

Systemische Immuncheckpoint-Inhibition

Fachgruppe Molekulare Urologie der Arbeitsgruppe urologische Forschung (AuF) der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Der Urologe

Organ der Deutschen Gesellschaft für
Urologie Organ des Berufsverbandes
der Deutschen Urologen

ISSN 0340-2592

Volume 57

Number 5

Urologe (2018) 57:583-590

DOI 10.1007/s00120-018-0622-6



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Urologe 2018 · 57:583–590

<https://doi.org/10.1007/s00120-018-0622-6>

Online publiziert: 22. März 2018

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018



CrossMark

F. C. Roos¹ · C. Becker² · M. B. Stope³ · I. Tsaour⁴ · Fachgruppe Molekulare Urologie der Arbeitsgruppe urologische Forschung (AuF) der Deutschen Gesellschaft für Urologie¹ Klinik für Urologie des Universitätsklinikums, Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt, Deutschland² Forschungskoordination, Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) e. V., Düsseldorf, Deutschland³ Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland⁴ Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Systemische Immuncheckpoint-Inhibition

Eine vielversprechende Therapie urologischer Tumoren?

Funktion des Immunsystems und Ausweichstrategien der Krebszellen

Das menschliche Immunsystem ist verantwortlich für die Abwehr einzelner körperfremder Strukturen wie auch gesamter Krankheitserreger (Abb. 1A). Das Erkennen von körperfremd spielt zudem eine wichtige Rolle bei der Beseitigung von gealterten und geschädigten körpereigenen Zellen – so auch von Tumorzellen. Diese Zellen unterscheiden sich durch mehr oder weniger große Veränderungen von gesunden Körperzellen und werden daher gezielt vom Immunsystem erkannt und inaktiviert. Dass die Immunabwehr dies bei krebserkrankten Patienten nicht in ausreichendem Maße schafft, bedeutet aber keineswegs, dass deren Immunsystem ineffizient wäre. Vielmehr zeigen sich hier die vielfältigen Ausweichstrategien der Krebszellen, durch die sie sich dem Zugriff des Immunsystems entziehen können [1–3]. Neben Täuschung und Tarnung ist dies besonders die Schwächung der gegen sie gerichteten zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs, früher: T-Killerzellen) des spezifischen Immunsystems. Die Tumorzellen können dabei die Aktivität dieser zytoreaktiven T-Zellen hemmen, ihre Proliferation unterdrücken oder sie sogar in die Apoptose zwingen (Abb. 1C₁). Die gezielte Unterbrechung solcher Im-

mun-Escape-Strategien von Tumorzellen erscheint aus dieser Betrachtung als ein vielversprechender Ansatz, die therapeutischen Maßnahmen gegen den Krebs zu ergänzen.

Zytotoxische T-Zellen sind in höchstem Maße effektiv [4, 5]. Um überschießende Immunantworten oder fatale Autoreaktivitäten zu verhindern, gibt es natürliche Kontrollmechanismen, die die Aktivität und die klonale Expansion der CTLs limitieren (Abb. 1B). Verantwortlich sind regulatorische T-Zellen (T-Regs, früher: T-Suppressorzellen) und antigenpräsentierende Zellen (APCs, z. B. dendritische Zellen) die über interzelluläre Signaltransduktion die natürliche Tendenz zur Autoimmunität unter Kontrolle halten und gleichzeitig die Lymphozyten-Effektorpopulationen durch homöostatische Prozesse in angemessener Anzahl und funktionsfähig bereitstellen [6, 7]. Dabei kommunizieren die Zellen über Transmembranproteine miteinander: Aufseiten der T-Regs und APCs sind dies sog. B7-Liganden, aufseiten der CTLs Rezeptoren der CD28-Familie, wie die inhibitorisch wirkenden PD-1- („programmed death 1“) und CTLA-4-Rezeptoren sowie der auch aktivierend wirkende CD28-Rezeptor (Abb. 1B; [8, 9]). Genau diese Rezeptorproteine sind wichtige Scheidepunkte für das Schicksal einer zytotoxischen T-Zelle und werden daher auch als *Im-*

muncheckpoints bezeichnet. Und ebenso an dieser Stelle setzt eine bedeutende Immun-Escape-Strategie der Tumorzellen an, indem diese nämlich die Kontrollfunktion der Immunzellen imitieren und ihrerseits verschiedene inhibitorische B7-Liganden exprimieren: PD-L1 oder PD-L2, um über den Rezeptor PD-1 die Proliferationsrate der CTLs zu reduzieren und die Apoptosekaskade in diesen Zellen auszulösen, und CD80 und CD86, um über den Rezeptor CTLA-4 die Aktivität der CTLs zu hemmen (Abb. 1C₁).

Die Expression von PD-Liganden ist inzwischen für viele Tumorgewebe beschrieben, u. a. in Malignomen in Lunge, Brust, Colon, Leber und Haut, und seit einigen Jahren auch in den urologischen Tumorentitäten Nierenzellkarzinom und Urothelkarzinom [10, 11]. Die Blockade der inhibierenden Signaltransduktion mit sog. *Checkpointinhibitoren* über die Rezeptoren PD-1 und CTLA-4 bzw. deren Liganden kann demnach die Immunevasion von Tumorzellen unterdrücken und somit diese dem Angriff zytotoxischer T-Lymphozyten wieder zugänglich machen (Abb. 1C₂).

