ASH 2015 Highlights

Immuntherapie und Signalweg-Inhibitoren

Die Beiträge auf dem diesjährigen ASH Kongress 2015 waren ein Spiegelbild der derzeitigen rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der Tumortherapie: Auf der einen Seite erlauben Immuntherapien nun auch bei hämatologischen Erkrankungen eine gezielte Aktivierung des Immunsystems mit zum Teil beeindruckenden Krankheitsverläufen, auf der anderen Seite ermöglicht ein besseres Verständnis der molekularen Veränderungen in den Tumorzellen eine verfeinerte und gezieltere Entwicklung sogenannter Inhibitoren.

Prof. Dr. med. Christoph Renner
Zürich

Gerade die **CLL-Behandlung** profitiert enorm von der Entwicklung neuer Inhibitoren, die gezielt aktivierte Signalwege (zumeist Kinasen) blockieren und damit bisher nicht erreichte Remissionsraten auch bei zytogenetisch ungünstiger Konstellation ermöglichen. So ist der Einsatz des BTK-Inhibitors Ibrutinib im Vergleich zu Chlormabucil in der Erstlinientherapie älterer CLL-Patienten überlegen und wird damit in absehbarer Zeit die Zulassung in den USA für diese Indikation erhalten (Tedeschi et al., abstract 495). BCL-2 Inhibitoren wie Venetoclax besitzen bei BTK-Inhibitor resistenten CLL-Patienten eine hohe Ansprechrate (> 50%) und stehen damit in späteren Therapielinien zur Verfügung (Jones et al., abstract 715). Diese Entwicklung zeigt, dass klassische Chemotherapien an Bedeutung verlieren.

Ergänzt wird diese Entwicklung durch ein besseres Verständnis der Tumorimmunologie: Auch bei hämatologischen Erkrankungen unterdrücken Tumorzellen die körpereigene Immunantwort. Diese kann durch den Einsatz sog. *Checkpoint-blockade*-Inhibitoren wieder hergestellt werden. Klassisches Beispiel ist dabei das **Hodgkin-Lymphom**, da Hodgkin-Reed-Sternberg Zellen konstitutiv PD-L1/L2 exprimieren und damit tumorinfiltrierende T-Zellen (über Bindung am PD1 Antigen) blockieren. Durch den Einsatz PD1 blockierender Antikörper wird nun diese Immunsuppression wieder aufgehoben und Ansprechraten von bis zu 87% mit einer Ansprechdauer von über 18 Monaten bei stark vorbehandelten Patienten erzielt. Die Verträglichkeit ist exzellent und aufgrund der langen Therapiedauer befürchtete Autoimmunerkrankungen (z. B. Pneumonitis) treten selten auf (ca. 5%).

Eine weitere Form der Immuntherapie beruht auf dem Prinzip des Rezeptortransfers in (vornehmlich) autologe T-Zellen (sog. CAR T-Zellen). Damit erhalten eigene T-Zellen eine neue Spezifität und können z.B. gegen das CD19-Antigen gerichtet, effizient B-Zell-Lymphome eliminieren (Schuster et al., abstract 183). Diese neue Technologie erzielt bei Patienten mit fortgeschrittenem DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) bzw. FL (follicular lymphoma) nach einmaliger Applikation eine Ansprechrate von knapp 50%. Alle DLBCL-Patienten mit kompletter Remission (ca. 40%) sind auch 12 Monate nach Therapie noch krankheitsfrei.

Zugegebenermassen gibt es auch neue Entwicklungen auf dem Gebiet der klassischen Chemotherapien. Es ist aber wohl nicht vermessen zu behaupten, dass die aufgelisteten Beispiele aus der Immuntherapie und gezielten Signalblockade die Zukunft der hämatologischen Tumortherapie aufzeigen.

