

Sonderausgabe: Krebsimmuntherapie

Was signalisiert dem
Immunsystem das
Auftreten von Krebs?

Janusgesicht der
Tumorimmunologie

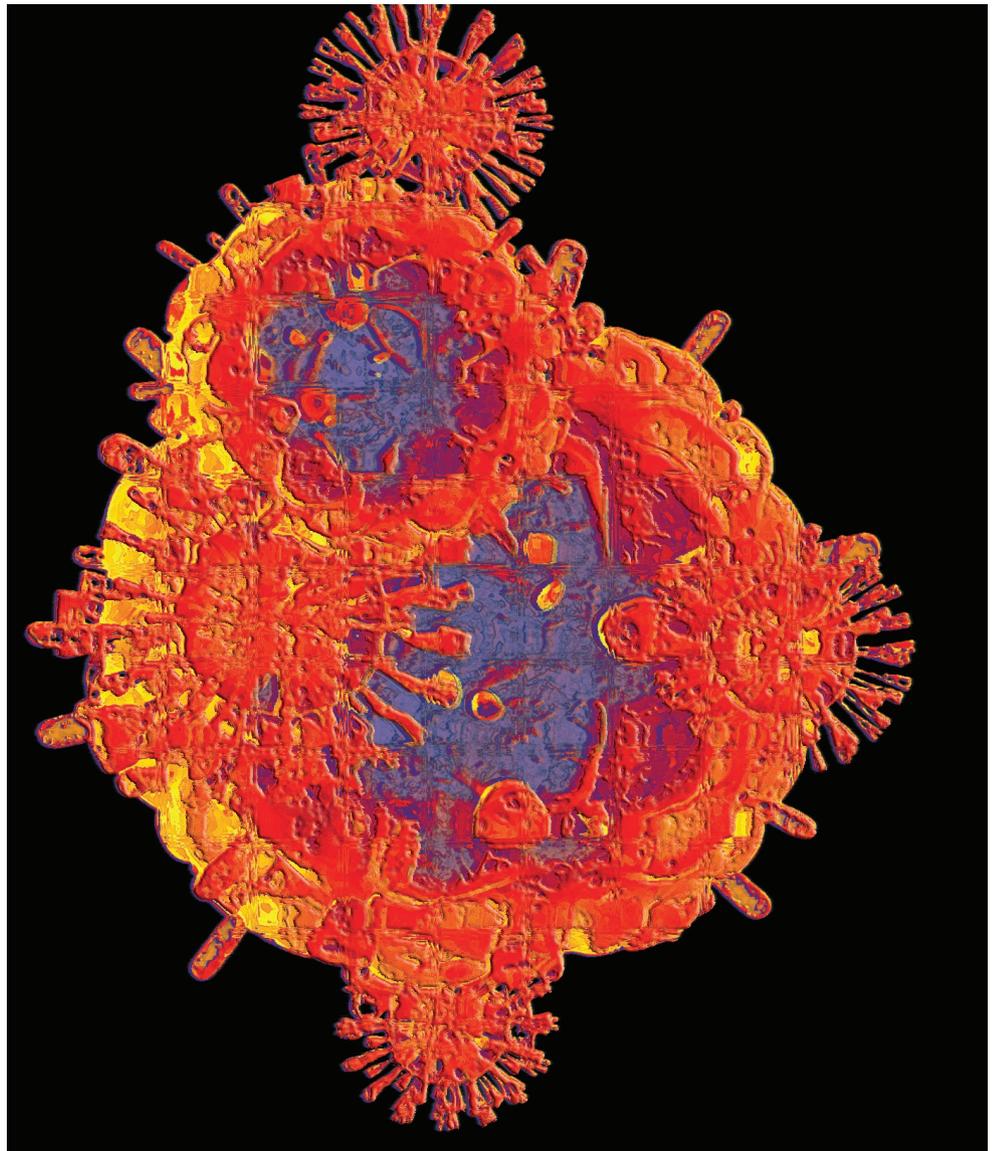
Grundlagen der Therapie
mit Immuncheckpoint-
Inhibitoren

Urothelkarzinom
Zulassungsrelevante Studien
mit Immuncheckpoint-
Antikörpern

Immuncheckpoint-Blockade
versus Chemotherapie

Nierenzellkarzinom
Behandlung mit Immun-
checkpoint-Antikörpern

Real-World Daten
bei Blasen- und
Nierenzellkarzinom



Anzeige

- 5 Editorial
- 6-7 Ursprünge der Krebsimmuntherapie
- 8-11 Was signalisiert dem Immunsystem das Auftreten von Krebs?
- 12-15 Janusgesicht der Tumorimmunologie: Immunüberwachung – Immunediting
 - Tumor-Immunüberwachung mündet in Tumor-Eliminierung
 - Immunediting: Selektionsdruck auf die Immunogenität der Tumorzellen
 - Eliminierungsphase / Gleichgewichtsphase / Escapephase
 - Bewertung des Immunediting-Konzepts
- 16-22 Immunkontextur der Tumormikroumgebung
- 23-28 Die 7 Stufen des Krebsimmunitätszyklus
 - 29 cGAS-STING-Signalweg: Sensor für zytosolische DNA
- 30-35 Grundlagen der Therapie mit Immuncheckpoint-Antikörpern
 - Mechanismen des Anti-PD-1/PD-L1- vermittelten Tumorsprechens
 - Kombinationstherapien
 - In der urologischen Onkologie zugelassene Immuncheckpoint-Antikörper
- Fortgeschrittenes/metastasiertes Urothelkarzinom*
- 36-45 Zulassungsrelevante Studien mit Immuncheckpoint-Antikörpern
 - Erstlinienbehandlung mit Immuncheckpoint-Blockade versus Chemotherapie
 - Immuntherapien bei vorbehandelten UC-Patienten
 - Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom
- Metastasiertes Nierenzellkarzinom*
- 46-55 Einstieg in die Behandlung mit Immuncheckpoint-Antikörpern
 - Prognostische und prädiktive Biomarker für das klarzellige Nierenzellkarzinom
 - Immuncheckpoint-Inhibitoren in EAU-Therapieleitlinien
- 56-59 Immunonkologie – Real-World-Daten bei Blasen- und Nierenzellkarzinom
- 59 Impressum