Immunmodulierende Therapiestrategien sind bei den urogenitalen Tumoren bereits seit Jahren etabliert. Die adjuvante intravesikale Therapie des nicht muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Blase mit Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) in-

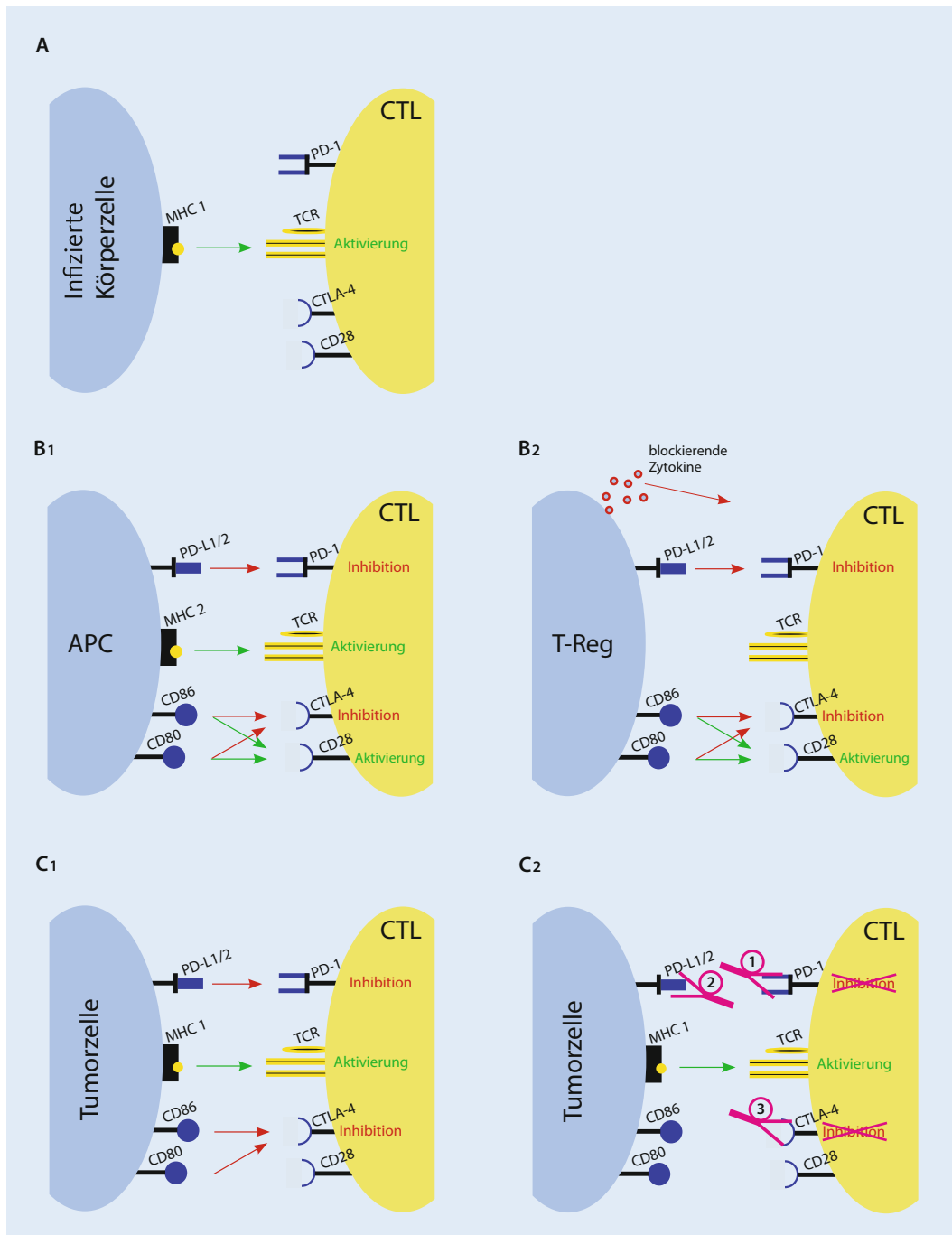


Abb. 1 ▲ Aktivierungs- und Inhibition ezytotoxischer T-Lymphozyten (CTL) über T-Zell-Rezeptoren und Immunchekpoints. **A** Aktivierung von CTL durch virusinfizierte Körperzellen über den antigenpräsentierenden MHC-1- und korrespondierenden T-Zell-Rezeptor. **B** Homöostase von CTL durch Signaltransduktion antigenpräsentierender Immunzellen (APC), z. B. dendritischer Zellen oder Makrophagen (**B**₁), und regulatorischer T-Zellen (T-Reg; **B**₂). Aktivierung über den antigenpräsentierenden MHC-2- und korrespondierenden T-Zell-Rezeptor (APC) sowie über B7-Liganden CD80/CD86 und den CD28-Rezeptor. Inhibition über die PD-L1- und PD-L2-Liganden und den PD-1-Rezeptor sowie über die B7-Liganden CD80/CD86 und den CTLA-4-Rezeptor. Die Affinitäten der Liganden CD80/CD86 zu den Rezeptoren CD28 bzw. CTLA-4 variieren dabei in Abhängigkeit von verschiedenen regulatorischen Prozessen. **C**₁ Aktivierung von CTL durch die Tumorzelle über den antigenpräsentierenden MHC-1- und korrespondierenden T-Zell-Rezeptor. Die Tumorzelle exprimiert zudem inhibierende Liganden PD-L1 und PD-L2 sowie die B7-Liganden CD80 und CD86. Liganden-Rezeptor-Interaktionen hemmen die Aktivierung der CTL und sind geeignet, die Apoptose der CTL einzuleiten. **C**₂ Re-Aktivierung der CTL durch Immunchekpoint-Inhibitoren. Antikörper gegen die Immunchekpoints PD-1 (1) und CTLA-4 (3) sowie gegen die Immunchekpoint-Liganden PD-L1 und PD-L2 (2) unterbrechen die Immunblockade der Tumorzellen und reaktivieren die zytotoxische Immunantwort

