotherapien bis hin zu Antiangiogenese bzw. zielgerichteten Therapieansätzen. Während wir auf die Ergebnisse der Phase-III-Daten, die hoffentlich die Überlegenheit dieser Substanzen bei Blasenkarzinom-Patienten bestätigen werden, warten, soll auf die bestehenden enormen Möglichkeiten, Patienten in Studien mit diesen vielversprechenden neuen Substanzen einzuschließen, hingewiesen werden. Noch ist die Annahme, dass jener Gewinn, der beim metastasierten Melanom erreicht wurde, in vollem Umfang auf die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms umgelegt werden kann, zwar zu früh, aber die immunogenen Eigenschaften des Tumors und die Verheißung der ersten Studien rechtfertigen Erwartungen, dass neue und bessere Therapieoptionen für unsere Patienten in Sicht sind. ■

- ¹ Hutchins LF et al., NEJM 1999; 341(27):2061–2067
- ² Sonpavde G 2014; 12(2):71–3
- ³ von der Maase et al., JCO 2000; 18:3068–77
- ⁴ Coe JE, Feldman JD. Immunology 1966; 10(2):127–36
- ⁵ Morales A, Eidinger D, Bruce AWJ, Urol 1976; 116(2):180–3
- ⁶ Plimack ER et al., JCO 2015; 33 (suppl); abstr 4502
- ⁷ Sharma P et al., J Clin Oncol 2016; 34 (suppl); abstr 45011
- ⁸ Balar A et al., JCO 2016; 34 (suppl); abstr LBA4500
- ⁹ De Santis M et al., JCO 2012; 30(2):191–9
- ¹⁰ Deicer R et al., JCO 2016; 34 (suppl); abstr 4515
- ¹¹ Apolo A et al., JCO 2016; 34 (suppl); abstr 4514
- ¹² Massard C et al., JCO 2016; 34 (suppl); abstr.4502
- ¹³ Kamat A et al., JCO 2016; 34 (suppl); abstr TPS4576
- ¹⁴ Apolo A, European Urology Focus 2016; 1:269–271