Abkürzungen

I-IFN

Typ-I-Interferon

ADCC

Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity),

APC

Antigenpräsentierende Zelle,

BCG

Bacillus Calmette Guérin,

CDC

Komplement-abhängige Zytolyse (complement-dependent cytolysis),

CPS

Kombinierter Positiv-Score (combined positive score)

CR

Komplettremission (complete remission),

CTL

Zytotoxischer Lymphozyt,

CTLA-4

Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4,

DC

Dendritische Zelle,

DAMP

Danger associated molecular pattern,

DoR

Dauer des Ansprechens (duration of response),

ECOG-PS

Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status,

Fc γ R

Fc-gamma-Rezeptor

HLA

Humanes Leukozytenantigen,

IHC

Immunhistochemie, immunhistochemisch,

IMCD

International Metastatic RCC Database Consortium,

MDSC

Myeloide Suppressorzelle (myeloid-derived suppressor cell),

MHC

Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex),

MSKCC

Memorial Sloan Kettering Cancer Center,

mUC

metastasiertes Urothelkarzinom,

NK-Zelle

Natürliche Killerzelle,

NZK

Nierenzellkarzinom,

ORR

Objektive Ansprechrate (objective response rate),

OS

Gesamtüberleben (overall survival),

PD

Progression, (progressive disease),

PD-1

Programmiertes Zelltod-Protein 1, (programmed cell death 1),

PD-L1

Programmierter Zelltod-Ligand 1 (programmed death-ligand 1),

PFS

Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)

PRR

Pattern recognition receptor,

PR

Partielle Remission, (partial remission),

STING

Stimulator von Interferongen,

TAM

Tumorasoziiertes Makrophage,

TCGA

The Cancer Genome Atlas,

TCR

T-Zellrezeptor,

T_{FH}-Zellen

Follikuläre T-Helferzellen,

TH1/2-Zelle

Typ-1/2-T-Helferzelle,

TIL

Tumordinfiltrierender Lymphozyt,

TLS

Tertiäre lymphoide Strukturen,

TMB

Tumor-Mutationslast (tumor mutational burden),

TME

Tumormikroumgebung (tumor microenvironment),

TRAE

Behandlungsbezogene Nebenwirkung (treatment-related adverse event),

T_{reg}

Regulatorische T-Zelle,

TGF- β

Transformierender Wachstumsfaktor- β ,

VEGF

Vaskulärer, endothelialer Wachstumsfaktor.

Weckruf an das Immunsystem

Bei beflissener Recherche der Fachliteratur stößt man selten auf einen Überschwang an euphorischen Superlativen, wie ihn die Kommentierungen zu den innovativen Krebsimmuntherapien mit Immuncheckpoint-Blockade vielfach begleitet. Gewiss, wir waren in den letzten Jahren Zeugen einer aufregenden Therapieära mit einer nie dagewesenen Verschiebung der Grenzen des klinischen Therapieansprechens. Dank eines nach und nach profunderen Verständnisses der Arbeitsweise des Immunsystems wurde eine therapeutische Revolution in Gang gesetzt. Gut ein Jahrhundert seitdem Paul Ehrlich bereits auf der richtigen Fährte war, stieg erst im Jahr 2010 weißer Rauch auf. Die Mobilisierung des Immunsystems mit einem Checkpoint-Inhibitor bei Melanom-Patienten hatte die endgültige Bestätigung erbracht, dass das Immunsystem Tumore als fremd erkennen und bekämpfen kann.

Zuvor war nach sich schier endlos hinziehenden Spekulationen und kontrovers geführten Debatten erst in den späten 1980er Jahren der wichtige Nachweis erbracht worden, dass das Immunsystem durch Mutation entstandene tumorspezifische Neoantigene als immunogen erkennen kann. Damit hatten wenig überzeugende hypothetische Konstrukte der Immunüberwachungshypothese ausgedient. Bald darauf traten mit den CD8-T-Lymphozyten die Protagonisten der antitumoralen Immunantwort ins Rampenlicht. Dieser mächtige Arm der adaptiven Immunantwort wird durch Kontrollpunkte vor überbordender Kraft und daraus resultierenden Kollateralschäden im Zaum gehalten. Die Entdeckung der Checkpoints, tiefere Einblicke in die T-Zellbiologie und die prompte

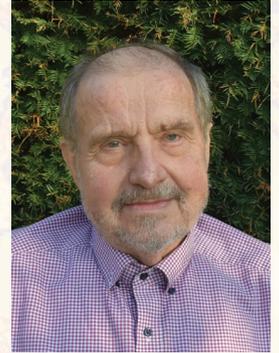
Überführung in die klinische Studienlandschaft durch die 2018er Nobelpreis-Laureaten James P. Allison und Tasuku Honjo wurde der Gordische Knoten zerschlagen und das Immunsystem in eine zentrale Stellung der etablierten Onkologie gerückt.

Die aktuell bestaunte Revolution in der Onko-Immuntherapie kann indes nur ein Anfang sein. Die bisherigen Erfolge – so beeindruckend sie auch sein mögen – sind eben noch auf eine Subpopulation Krebspatienten beschränkt. Insofern stellen sich mit den Krebsimmuntherapien und ihrer höchst asymmetrisch verteilten Relation von hohem Benefit und Abträglichkeit neue Herausforderungen. Für Patienten mit gleich lautender Krebsdiagnose, die oft sehr unterschiedlich auf ein und dieselbe Therapie ansprechen, ist personalisierte Medizin das angestrebte Ziel in Klinik und Wissenschaft. Allerdings mangelt es allen verfügbaren prädiktiven Biomarkern bei Immuncheckpoint-Therapien an Exaktheit. Zur Stratifizierung der Patientenpopulation und zur Erhöhung der Ansprechrate müssen die beteiligten Mechanismen weiterhin auf den Prüfstand.