Zusammenfassung · Abstract

duziert eine Entzündung des Urothels, die das Immunsystem aktiviert und zu einer Reduktion der Rezidivrate von 32 % im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie führt [12]. Beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mNZK) erreichte die Hochdosistherapie mit Interleukin-2 eine dauerhafte Ansprechraten in 10–20 % der Fälle [13]. Die erste kommerziell erhältliche autologe zellbasierte Vakzine (Sipuleucel-T) ist effektiv in der Behandlung des kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinoms (mCRPC; [14]).

Obwohl die immunmodulierenden Therapien effektiv in der Behandlung der urogenitalen Tumoren sind, basierte bis vor kurzem die systemische Erstlinientherapie beim metastasierten Urothelkarzinom (mBCa) ausschließlich und beim metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom (mCRPC) neben weiteren Ansätzen der sekundären Hormontherapeutika und dem Radiopharmazeutikum Radium-223 auf einer Chemotherapie. Beim mNZK ist die systemische Therapie die Inhibition der Angiogenese mittels multiplen Tyrosinkinaseinhibitoren [15].

In der Zweitlinientherapie erfahren die Patienten mit mBCa ein Ansprechen auf Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin von 10 % bei einem Gesamtüberleben von median 7 Monaten [16, 17]. Die Inhibition der Angiogenese hat das Gesamtüberleben bei Patienten mit mNZK signifikant verbessert und beträgt nach der Erstlinientherapie median 12,5 Monate [18]. Die Androgendeprivation stellt die Basistherapie des metastasierten Prostatakarzinoms dar, aber führt unweigerlich auch im weiteren Therapieverlauf ins kastrationsresistente Stadium. Das Gesamtüberleben der Patienten mit mCRPC kann mit den Zytostatika Docetaxel und Cabazitaxel, mit den sekundären Hormontherapeutika Abirateron und Enzalutamid sowie mit dem Radionuklid Alpharadin etwa 3 Jahre betragen [19, 20].

Die Effektivität einer PD-1- und PD-L1-Blockade durch monoklonale Antikörper (*Checkpointinhibitoren*) konnte längst sowohl *in vitro* an verschiedenen humanen Tumorzellen, u. a. auch an Tumorzellen des Urogenitaltraktes [8, 21–23], als auch *in vivo* im Mausmo-

Urologe 2018 · 57:583–590 <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0622-6>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

F. C. Roos · C. Becker · M. B. Stope · I. Tsauro · Fachgruppe Molekulare Urologie der Arbeitsgruppe urologische Forschung (AuF) der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Systemische Immuncheckpoint-Inhibition. Eine vielversprechende Therapie urologischer Tumoren?

Zusammenfassung

Das bessere Verständnis der immunmodulierenden Interaktionen zwischen Tumorzelle und Immunzellen führten zu neuen vielversprechenden systemischen Therapieansätzen in der Erst- und Zweitlinientherapie urologischer Tumoren. Besonders beim Urothelkarzinom steht seit 20 Jahren erstmals mit den Checkpointinhibitoren (PD-1- und PDL-1-Inhibitoren) eine gut verträgliche Therapie zur Verfügung, die Ansprechraten >20% erzielt, die dauerhaft anhalten können. Diese Übersichtsarbeit erklärt den Ansatz der Immuntherapie und fasst die aktuelle

Phase-III-Studienlage zum Urothelkarzinom und Nierenzellkarzinom zusammen. Die aktuellen immunmodulatorischen Therapieansätze werden beim Prostatakarzinom diskutiert. Abschließend beleuchten wir neue immunmodulatorische Therapieformen in der Grundlagenforschung.

Schlüsselwörter

Nierenzellkarzinom · Urothelkarzinom · Prostatakarzinom · Immuntherapie · Checkpointinhibitoren

Systemic immune checkpoint inhibition. A promising treatment for urological tumors?

Abstract

Improved understanding of the immunomodulatory interactions between tumor cells and immune cells has led to new and promising systemic therapeutic approaches in the first- and second-line therapy of urological tumors. Particularly in the case of urothelial carcinoma, for the first time in 20 years, checkpoint inhibitors (PD-1 and PDL-1 inhibitors) provide well-tolerated therapy that achieves response rates of >20% that can be sustained over the long term. This review explains the approach of

immunotherapy and summarizes the current phase III clinical situation on urothelial carcinoma and renal cell carcinoma. The current immunomodulatory therapeutic approaches for prostate cancer are discussed. Finally, we highlight new immunomodulatory therapeutic approaches in basic research.