Prof. Dr. med. Christoph Renner, Zürich

Quelle: 57th ASH Annual Meeting, 4.–8.12.2015, Orlando, USA

Highlights vom ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2016

Neue Daten zum Nierenzellkarzinom

CheckMate 025: Nivolumab vs Everolimus

In einem Update der Phase-III-CheckMate 025-Studie bei 821 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, das nach antiangiogener Therapie weiter fortschreitet, ergab die vorgeplante Untergruppenanalyse, dass der in der Gesamtpopulation beobachtete Vorteil bei Überlebensrate und Ansprechen auf Nivolumab bei einer Vielzahl von Patientenuntergruppen auftritt. Vor allem übertrifft Nivolumab Everolimus im Hinblick auf das Überleben in der Subgruppe von Patienten, die eine vorherige antiangiogene Therapie erhalten hatten. Das mediane Gesamtüberleben (OS) in dieser Untergruppe erreichte 23.6 Monate mit Nivolumab gegenüber 19.9 Monaten mit Everolimus (HR 0.79, 95% CI [0.63–0.99]). Die Resultate unterstützen die Verwendung von Nivolumab als Second-Line-Therapie nach Versagen einer antiangiogenen Therapie (Motzer RJ et al. J Clin Oncol 2016;34:suppl 2S;abstract 498).

METEOR-Studie: Cabozantinib vs. Everolimus

Aktualisierte Ergebnisse der randomisierten Phase-III-METEOR-Studie mit 658 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, das nach antiangiogener Therapie fortschritt, zeigten, dass Cabozantinib die Standardtherapie Everolimus in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) in zahlreichen vordefinierten Subgruppen übertroffen hat. Und dies unabhängig von der Risikolage, der Krankheitslast, der Lokalisation von Metastasen und

der Vorbehandlung. METEOR erreichte den primären Endpunkt verbessertes PFS. Die Subgruppenanalyse der Endpunkte PFS und ORR zeigte einen Vorteil von Cabozantinib über Everolimus (Escudier BJ et al. J Clin Oncol 2016;34:suppl 2S;abstract 499).

Die Rolle der zytoreduktiven Nephrektomie beim Nierenzellkarzinom mit venösem Tumorthrombus

Retrospektive Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom, die einen Tumorthrombus oberhalb der Membran beherbergen besser durch eine systemische Therapie behandelt sind als die Risiken der zytoreduktiven Nephrektomie auf sich zu nehmen. Im Gegensatz dazu erreichen Patienten mit einem Thrombus in der inferioren Vena cava unterhalb der Lebervenen nach zytoreduktiver Nephrektomie vermutlich vergleichbare Überlebensergebnisse wie Patienten ohne Tumorthrombus (Abel EJ et al. J Clin Oncol 2016;34:suppl 2S;abstract 496).

Ein Abbruch der VEGF-gerichteten Therapie infolge Toxizität beeinflusst die Outcomes der Second-Line-Therapie

Eine Analyse der Daten von fast 1 100 Patienten mit metastatischem Nierenzellkarzinom aus der Datenbank des «International mRCC Database Consortium» ergab, dass die Therapieergebnisse der 19% Patienten, die die First-Line antiangiogene Therapie aufgrund von Toxizität abbrachen, in der Second-Line-Therapie besser waren als die der 77%, die die First-Line-Therapie wegen Krankheitsprogression abbrachen. Nicht nur die Rate des klinischen Nutzens war in der Second-Line in der ersten Gruppe besser (68% vs. 57%; adjustierte Odds Ratio 1.58, 95% CI [1.07–2.35]; p = 0.023), sondern auch das OS (17.4 vs. 11.2 Monate, bereinigt HR 0.69, 95% CI [0.56–0.84]; p = 0.0002). Diese Ergebnisse legen nahe, dass es wichtig ist, in künftigen Second-Line-Studien die Patienten entsprechend der Ursache für den Abbruch der First-Line antiangiogenen Therapie zu stratifizieren (Velasco G et al. J Clin Oncol 2016;34:suppl 2S;abstract 503).

Genomische Unterschiede und Überleben bei Afro-Amerikanern in der Ära der zielgerichteten Therapie

Eine provokante Studie ergab, dass die Biologie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms helfen kann zu erklären, warum afroamerikanische Patienten mit metastasierter Erkrankung, auch in der heutigen Zeit der zielgerichteten Therapie, durchwegs schlechtere mediane Ergebnisse zeigen als kaukasische Patienten (6.5 vs. 9.2 Monate, bereinigt HR 1.08, 95% CI [1.01–1.14]). TCGA Data Mining deckte bei afroamerikanischen Patienten eine geringere Häufigkeit von VHL-Mutationen (17% vs. 50%; p = 0.036) auf, seltenere Hochregulation von VEGF-assoziierten und Hypoxie-induzierbaren Faktor-assoziierten Signalwegen und seltenere Anreicherung des Klarzell B molekularen Subtyps (79 % vs. 45%; p <0.01). Hingegen wird bei kaukasischen Patienten ein schlechteres Ansprechen auf VEGF-gerichtete Therapien vermutet (Rose TL et al. J Clin Oncol 2016; 34:suppl 2S;abstract 504).