Jüngste Fortschritte bei der Hochdurchsatzsequenzierung, der Massenzytometrie, der Mikrofluidik, der Bioinformatik und bemerkenswerterweise die Einbeziehung des Mikrobioms tragen dazu bei, das Erkennen immunogener Tumorantigene durch T-Zellen besser zu verstehen. Prädiktive und prognostische molekulare Biomarker für die neuen Immuntherapien bleiben eine komplexe und mühevolle Herausforderung.

Sehen wir erwartungsvoll einer spannenden Entwicklung entgegen. Bleiben Sie gesund,

Ihr

Prof. Dr. Dr. Joachim Schindler,
Mülheim/Ruhr.

Ursprünge der Krebsimmuntherapie

Einzelberichte von Patienten, deren Tumore nach einer febrilen oder infektiösen Episode auf rätselhafte Weise verschwanden, konnten bei nicht im Übernatürlichen angesiedelter Betrachtungsweise bereits frühzeitig zu der Erkenntnis führen, dass der Körper über eigene Abwehrmechanismen zur Krebsbekämpfung verfügt. Heute zählen Phänomene wie die spontane Regression unbehandelter, maligner Tumore zu den, von der Immunologie her erklärbareren extrem seltenen „Geschenken des Himmels“. Andererseits führten gesicherte Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen der Suppression und der Überaktivität des Immunsystems und erhöhtem Krebsrisiko bzw. Autoimmunerkrankungen erst in überschaubarer Vergangenheit auch zur Akzeptanz der Tumorimmunüberwachung. Aber erst als das vor Überaktivität bewahrende Sicherheitssystem des Immunsystems ergründet war, lag der Weg frei für die neuen genial anmutenden Krebsimmuntherapien.

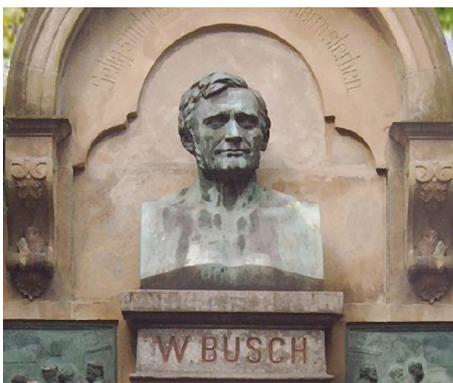
Die Recherche nach den Wurzeln der Krebsimmuntherapie führte tief-schürfende Quellenforscher zurück nach Ägypten ins Alte Reich. Aus dem Papyrus Ebers geht hervor, dass die Behandlung von Schwellungen (Tumoren) in einem Wickel und nachfolgender Inzision bestand, was zu einer Infektion des Tumors und dessen daraus resultierender Regression führen würde [1]. Die Empfehlung wird Imhotep zugeschrieben, der um 2700 v. Chr. ein hoher Würdenträger unter König Djoser war. Danach sollen um 1700 und 1800 AD, krude Formen einer Krebsimmuntherapie weithin bekannt und praktiziert worden sein ([2] zitiert in [3])

Vorstadien modernerer Immuntherapien: Bereits im Jahr 1813 berichtete der französische Arzt Arsène-Hypolyte Vautier über seine Beobachtung, dass Tumore bei Patienten schrumpften, wenn sie zugleich an Gasbrand litten. Heute wissen wir, dass es sich dabei um eine Infektion mit *Clostridium perfringens* handelte. Im Jahr 1868 veröffentlichte der Bonner Chirurg Carl David Wilhelm Busch (1826–1881) seine erstmals bewusst an einem Krebspati-

enten vorgenommene Exposition mit Erysipel verursachenden Keimen. Er registrierte die Schrumpfung des Tumors als bemerkenswertes Ergebnis dieser ersten dokumentierten Immuntherapie [4]. Als weiterer Pionier einer Art bakterieller Immunzell-Aktivierungstherapie setzte der Chirurg Friedrich Fehleisen (1854–1924) den seinerzeit *Streptococcus erysipelatos* genannten Erreger des Erysipels zur Therapie von bösartigen Geschwülsten ein [5].

Gezielte Suche nach bakteriellen Verbündeten: Nach Ansicht etlicher Autoren wurde das Konzept einer Immuntherapie prinzipiell im Jahr 1891 durch Beobachtungen von William B. Coley begründet. Der Knochenchirurg hatte einem Patienten Streptokokken in ein nicht operables Sarkom injiziert und registrierte einen längerfristig anhaltenden Rückgang des Tumors [6]. Nachfolgend erzielte er mit einer Mischung abgetöteter Bakterien, den so genannten „Coley's Toxins“, eher durchmischte Erfolge [7]. Einen Immunmechanismus vermutend, experimentierten neben Coley verschiedene andere Forscher mit lebenden Bakterien, Toxinen, Vakzinen und allerlei anderen Wirkstoffen, um das Immunsystem dazu zu bringen, Krebszellen anzugreifen. Entsprechend dem nur vagen Verständnis eines zugrundeliegenden Immunmechanismus resultierte denn auch nur eine unbedeutende Anzahl positiver Ergebnisse.

BCG-Instillation der Blase: Bakterien respektive abgeschwächte Tuberkulose-Erreger erlebten fürderhin in Form der Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Instillation als Immunstimulatoren des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms eine anhaltende Neubelebung. Ein genauer Mechanismus dieser seit langem praktizierten Immuntherapie hat sich bis heute nicht exakt klären lassen. Der Antitumoreffekt erfordert ein kompetentes Immunsystem des Patienten.