Keywords

Renal cell carcinoma · Urothelial carcinoma · Prostate cancer · Immunotherapy · Checkpoint inhibitors

dell [24–26] experimentell nachgewiesen werden. Für die Anwendung am Menschen gibt es inzwischen eine Reihe humanisierter Antikörper, die bereits in verschiedenen Phase-II- und Phase-III-Studien getestet wurden. Einige dieser Präparate wurden bereits für unterschiedliche Indikationen und Therapie-regime in der Uroonkologie durch FDA, EMA oder BfArM zugelassen und sind kommerziell für das Urothelkarzinom und das Nierenzellkarzinom verfügbar (▣ **Tab. 1, 2 und 3**).

Nierenzellkarzinom

Beim mNZK hat sich in einer Phase-III-Studie mit 831 Patienten ein Gesamt-

überlebensvorteil des PD-1-Inhibitors *Nivolumab* (*OPDIVO*®, *Bristol-Myers Squibb*) gezeigt. Die objektive Ansprechraten (komplette und partielle Remission) betrug 25 % für Nivolumab und 5 % für Everolimus [27]. Dies führte April 2016 zur Zulassung von Nivolumab in der Zweitlinientherapie des mNZK. Aktuell gibt es viele Studien, die Checkpointinhibitoren in der Kombination mit einem Tyrosinkinaseinhibitor in der Erstlinie oder die Kombination vom Checkpointinhibitoren im Vergleich zur Standardtherapie testen. ▣ **Tab. 2** veranschaulicht die aktuell laufenden Studien in der Erstlinientherapie, aber auch in der adjuvanten Therapie. Die meisten

Molekulare Urologie praxisnah

Tab. 1 Übersicht Checkpointinhibitoren mit Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ^a

Immuncheckpoint-Inhibitor	Hersteller	Tumorentität	Zielstruktur	Zulassung 1st line	Zulassung 2nd line
Nivolumab (OPDIVO®)	Bristol-Myers Squibb	Nierenzellkarzinom (kombiniert mit Ipilimumab)	PD-1	2018?	04.04.2016
Nivolumab (OPDIVO®)	Bristol-Myers Squibb	Urothelkarzinom	PD-1	02.06.2017	02.06.2017
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	MSD	Urothelkarzinom	PD-1	06.09.2017 *	06.09.2017
Atezolizumab (Tecentriq®)	Roche	Urothelkarzinom, Nierenzellkarzinom	PD-L1	22.09.2017	22.09.2017
Durvalumab	–	Urothelkarzinom	PD-L1	FDA 05/2017	FDA 05/2017
Avelumab (BAVENCIO®)	Merck	Nierenzellkarzinom	PD-L1	FDA 05/2017	FDA 05/2017
Ipilimumab (YERVOY®)	Bristol-Myers Squibb	Nierenzellkarzinom (kombiniert mit Nivolumab)	CTLA-4	2018?	–

^aZulassung gilt für Cisplatin-ungeeignete Patienten
FDA Federal Drug Administration der USA

Tab. 2 Checkpointinhibitoren Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Therapie	Studie	n	Status	Primärer Endpunkte	Nummer	Beendigung
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib	CheckMate 214	1096	Abgeschlossen	PFS, OS	NCT02231749	[51]
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sunitinib	IMotion151	900	Rekrutierung	PFS, OS	NCT02420821	07/2020
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	KEYNOTE 426	840	Rekrutierung	PFS, OS	NCT02853331	12/2019
Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib	Javelin Renal 101	583	Rekrutierung	PFS	NCT02684006	06/2018
Lenvatinib + Everolimus vs. Lebvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	–	735	Initiierung	PFS	NCT02811861	01/2020

PFS Progressionsfreies Überleben, OS Gesamtüberleben, n=Anzahl der Patienten

Ergebnisse sind nicht vor 2020 zu erwarten.

Aktuelle Daten, die erstmals auf dem ESMO 2017 präsentiert wurden (CheckMate 214), zeigten einen Vorteil im Gesamtüberleben der beiden Checkpointinhibitoren Ipilimumab und Nivolumab für die Patienten mit schlechtem oder intermediärem Risiko im Vergleich zu Sunitinib in der Erstlinie. Die Daten liegen noch nicht als Vollpublikation vor, könnten aber den Grundstein dafür legen, dass Nivolumab in der Kombination mit Ipilimumab Einzug in die Erstlinientherapie des mNZK hält.

Urothelkarzinom

Seit über 20 Jahren ist die Chemotherapie die Basistherapie des metastasierten Urothelkarzinoms. Aber die Hälfte der Patienten ist z. B. aufgrund einer Niereninsuffizienz, Polyneuropathie

oder schlechtem Allgemeinbefinden (ECOG Performance Status > 2) ungeeignet für eine Chemotherapie, die eine GFR > 50 ml/min/KOFm² voraussetzt.

In diese therapeutische Lücke sind seit letztem Jahr 3 Checkpointinhibitoren gestoßen, die alle für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom zugelassen wurden, die ungeeignet für eine Chemotherapie sind.