Immunmodulation durch HDAC Inhibition: Entinostat und hochdosiertes IL-2

Immunsuppressive Faktoren wie regulatorische T-Zellen (T_{regs}) und myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) schränken die Wirksamkeit von Immuntherapien ein. Histondeacetylase (HDAC)-Inhibitoren weisen immunmodulatorische Effekte auf. Der Klasse-I HDAC-Inhibitor Entinostat hat in einem Nierenzellkarzinom-Modell in Kombination mit hochdosiertem Interleukin-2 (IL-2) eine synergistische Antitumoraktivität durch Herunterregulierung der Foxp3-Expression und der Funktion von T_{regs} gezeigt. Deshalb wurde eine Phase-I/II-Studie mit Entinostat und hochdosiertem IL-2 bei Patienten mit metastatischem klarzelligem Nierenzellkarzinom unternommen. Primäres Ziel war die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Kombinationsstrategie. Im Phase-I-Teil wurden zwei Dosierungen von Entinostat (3 und 5 mg p.o. alle 14 Tage) und eine Fixdosis von IL-2 (600 000 Einheiten/kg alle 8 Stunden) verabreicht. In Phase-II war 5 mg/kg die empfohlene Dosis. Die Resultate dieser Phase-I/II-Studie deuten daraufhin, dass Entinostat den therapeutischen Effekt von IL-2 durch Modulation der immunsuppressiven Zellen erhöhen kann (Pili R et al. J Clin Oncol 2016;34:suppl 2S;abstract 500).

Everolimus und Sunitinib als First-Line- und Second-Line-Behandlungen bei Patienten mit metastatischem papillärem Nierenzellkarzinom

Das papilläre Nierenzellkarzinom macht 15% aller Nierenzellkarzinome aus. Zwei prospektive französische Phase-II-Studien zeigten Wirksamkeit sowohl von Sunitinib als auch von Everolimus in der First-Line-Behandlung der metastatischen Krankheit (RAPTOR (NCT00688753) and SUPAP (NCT00541008)). Die meisten Patienten erhielten das alternative Medikament bei Progression. In einer retrospektiven Studie der GETUG (Groupe Français des Tumeurs Uro-Génitales) wurden die klinischen Daten von Patienten mit dokumentiertem papillärem Nierenzellkarzinom, die in der First-Line oder weiteren Linien mit Sunitinib oder Everolimus behandelt wurden, aufdatiert. 196 Patienten (166 Männer, 30 Frauen) mit histologischen Subtypen I (28 Pat.), II (122 Pat.) oder unklassifiziert (46 Pat.) mit metastatischem papillärem Nierenzellkarzinom wurden in der First-Line mit Sunitinib (Gruppe 1) oder Everolimus (Gruppe 2) behandelt. Der mediane Follow-up betrug 59.5 Monate. Es ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf Patientencharakteristika, klinischen Nutzen in der First-Line (CR+PR+SD) (71% vs. 72%; p=0.95) oder PFS (5.7 vs. 4.6 Monate; p=0.152). Gründe für einen Studienabbruch waren Tumorprogression (74% vs. 70%) oder Toxizität (26% vs. 30%). 134 Patienten erhielten das alternative Medikament in der Second-Line, d.h. Everolimus (Gruppe 1), Sunitinib (Gruppe 2).mit ähnlichem klinischem Nutzen (64% vs. 58%; p=0.69) und medianem PFS (3.5 vs. 3.0 Monate; p=0.98). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (16.4 Monate vs. 17.6 Monate; p=0.58). Bei dieser grossen retrospectiven Serie von Patienten mit metastatischem papillärem Nierenzellkarzinom wurden für Sunitinib und Everolimus gute Compliance und ähnlich gute Wirksamkeit bezüglich PFS und Gesamtüberleben in der First- Line und Second-Line konstatiert (Linassier C et al. J Clin Oncol 2016;34;suppl 2S;abstract 505).

Prof. Dr. Dr. hc. Walter F. Riesen

Quelle: 2016 Genitourinary Cancers Symposium, 7.-9.1.2016; San Francisco, USA