Grabmal von Carl David Wilhelm Busch auf dem Alten Friedhof in Bonn

Immunologische Überwachungsfunktion: Als Streitmacht im Kampf gegen Krebs wurde das Immunsystem in der sich späterhin als goldrichtig erweisenden Form zuerst von Paul Ehrlich (1909) ins Spiel gebracht [8]. Der Grundgedanke hierfür basierte auf der Erkenntnis, dass Menschen ohne einen Schutz des Organismus vor neoplastischen Krankheiten, kaum jemals ein fortgeschrittenes Alter frei von Krebs erreichen könnten. Ehrlich postulierte die Hypothese, dass Moleküle im Körper („das Immunsystem“) Tumore erkennen und eliminieren können. Praktisch war damit erstmals eine Art immunologische Überwachungsfunktion postuliert.

Etwa 50 Jahre später formulierten Burnet und Thomas unabhängig voneinander die Hypothese der Tumormunüberwachung zur Abwehr von Krebserkrankungen [9,10]. Danach erkennen und eliminieren Lymphozyten fortwährend neu entstehende transformierte Zellen. Zunächst stieß diese Theorie in der Fachwelt weithin auf ungläubige Kritik, zumal sie als Effekt die Tumorfreiheit propagierte, die sich ihr nicht, oder bei Virus-induzierten Tumoren nur schwerlich zuordnen lässt. Dennoch erfährt die Immunüberwachung auch im Rahmen eines erweiterten Konzepts – dem Immunediting – in jüngerer Zeit eine akzeptierte Renaissance [11].

In der Mitte des 20. Jahrhunderts wurde dann tierexperimentell nachgewiesen, dass das Immunsystem maligne Zellen erkennen und eliminieren kann. Wurde Mäusen ein Tumor chirurgisch entfernt, waren sie bei erneuter Inokulation von Zellen desselben Tumors immun [12]. Gleichfalls geschützt waren Mäuse, denen zuvor abgetötete Tumorzellen inokuliert worden waren.

Nachfolgend wurde zudem festgestellt, dass die Tiere nach der Resektion Karzinogen-induzierter Tumore auch gegen eine zweite „Konfrontation“ mit denselben Tumorzellen immun waren. Das bekräftigte den Standpunkt der Existenz von Antitumor-Immunität [13].

Zytokin-Immuntherapie: Spontane Tumorrogressionen in Verbindung mit Immunprozessen waren Anregung für die Testung unspezifischer Immuntherapien. Von einer Reihe in Visier genommener Zytokine erreichten schließlich nur Interferon alfa-2b und Interleukin-2 sowohl bei hämatologischen Erkrankungen als auch bei soliden Tumoren wie dem Nierenzellkarzinom die klinische Zulassung.

Aufgrund der teilweise beträchtlichen Nebenwirkungen und der niedrigen Ansprechraten trat bis zum Ende der 1990er-Jahre ein Skeptizismus über die breite Anwendbarkeit der Immuntherapie in der Onkologie ein. Die onkologische For-

schung verlagerte sich auf die Entwicklung von zielgerichteten Therapien.

Immunsystem in den Kampf gegen Krebs eingespannt: Als Titanenschritt in der Entwicklung von Tumormuntherapien folgte dann die Entdeckung der Immuncheckpoint-Moleküle, die Entschlüsselung ihrer dämpfenden Funktion, das Erkennen ihres Potenzials, durch Lösen der Bremse den Drang der Immunzellen zu entfesseln, Tumorzellen zu vernichten und die Umsetzung für die klinische Anwendung.

Die aktuelle immunonkologische Entwicklung rückte 2018 durch die Verleihung des Nobelpreises für Physiologie oder Medizin an James P. Allison und Tasuku Honjo ins Gesichtsfeld der breiten Öffentlichkeit. Ersterer Laureat begann in den 1990er Jahren das Molekül CTLA-4 zu untersuchen, das T-Zellen daran hindert, antitumoral aktiv zu werden. In seinem Arbeitskreis wurde dann ein Antikörper entwickelt, mit dem die Immunbremse gelöst wird.

Synchron dazu charakterisierte Tasuku Honjo das PD1-Molekül und erkannte dessen Rolle bei einem die T-Zell-Immunantwort dämpfenden Mechanismus. Im Jahr 2002 wurde dann die Scientific Community über das Aha-Erlebnis informiert [14]: Die Expression von PD-L1 dient immunogenen Tumoren als ein potenter Mechanismus, um über den PD1-Signalweg dem Immunansprechen des Wirtsorganismus zu entgehen. Daher könne die Blockade dieser Wechselwirkung als vielversprechende Strategie für eine spezifische Tumormuntherapie genutzt werden. Heute haben Immuntherapien mit Anti-CTLA4 und/oder Anti-PD1-Antikörpern das Feld der Krebsbehandlung revolutioniert. ◀

[1] Ebbel B. 1937. The papyrus ebers: The greatest Egyptian medical documents. London: Oxford University Press.

[2] Hopton Cann SA, van Netten JP, van Netten C, Glover DW, 2002. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. Med Hypotheses 58:115-119.

[3] Jessy T, 2011. Immunity over inability: The spontaneous regression of cancer. J Nat Sci Biol Med 2:43-49.

[4] Busch W, 1868. Aus der Sitzung der medizinischen Section vom 13 November 1867. Berlin Klin Wochenschr 5:137.

[5] Fehleisen F, 1882. Ueber die Züchtung der Erysipelkokken auf künstlichem Nährboden und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Dtsch Med Wochenschr 8:553-554.

[6] Coley WB, 1891. II. Contribution to the knowledge of sarcoma. Ann Surg 14:199-220.

[7] Coley WB, 1898. The treatment of inoperable sarcoma with the mixed toxins of erysipelas and *bacillus prodigiosus* immediate and final results in one hundred and forty cases. JAMA XXXI:456-465.

[8] Ehrlich P. 1909. Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. Ned Tijdschr Geneesk 5: 273-290.

[9] Burnet FM, 1957. Cancer – A biological approach. 1. The process of control. Br Med J 1(5022): 779-786.