Die Grundlage zur Zulassung von Atezolizumab (Tecentriq®, Roche), einem PD-L1 Inhibitor, der dreiwöchentlich in 200 mg i.v. verabreicht wird, bildete die IMvigor 210. Diese Phase-II-Studie beinhaltete 2 Kohorten, eine Kohorte für Cisplatin-ungeeignete Patienten und eine zweite Kohorte für Patienten, die einen Progress unter Cisplatin-haltiger Chemotherapie erfahren hatten. In Kohorte-1 betrug das Gesamtüberleben 15,9 Monate bei einer objektiven Ansprechrate von 23 %. In der Kohorte-2

mit den vorbehandelten Patienten betrug die objektive Ansprechrate 20 % bei einem Gesamtüberleben von 7,9 Monaten. Interessanterweise hielt die Remission, bei 70 % den Patienten in Kohorte-1, die angesprochen hatten nach einem medianen Follow-up von 17,2 Monaten noch an. Auch in Kohorte 2 hielt die Remission bei 65 % der Patienten nach einem medianen Follow-up von 21 Monaten noch an. Das Ansprechen auf Atezolizumab war unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus der Tumorzellen [28, 29].

Die Zulassung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®, MSD) für Patienten, die mit einer platinbasierten Therapie vorbehandelt sind, stützt sich auf die Daten der Phase-III-Studie KEYNOTE-045 [30]. In dieser wurde Pembrolizumab bei 542 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom untersucht, die eine

Tab. 3 Checkpointinhibitoren Phase-III-Studien in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms

Therapie	Studie	n	Status	Primärer Endpunkte	Studie	Beendigung
<i>Adjuvante Therapie</i>						
Atezolizumab vs. Beobachtung	IMvigor 010	700	Rekrutierung	DFS Biomarker	NCT02450331	01/2020
Nivolumab vs. Placebo	CheckMate 274	640	Rekrutierung	DFS	NCT02632409	01/2018
<i>Metastasiertes Urothelkarzinom Erstlinientherapie</i>						
Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Gem/Cis vs. Gem/Cis	KEYNOTE 261	990	Rekrutierung	PFS OS	NCT02853305	05/2020
Atezolizumab vs. Atezolizumab + Gem/Cis vs. Gem/Cis	IMvigor 130	1200	Rekrutierung	PFS OS	NCT02807636	07/2020
Durvalumab vs. Durvalumab + Tremelimumab vs. Gem/Cis	DANUBE	1200	Rekrutierung	OS PD-L1	NCT02516241	09/2019
<i>Metastasiertes Urothelkarzinom Zweitlinientherapie</i>						
Pembrolizumab vs. Vinflunin/Pacitaxel/Docetaxel	KEYNOTE 045	542	Publiziert	OS 10,3 vs. 7,4 Monate ORR: 21 % vs. 11 %	NCT02256436	[30]
Atezolizumab vs. Vinflunin/Pacitaxel/Docetaxel	IMvigor 211	931	Publiziert	OS 11 vs. 10 Monate ORR: 23 % vs. 22 %	NCT02302807	[29]

n Anzahl der Patienten, Gem Gemcitabin, Cis Cisplatin, DFS krankheitspezifisches Überleben, PFS progressionsfreies Überleben, OS Gesamtüberleben, ORR objektive Ansprechrate (komplette und partielle Remission)

Tumorprogression unter bzw. nach einer platinbasierten Therapie aufwiesen. Die Patienten erhielten randomisiert (1:1) entweder 200 mg Pembrolizumab ($n=270$) alle 3 Wochen i. v. oder eine der folgenden Chemotherapieregime nach Maßgabe des Prüfarztes ($n=272$): Paclitaxel (175 mg/m^2), Docetaxel (75 mg/m^2) oder Vinflunin (320 mg/m^2) [30].

Die Ergebnisse zeigten für Pembrolizumab eine 27%ige Reduktion des Sterberisikos gegenüber Chemotherapie – mit 155 (57%) Ereignissen in der Pembrolizumab-Gruppe im Vergleich zu 179 (66%) Ereignissen in der Chemotherapie-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 10,3 Monate in der Pembrolizumab- und 7,4 Monate in der Chemotherapie-Gruppe [30].

Die Objektive Ansprechrate (ORR) betrug bei den Pembrolizumab-Patienten 21%, mit einer vollständigen Ansprechrate von 7% und einer partiellen Ansprechrate von 14%. Bei den Chemotherapie-Patienten betrug die ORR 11%, mit einer vollständigen bzw. partiellen Ansprechrate von 3% bzw. 8% ($p=0,001$). Die mediane Ansprechdauer wurde in der Pembrolizumab-Gruppe noch nicht erreicht, verglichen

mit 4,3 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe [30].

Die Zulassung von Pembrolizumab zur Behandlung von Patienten mit Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, beruht auf den Daten der multizentrischen, unverblindeten Studie KEYNOTE-052 [31]. Diese untersuchte Pembrolizumab bei 370 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, bei denen eine Cisplatin-basierte Therapie nicht in Frage kam. Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer fixen Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zur Tumorprogression, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu 24 Monaten bei Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die ORR. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Ansprechdauer, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Die Wirksamkeitsanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,5 Monaten ergab eine ORR von 29%, mit einer vollständigen Ansprechrate von 7% und einer partiellen Ansprechrate

von 22%. Die mediane Ansprechdauer wurde noch nicht erreicht [31].

Die Zulassungsentscheidung für Nivolumab (OPDIVO®) basiert auf Daten aus der Phase-II-Studie CheckMate 275, für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder mBCa nach dem Versagen einer früheren platinhaltigen Therapie. Es sprachen 20% der 275 Patienten auf die Behandlung unabhängig des PD-L1-Status mit Nivolumab an. Hierunter waren 3% der Patienten mit einer kompletten Remission [32].