[10] Thomas L. 1959. Discussion in: Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States. Lawrence HS (ed.), Hoeber-Harper, New York pp 529-532.

[11] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. 2002. Cancer: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol 3:991-998.

[12] Gross L, 1943. Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line. Cancer Res 3:326-333.

[13] Foley EJ, 1953. Antigenic properties of methylcholanthrene-induced tumors in mice of the strain of origin. Cancer Res 13:835-837.

[14] 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. PNAS 99:12293-12297.

Was signalisiert dem Immunsystem das Auftreten von Krebs?

Der Immunabwehr war von jeher die Rolle der Erkennung und Bekämpfung von Pathogenen nicht aber von Tumorzellen zuerkannt worden. Andererseits zeigten bis ins 19. Jahrhundert zurückgehende therapeutische und hypothetische Ansätze, dass das Immunsystem gegenüber malignen Prozessen nicht indifferent ist. Aber offensichtlich haben Tumore ein nahezu unerschöpfliches Repertoire an Möglichkeiten, sich vor dem Immunsystem zu verstecken oder dessen Abwehrkraft zu schwächen. Denn auch wenn sich die von Paul Ehrlich angedachte Hypothese der Tumorummunüberwachung nach der Entwicklung der Immunsurveillance-Theorie zu Ende der 1950er Jahre allmählich vermehrt Anhänger fand, blieb die Natur der vermuteten Antigene, die eine namhafte Antitumor-Immunantwort auslösen sollten, noch über lange Dekaden im Dunkeln. Erst die erstaunliche klinische Aktivität der Immuncheckpoint-Inhibitoren gegen mannigfaltige Krebsarten hat letztendlich den zweifelsfreien Beweis geliefert, dass das Immunsystem vorhandene Tumore erkennen und zerstören kann [1].

Krebszellen überleben aufgrund immunologischer Toleranz. Dazu verhelfen ihnen Autoantigene auf der Zelloberfläche, die sie gegenüber dem Immunsystem als körpereigen ausweisen.

Das Immunsystem muss die schwierige Aufgabe bewältigen, die fremden von den körpereigenen Zellen zu unterscheiden. Fremde Zellen sollen angegriffen und vernichtet werden, während die körpereigenen Zellen nicht gefährdet werden dürfen. Der Hauptzelltyp, der in diesen Prozess involviert ist, ist die T-Zelle.

Tumorasoziierte Selbstantigene: Damit das Immunsystem in der Lage ist, Tumore zu erkennen und als fremd einzustufen, müssen sich Tumorzellen von den äquivalenten normalen Zellen hinreichend markant unterscheiden. Hierfür eignen sich die tumorasoziierten Antigene nur bedingt. Sie sind im Grunde überexprimierte Selbstantigene mit nicht vollständiger Toleranz durch T-Zellen. Aber sie haben oft nur geringe Tendenz, eine Immunantwort zu induzieren. Zudem werden hoch affine T-Zellen, die solche Moleküle als Antigene erkennen könnten, zur Vermeidung von Autoimmunität bereits im Thymus durch die Mechanismen der zentralen Toleranz ausgemerzt.

Entdeckung tumorspezifischer Nicht-Selbstantigene: Heute erscheint es fast schon selbstverständlich, dass das Immunsystem die außergewöhnliche Fähigkeit besitzt, vom MHC präsentierte Nicht-Selbstantigene zu erkennen und dadurch zu einer gezielten Immunantwort aktiviert wird. Allerdings führten erst verschlungene jahrzehntelange Forschungsanstrengungen zu dieser Erkenntnis [2].

Dass Antitumor-T-Zellen anomale Peptide erkennen können, die sich von Tumor-spezifischen Mutationen ableiten, wurde 1988 als erstes im Maus-

Tumormodell nachgewiesen [3]. Ein Jahr danach war dann erstmals eine spezifische T-Zell-Antwort gegen ein humanes tumorassoziertes Antigen an der Reihe: Aus Lymphknoten von Patienten mit Pankreaskrebs isolierte zytotoxische T-Zellen (CTL) erkannten hoch glykosyliertes epitheliales Mucin [4]. Die Suche nach weiteren humanen Tumorantigenen, die von autologen zytotoxischen Lymphozyten registriert werden, nahm Fahrt auf. In verschiedenen Tumorarten – darunter auch dem Nierenzellkarzinom – wurden zahlreiche spezifische humane Tumorantigene identifiziert, die von somatischen Mutationen herrühren [5].

Im Gegensatz zu Selbstantigenen können Nicht-Selbstantigene durch Degradation mutierter Eigenproteine entstehen, die in praktisch allen Tumoren vorhanden sind und in normalen Geweben/Organen fehlen [6]. Solche tumorspezifischen Antigene (Neoantigene) können aus einer Vielfalt nicht-synonymer Varianten im Tumorgenom herrühren. Das schließt Einzelnukleotid-Varianten, Insertionen und Deletionen, Genfusionen [7], Frameshift-Mutationen wie auch Strukturvarianten ein [8]. Neoantigene waren als zuvor von Zellen nicht gebildete Antigene noch nicht mit dem Immunsystem in Kontakt gekommen.

Immunogenität/Antigenität: Für eine effektive Immunüberwachung und für Tumorummuntherapien sind mutierte Proteine auf Tumorzellen zwar essenziell. Darüber hinaus müssen sie für Immunzellen als solche erkennbar sein. Diese als Immunogenität/Antigenität bezeichnete Größe ist ein inhärentes Merkmal von Tumorzellen. In der englischsprachigen Literatur wird oft zwischen Immunogenität und Antigenität unterschieden: In der

TH1-Immunität ist danach Immunogenität die Fähigkeit, die Immunabwehr (CD8-T-Zellen) zu aktivieren, während Antigenität sich auf die Fähigkeit der spezifischen zytotoxischen T-Zellen bezieht, ihr Antigen auf Tumorzellen zu erkennen.