Prostatakarzinom

Beim Prostatakarzinom exprimieren manche, jedoch nicht alle Tumoren PD-L1 [33, 34]. Gegenwärtig kann der Stellenwert des Liganden als prädikativer oder prognostischer Marker für das Prostatakarzinom aufgrund der mangelnden Evidenz noch nicht zuverlässig beurteilt werden. Der Einsatz von Checkpointinhibitoren als Monotherapie demonstrierte bislang eine eingeschränkte Aktivität, wobei zumeist keine bedeutende Verbesserung der klinischen Endpunkte verzeichnet werden konnte. So bescherte Ipilimumab weder Männern mit einem

nach Docetaxel progredienten metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom (mCRPC) noch chemo-naiven Patienten einen Überlebensvorteil [35, 36]. Des Weiteren wurden auf dem ESMO-Kongress 2016 präliminäre Daten einer laufenden Phase-II-Studie zum Einsatz von Pembrolizumab bei Patienten mit einem unter Enzalutamid-Therapie progressiven mCRPC vorgestellt. Der Ansatz basiert auf der Beobachtung, dass die Anzahl der PD-L1/2-exprimierenden dendritischen Zellen unter der Behandlung mit Enzalutamid zunimmt, was einen Resistenzmechanismus des Tumors darstellen könnte [37], und dass die Androgendeprivation die Immunantwort gegen das Prostatakarzinom moduliert [38]. Hierbei wurde Pembrolizumab begleitend zu der fortwährenden Enzalutamid-Behandlung verabreicht. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 Monaten erfuhren 20 % (4/20) der Patienten einen PSA-Abfall um mind. 50 %. Diese Ansprechrate ist mit vorsichtigem Optimismus v. a. vor dem Hintergrund der Vergleichbarkeit mit 23 % bei Atezolizumab in der Erstlinienindikation beim metastasierten Urothelkarzinom und für Cisplatin ungeeigneten Patienten zu betrachten [39]. Jedoch ist die Fallzahl aktuell noch zu gering, um aus den Daten weitreichende Konsequenzen ziehen zu können. Die aktuell rekrutierende Studie NCT02787005 stratifiziert u. a. die mit Docetaxel vorbehandelten Patienten mit einem messbaren mCRPC für die Pembrolizumab-Monotherapie nach dem PD-L1-Status.

Die bislang beobachtete mangelhafte Wirksamkeit der Monotherapien mit Checkpointinhibitoren beim Prostatakarzinom könnte auf die im Vergleich zu anderen Entitäten nicht sehr ausgeprägte entzündliche Tumorumgebung mit nur wenigen CTLs zurückzuführen sein [40]. Die aktuelle Datenlage deutet hierbei auf eine besonders gute Effektivität der Checkpointinhibitoren bei mit einer lokalen Inflammation behafteten Tumoren hin, die dann zur Rekrutierung der Immunzellen führt [41]. Somit könnte die Kombination von Checkpointinhibitoren mit anderen Immuntherapeutika, welche eine deutliche antitumorale Immunantwort mit Einwanderung der

Lymphozyten in die Tumorumgebung einleiten und somit günstige Voraussetzungen für die Wirkungsentfaltung der Checkpointinhibitoren schaffen, darstellen [40, 42–45]. So wird Ipilimumab derzeit in Kombination u. a. mit Sipuleucel-T (NCT01804465) und PROSTVAC (NCT02506114) getestet. Pembrolizumab wird in Kombination mit einer DNA-Vakzine gegen die prostataspezifische saure Phosphatase untersucht (NCT02499835). Geplant ist auch die Analyse der Kombination von Atezolizumab mit Sipuleucel-T (NCT03024216).

Nebenwirkungen der Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren

Die Immuntherapie wird gut vertragen. Die meisten Nebenwirkungen sind immunbedingt und treten in den ersten Wochen auf. Nebenwirkungen wie Pruritus, Ausschlag, Fatigue, Pneumonitis, Diarrhoe und Nephritis zählen mit 5–16 % zu den häufigsten. Einige Nebenwirkungen können auch erst nach Monaten auftreten. Wichtig ist es, die immunbedingten Nebenwirkungen zu identifizieren. Die Therapie der Nebenwirkungen ist neben der Therapiepause vor allem die Immunsuppression mit Kortison [15].

PD-1- und PD-L1-Status als prädiktiver Marker

In den meisten Studien mit den Checkpointinhibitoren ist der PD-1- oder PD-L1-Status bestimmt worden. Bei den zugelassenen Immuntherapeutika wurden unterschiedliche Antikörper zur Bestimmung des PD-1- und PD-L1-Status verwendet, was Vergleiche zwischen den Studien schwierig macht. Es ist bisher kein Standard definiert worden.

In der KEYNOTE-Studie 052 wurde ein „cut off“ von 10 % PD-L1-Expression gewählt. In der Tat sprachen die Patienten mit einer PD-L1-Expression >10 % bei Tumorzellen und Immunzellen gut auf Pembrolizumab an. Allerdings sprachen auch Patienten mit einer PD-L1-Expression <10 % gut an, sodass letztendlich keine klare Vorhersage des Ansprechens (prädiktiver Biomarker) in Korrelation

zur PD-L1-Expression getroffen werden konnte [31].