Nur ein kleiner Teil der Mutationen eines Tumors trägt zu dessen Immunogenität bei. Von allen möglichen Peptiden, die bei der Antigenprozessierung aus einem Protein entstehen können, haben nur wenige die geeignete Länge und Affinität zum MHC-I-Molekül, um einen stabilen Komplex zu bilden, der zur Präsentation an CD8⁺ T-Zellen zur Zelloberfläche gebracht werden kann. Inwieweit sich Neoantigen-Kandidaten als immunogen erweisen, kann im Einzelnen ohne Methoden der Bioinformatik kaum vorausgesagt werden [9].

Die Aminosäuresequenz der Antigene unterscheidet sich mehr oder weniger deutlich von der des originären Proteins. Daher hängt die Immunogenität des Neoantigens vom Grad der Ähnlichkeit der beiden Aminosäuresequenzen ab (Abb. 1). Mit zunehmender Unähnlichkeit und wachsender Ausbildung hochaffiner Kontakte mit dem T-Zellrezeptor wächst die Immunogenität an [10].

Die Schärfe des Unterscheidungsvermögens zwischen Nicht-Selbst und Selbst durch T-Zellen bzw. deren T-Zellrezeptor (TCR) hat entscheidenden Einfluss auf die antigenspezifische T-Zell-vermittelte Immunantwort [11]. Diese Eigenschaft ist durch die Tumorzelle selbst festgelegt und wird darüber hinaus durch die Tumormikroumgebung beeinflusst. Bestimmend für die Tumorummunogenität sind die Fähigkeit eines prozessierten Immunogens mit Effektorzellen zu interagieren und die Fähigkeit solche Antigenität zu präsentieren.

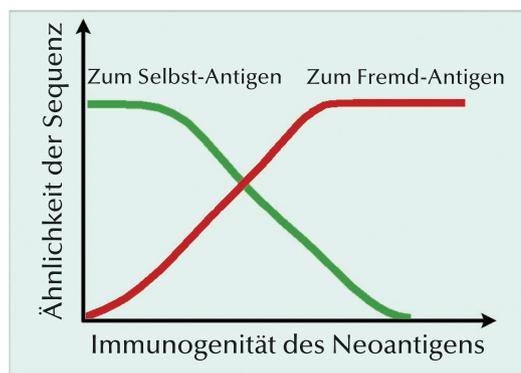


Abb. 1: Neoantigen-Immunogenität wird von dem Grad der Ähnlichkeit zwischen der Aminosäuresequenz des Neoantigens und der Aminosäuresequenzen von sowohl Selbstantigenen (grüne Linie) als auch Fremdanitigenen (rote Linie) eingestellt. [10].

Neben der Immunogenität kommt auch der effektiven Antigenpräsentation eine wichtige Rolle für das Ansprechen eines Tumors auf Immuncheckpoint-Blockade zu. Letztere spiegelt sich in der Genexpressionssignatur für die Antigenprozessierung und die Antigenpräsentation wider [11].

Zusammensetzung der Tumorlast: Bei soliden Tumoren gehen in die Berechnung der Tumormutationslast (TMB) weitaus überwiegend Einzelnukleotid-Varianten (SNVs) ein. Dagegen machen Insertionen oder Deletionen (Indels) nur etwa 4% aus [12]. Diese können durch Frameshifts ein neues offenes Leseraster schaffen und große Mengen hoch immunogener Neoantigen-Peptide produzieren. Verglichen mit SNVs können Indels daher eine dreifach größere Menge an hoch bindungsaffinen Neoantigenen und neunfach mehr mutantenspezifische Bindungsstellen erzeugen [12].

Die Anzahl Neoantigene in einem Tumorgenom kann mittels Sequenzierung der nächsten Generation bestimmt werden. Um diejenigen Neoantigene identifiziert zu können, die wahrscheinlich an der Generierung einer Immunantwort beteiligt sind, wurden spezielle Algorithmen entwickelt [13]. Andererseits bleiben die die Neoantigen-Immunogenität bestimmenden Faktoren noch weitgehend unerforscht. Gleichwohl ist das TCR-Repertoire evolutionär auf das Aufspüren von Pathogenen ausgerichtet. Daher ist anzunehmen, dass Neoantigene mit Homologien zu Pathogenen eher immunogen sind als Neoantigene ohne solche Homologien [10].

Mutationslast und Therapieansprechen:

Die Häufigkeit somatischer Mutationen mit Nukleotid-Substitutionen und kleinen Insertionen/Deletionen (Indels) ist zwischen und innerhalb verschiedener Krebsarten höchst variabel. Bei den meisten menschlichen Krebsarten liegt die mediane Mutationslast zwischen ca. 4 bis 10 somatischen Mutationen pro Megabase (Mb) der kodierenden DNA. In dieser Bandbreite werden häufig ausreichende Mengen an Neoantigenen gebildet, die von T-Zellen erkannt werden können [14]. Darüber ist nur das Melanom angesiedelt. Im Gegensatz gibt es sehr niedrig mutierte Tumorarten wie Pankreas- und Prostatakrebs, die kaum auf Immuncheckpoint-Blockade ansprechen.

Obwohl Nierenzellkarzinome eine moderate Gesamtmutationslast haben, ist der Anteil an Frameshift-Indels relativ hoch. Diese bilden möglicherweise neue offene Reading-Frames und könnten daher eine reiche Quelle an Neoantigenen darstellen. Bei PD1-Blockade waren weder die Ge-

Neoantigene, die durch Degradierung mutierter Proteine entstehen, können hoch immunogen sein und sind dann zu einer starken T-Zell-vermittelten Immunantwort fähig.

Immunogenität ist eine dem Tumor innewohnende Eigenschaft. Sie ermöglicht es T-Zellen, eine wachstumshemmende Immunantwort zu induzieren.

samtanzahl der nicht-synonymen Mutationen, der Neoantigene, der Frameshift-Indels noch der somatischen Kopienzahlvariationen mit klinischem Ansprechen oder verbesserten Überlebensparametern assoziiert.