Die Expression der PD-1- und PD-L1-Rezeptoren ist sehr variabel und dynamisch. Das Ansprechen der PD-1-negativen Patienten weist darauf hin, dass auch diese Patienten trotz negativer Expressionsmuster auf die Therapie mit Checkpointinhibitoren ansprechen können. Ein prädiktiver Marker oder eine Kombination für das Ansprechen auf die Therapie mit Checkpointinhibitoren muss noch gefunden werden [46]. Weitere Untersuchungen bezüglich Genexpressionsstudien zur Klassifizierung von Subtypen und auch die Korrelation des Ansprechens zur Mutationsrate laufen [31].

Zukünftige therapeutische Ansätze der Immuntherapie bei urogenitalen Tumoren

Einige der klinisch getesteten Immuntherapeutika zeigten keine verbesserte antitumorale Wirkung verglichen mit den entsprechenden Standardtherapien. So wurde z. B. die Weiterentwicklung des PD-L1-Inhibitors BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb) ebenso eingestellt wie die des PD-1-Inhibitors AMP-224 (MedImmune und GlaxoSmithKline). Beim letztgenannten handelte es sich nicht um einen monoklonalen Antikörper, sondern um ein Fusionsprotein aus PD-L2 und dem Fc-Teil eines Antikörpers [47].

Weitere immuntherapeutische Inhibitoren befinden sich noch in klinischen Studien. Mit Pidilizumab wird ein weiterer PD-L1-Inhibitor bei Nierenzellkarzinom-Patienten getestet (NCT01441765). Hier ist die Rekrutierung abgeschlossen, valide Aussagen zur Wirksamkeit stehen jedoch noch aus. Der CTLA-4-Inhibitor Tremelimumab wird zurzeit sowohl beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom (NCT03204812) als auch beim Cisplatin-resistenten muskelinvasiven Blasenkarzinom (NCT03234153) getestet. Beide Studien dauern noch an.

Ferner werden neue Targets evaluiert, die ebenfalls Regulatoren von Immuncheckpoints darstellen und kostimulatorische Effekte auf PD-1, PD-L1 und CTLA-4 ausüben können. Die

Hemmung dieser neuen Checkpointproteine führt somit zu einer Verstärkung der PD-1-/PD-L1-/CTLA-4-Inhibition und wird derzeit intensiv in (tier-)experimentellen Ansätzen überprüft. Zu den aktuell untersuchten Kandidaten zählen V-Domain Ig-Containing Suppressor of T Cell Activation (VISTA), Killer Inhibitory Receptors (KIR), T Cell ITIM Domain (TIGIT), Lymphocyte Activation Gene 3 (LAG3), and T Cell Immunoglobulin and Mucin-3 (TIM-3; [48]). Alle diese Faktoren werden zumeist sowohl in T-Zellen als auch in B-Zellen, NK-Zellen und Monozyten exprimiert und besitzen starke immunmodulatorische Aktivitäten. Im Mausmodell potenzieren LAG3 und TIM-3 die immunologischen Effekte von PD-1 [49, 50]. Aktuell läuft eine klinische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit des LAG-3-Antikörpers Relatlimab in Kombination mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab im Nierenzellkarzinom und Blasenkarzinom sowie in weiteren soliden Tumoren (NCT01968109).

Fazit für die Praxis

Immuntherapeutika (z. B. Il-2), Vakzine (z. B. Sipuleucel-T) oder immunmodulatorische Agenzien (z. B. BCG) werden schon lange erfolgreich in der Therapie urogenitaler Tumoren eingesetzt. Mit der Einführung und dem Einsatz der Checkpointinhibitoren wurde ein neuer Meilenstein der Immuntherapie urologischer Tumoren erreicht. Die Checkpointinhibitoren sind relativ nebenwirkungsarm mit guten und meist Langzeitergebnissen für Urothel- und Nierenzellkarzinome. Inwieweit die Checkpointinhibitoren die neue Erstlinienstandardtherapie alleine oder in Kombination mit Tyrosinkinaseinhibitoren beim Nierenzellkarzinom oder mit Zytostatika beim Urothelkarzinom bilden, werden die aktuell laufenden multiplen Phase-III-Studien in etwa 2 Jahren zeigen. Neue Kombinationen mit anderen Angriffspunkten im immunologischen Mikromilieu (z. B. Antikörper gegen LAG-3, Tim-1) finden sich derzeit im experimentellen Ansatz und werden in Phase-I- und Phase-II-Studien getestet. Beim Prostatakarzinom

beruhen die meisten Therapieansätze auf der Inhibition des Androgenrezeptors, aber auch Studien mit Sipuleucel-T und Checkpointinhibitoren werden aktuell geprüft oder sind in Planung. Die Checkpointinhibitoren sind nicht nur eine vielversprechende Therapie, sondern werden bald zur Standardtherapie in der Erstlinientherapie urologischer Tumoren gehören.

Korrespondenzadresse

Dr. C. Becker

Forschungskoordination, Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) e.V.
Uerdinger Straße 64, 40474 Düsseldorf,
Deutschland
cbecker@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. C. Roos, C. Becker, M. B. Stope und I. Tsaor geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Gajewski TF, Meng Y, Blank C et al (2006) Immune resistance orchestrated by the tumor microenvironment. *Immunol Rev* 213:131–145
- Gajewski TF, Meng Y, Harlin H (2006) Immune suppression in the tumor microenvironment. *J Immunother* 29:233–240
- Zou W (2005) Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* 5:263–274
- Jr Janeway CA, Medzhitov R (2002) Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 20:197–216
- Abbas AK, Jr Janeway CA (2000) Immunology: improving on nature in the twenty-first century. *Cell* 100:129–138
- Blank C, Brown I, Marks R et al (2003) Absence of programmed death receptor 1 alters thymic development and enhances generation of CD4/CD8 double-negative TCR-transgenic T cells. *J Immunol* 171:4574–4581
- Keir ME, Latchman YE, Freeman GJ et al (2005) Programmed death-1 (PD-1):PD-ligand 1 interactions inhibit TCR-mediated positive selection of thymocytes. *J Immunol* 175:7372–7379
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ et al (2008) PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 26:677–704
- Jin H-T, Ahmed R, Okazaki T (2011) Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 350:17–37
- Wang Q, Liu F, Liu L (2017) Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor: an updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96:e6369
- Carosella ED, Ploussard G, LeMaout J et al (2015) A systematic review of immunotherapy in urologic cancer: evolving roles for targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. *Eur Urol* 68:267–279
- Malmstrom P-U, Sylvester RJ, Crawford DE et al (2009) An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 56:247–256
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al (2006) Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 295:2516–2524
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al (2010) Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363:411–422
- Rijnders M, de Wit R, Boormans JL et al (2017) Systematic review of immune checkpoint inhibition in urological cancers. *Eur Urol* 72:411–423
- Raggi D, Miceli R, Sonpavde G et al (2016) Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 27:49–61
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al (2016) Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27:v58–v68
- Ko JJ, Xie W, Kroeger N et al (2015) The international metastatic renal cell carcinoma database consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 16:293–300
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al (2015) Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:152–160
- Scher HI, Fizazi K, Saad F et al (2012) Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 367:1187–1197
- Curiel TJ, Wei S, Dong H et al (2003) Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med* 9:562–567
- Dong H, Strome SE, Salomao DR et al (2002) Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 8:793–800
- Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC et al (2004) Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:17174–17179
- Blank C, Brown I, Peterson AC et al (2004) PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res* 64:1140–1145
- Hirano F, Kaneko K, Tamura H et al (2005) Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res* 65:1089–1096
- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y et al (2002) Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:12293–12297
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al (2015) Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803–1813

28. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T et al (2016) Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 387:1909–1920
29. Powles T, Duran I, van der Heijden MS et al (2017) Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X)
30. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al (2017) Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 376:1015–1026
31. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH et al (2017) First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18:1483–1492
32. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A et al (2017) Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18:312–322
33. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG et al (2016) Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 7:52810–52817
34. Taube JM, Klein A, Brahmer JR et al (2014) Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 20:5064–5074
35. Kwon ED, Drake CG, Scher HI et al (2014) Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:700–712
36. Beer TM, Kwon ED, Drake CG et al (2017) Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 35:40–47
37. Bishop JL, Sio A, Angeles A, Roberts ME et al (2015) PD-L1 is highly expressed in enzalutamide resistant prostate cancer. *Oncotarget* 6:234–242
38. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG et al (2016) First evidence of significant clinical activity of PD-1 inhibitors in metastatic, castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 27:vi243–vi265
39. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al (2017) Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 389:67–76
40. Redman JM, Gulley JL, Madan RA (2017) Combining immunotherapies for the treatment of prostate cancer. *Urol Oncol* 35:694–700
41. Jochems C, Schlom J (2011) Tumor-infiltrating immune cells and prognosis: the potential link between conventional cancer therapy and immunity. *Exp Biol Med* 236:567–579
42. Fong L, Carroll P, Weinberg V et al (2014) Activated lymphocyte recruitment into the tumor microenvironment following preoperative sipuleucel-T for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju268>
43. DiPaola RS, Plante M, Kaufman H et al (2006) A phase I trial of pox PSA vaccines (PROSTVAC-VF) with B7-1, ICAM-1, and LFA-3 co-stimulatory molecules (TRICOM) in patients with prostate cancer. *J Transl Med* 4:1
44. Arlen PM, Skarupa L, Pazdur M et al (2007) Clinical safety of a viral vector based prostate cancer vaccine strategy. *J Urol* 178:1515–1520
45. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA et al (2010) Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:1099–1105
46. Aggen DH, Drake CG (2017) Biomarkers for immunotherapy in bladder cancer: a moving target. *J Immunother Cancer* 5:94
47. Atkins MB, Clark JI, Quinn DI (2017) Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Ann Oncol* 28:1484–1494
48. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM (2015) Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 27:450–461
49. Ngiow SF, Scheidt B, Akiba H et al (2011) Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN-gamma-mediated antitumor immunity and suppresses established tumors. *Cancer Res* 71:3540–3551
50. Jing W, Gershan JA, Weber J et al (2015) Combined immune checkpoint protein blockade and low dose whole body irradiation as immunotherapy for myeloma. *J Immunother Cancer* 3:2
51. Powles T, Albiges L, Staehler M et al (2018) Updated European Association of Urology guidelines recommendations for the treatment of first-line metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol*. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.016>

Hier steht eine Anzeige.