Beim NZK ist die Mutationslast mit median 1,1 Mutationen pro Mb relativ niedrig [15, 16]. Unter den NZK-Subtypen, haben chromophobe Tumore die geringste TMB (<1 Mutation pro Mb). Klarzellige NZK und papilläre NZK liegen in einem vergleichbaren TMB-Bereich. Aber auch beim NZK finden sich Tumore mit einer hohen TMB [16].

Antigenerkennung durch den T-Zellrezeptor

Für das Erkennen von Tumorzellen und das Generieren einer Immunantwort sind die Effektor-T-Zellen bzw. deren TCRs entscheidend. Eines der Hauptmerkmale von T-Zellen ist ihre durch den TCR festgelegte Antigen-Spezifität. Hierdurch wird ein spezifisches Antigen von der T-Zelle zwar mit hoher Sensitivität erkannt, doch die Bindung von Antigenen an den TCR erfolgt eher nach einer Art Gießkannenprinzip.

Hoch diversifiziertes TCR-Repertoire: Ein effektives Immunsystem verfügt über ein hoch diversifiziertes Repertoire an T-Zellen bzw. T-Zell-Rezeptoren. Der Umfang naiver T-Zell-Populationen liegt im Bereich von hunderten Millionen. Er kann über mehrere Größenordnungen variieren. Dennoch reicht die Diversität des T-Zell-Repertoires bei weitem nicht aus, um ein ganzes Universum an MHC-präsentierten Peptidantigenen abzudecken. Um die

Diskrepanz auszugleichen, gelten TCRs als kreuzreaktiv [17]. Eine Quantifizierung des hohen Grades an CD8⁺ T-Zell-Kreuzreaktivität ergab, dass der TCR eines T-Zell-Klons ungefähr eine Million Peptidpitope mit individueller Primärsequenz erkennen kann. Dies bedeutet, dass die T-Zell-Immunität inhärent ein extrem hohes Niveau an Rezeptordegeneration aufweist [18].

Wie unterscheiden TCR zwischen Fremd- und Selbst-Peptiden? Die Entscheidung über selbst oder fremd, die von der T-Zelle getroffen werden muss, findet beim Erstkontakt der naiven T-Zelle mit dem Antigen statt. Der Ort hierfür ist normalerweise das Lymphknotengewebe

Es war lange Zeit nicht klar, wie ein TCR bei den auf der Oberfläche von APCs präsentierten Antigenen zwischen Fremd- und Selbst-Peptiden zu unterscheiden vermag. Dieser molekulare Mechanismus wurde aktuell entschlüsselt [19]. Die Experimentatoren fanden, dass ein TCR zwischen sich nahestehenden Peptiden unterscheidet, indem einzelne TCR-pMHC-Komplexe mit unterschiedlichen Konformationen gebildet werden. Dabei entsteht mit der potentesten pMHC die kürzeste Bindung (Abb. 2). Durch sie kann ein TCR die strukturellen Unterschiede zwischen Fremd- und Selbst-Peptiden über die Konformation der TCR-pMHC-Bindung wahrnehmen, um unterschiedliche TCR-Signalantworten zur Ligandendiskriminierung auszulösen und zu verstärken. Es ist ein dynamischer Prozess, über den TCR-Erkennungssignale ausgelöst, kontrolliert, übertragen und verstärkt werden [19].

Stimulierung der Abwehrmechanismen durch Bakterien: Das Zusammenleben des Menschen (Wirt) mit Darmbakterien als harmlosen Kommensalen führt zur mutualistischen Koevolution, in der beide Seiten wechselseitig von der Fitness des anderen profitieren. Zusammen bilden sie so etwas wie einen Superorganismus. Letzte Schätzungen kommen zu dem Ergebnis, dass ein Mensch mit ca. 30 Billionen Zellen von etwa 38 Billionen Bakterienzellen besiedelt ist [20]. Diese Bakterienfauna exprimiert diejenigen Fremdantigene, denen der Wirt am häufigsten ausgesetzt ist. Auch durch sie kommt es wie bei jeder Exposition mit Mikrobenantigenen zur Bildung antigenspezifischer Gedächtnis-T-Zellen. Damit erhöht sich auch die Anzahl der T-Zellen, die mit Antigenen kreuzreagieren können, denen sie zuvor nicht begegnet waren. Wenn es sich dabei um Tumorneoantigene handelt, nimmt die Darmflora letztlich Einfluss auf die Antitumor-T-Zell-Antwort. Inso-

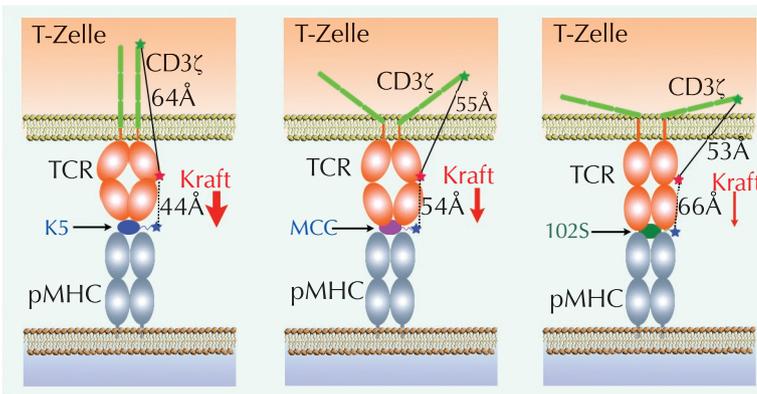


Abb. 2: Modellvorschlag für die Unterscheidung von TCR-Liganden. Die Konformation der TCR-pMHC-Bindung beeinflusst den TCR-CD3ζ-Abstand (64 Å → 53 Å) um die Exposition der ITAMs für die anschließende Phosphorylierung der K5-, MCC- bzw. 102S-pMHCs zu regulieren. ITAM = Immune-receptor-Tyrosine-based-Activation-Motiv [19].

fern wird vermutet, dass die durch T-Gedächtniszellen vorhandene präexistente Immunität gegenüber Mikroben den Tumor im einzelnen Patienten als ein Immunediting-Faktor durch Beeinflussung der Neoantigen-spezifischen T-Zell-Antworten ausformt [10].

Darmmikrobiom und Effektivität von Krebsimmuntherapien: Anhand gnotobiotischer Tiermodelle konnte nachgewiesen werden, dass das Mikrobiom die physiologischen Reaktionen des Wirts – darunter auch die Entwicklung und die Regulation der Immunantworten – auf vielfältige Weise beeinflusst [21]. Das bestätigen auch die Ergebnisse epidemiologischer Studien, denen zu entnehmen ist, dass das Darmmikrobiom die Effektivität von Krebsimmuntherapien mitbestimmt [22]. Konsequenterweise sollte das Mikrobiom neben verschiedenen anderen Parametern als bedeutsamer Bestandteil einer personalisierten Krebstherapie betrachtet werden. Die bei Patienten von den Umweltbedingungen in einem Ökosystem und der Konfrontation mit Mikroorganismen abhängige Darmflora, beeinflusst offenbar das Ansprechen auf eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Patienten mit fortgeschrittenem NZK, die mit einem Anti-PD-L1-Antikörper als Mono- oder Kombinationstherapie behandelt wurden, erfuhren ein

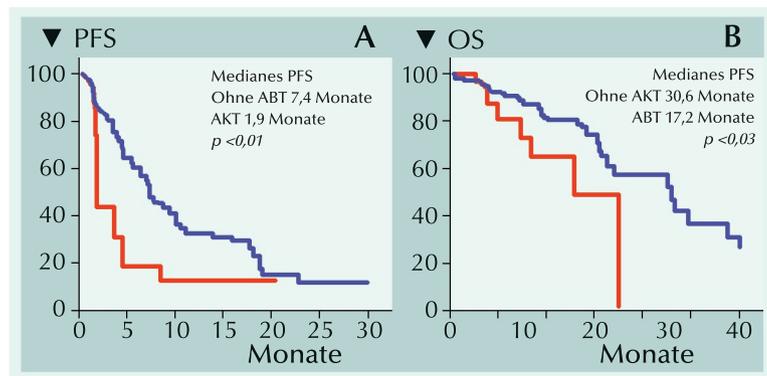


Abb. 3: Progressionsfreies Überleben (PFS) (A) und Gesamtüberleben (OS) (B) bei mit Immuncheckpoint-Inhibition (ICI) behandelten NZK-Patienten stratifiziert nach Antibiotikatherapie (ABT) innerhalb 30 Tage vor dem ICI-Beginn stratifiziert [23].

signifikant ungünstigeres Ergebnis, wenn sie innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Krebstherapie Antibiotika erhalten hatten (Abb. 3). Neben den gegenüber den nicht mit Antibiotika behandelten Patienten verkürzten Überlebensparametern lag auch eine erhöhte Rate an primärem progressivem Tumorwachstum vor. Darin bestätigt sich, dass eine Dysbiose für Patienten, die mit Immuncheckpoint-Blockade behandelt werden, deletäre Konsequenzen haben kann. Eine intakte Darmflora erweist sich für die Mobilisierung des Immunsystems als unentbehrlich [23].

[1] Yarchoan M, Johnson BA 3rd, Lutz ER, et al. 2017. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nat Rev Cancer* 17:209-222.

[2] Jiang T, Shi T, Zhang H, et al. 2019. Tumor neoantigens: from basic research to clinical applications. *J Hematol Oncol* 12:93.

[3] De Plaen E, Lurquin C, Van Pel A, et al. 1988. Immunogenic (tum-) variants of mouse tumor P815: cloning of the gene of tum-antigen P91A and identification of the tum-mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:2274-2278.

[4] Barnd DL, Lan MS, Metzgar RS, Finn OJ, 1989. Specific, major histocompatibility complex-unrestricted recognition of tumor-associated mucins by human cytotoxic T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:7159-7163.

[5] Brändle D, Brasseur F, Weynants P, et al. 1996. A mutated HLA-A2 molecule recognized by autologous cytotoxic T lymphocytes on a human renal cell carcinoma. *J Exp Med* 183:2501-2508.

[6] Garcia-Garjito A, Fajardo CA, Gros A, 2019. Determinants for Neoantigen Identification. *Front Immunol* 10:1392.

[7] Yang W, Lee K, Srivastava RM, et al. 2019. Immunogenic neoantigens derived from gene fusions stimulate T cell responses. *Nat Med* 25:767-775.

[8] Schumacher TN, Schepers W, Kvistborg P, 2019. Cancer neoantigens. *37:173-200*.

[9] Capietto A-H, Jhunjhunwala S, Delamarre L, 2017. Characterizing neoantigens for personalized cancer immunotherapy. *Cur Opin Immunol* 46:58-65.

[10] Leng Q, Tarbe M, Long Q, Feng Wang F, 2019. Pre-existing heterologous T-cell immunity and neoantigen immunogenicity. *Cancer Immunol Res* 7:1591-604.

[11] Wang S, He Z, Wang X, et al. 2019. Antigen presentation and tumor immunogenicity in cancer immunotherapy response prediction. *eLife* 8:e49020.

[12] Turajlic S, Litchfield K, Xu H, et al. 2017. Insertion-and-

deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis. *Lancet Oncol* 18:1009-1021.

[13] Gubin MM, Artyomov MN, Mardis ER, Schreiber RD, 2015. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J Clin Invest* 125:3413-3421.

[14] Schumacher TN, Schreiber RD, 2015. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 348:69-74.

[15] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. 2013. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500:415-421.

[16] Yakirevich E, Patel NR, 2020. Tumor mutational burden and immune signatures interplay in renal cell carcinoma. *Ann Transl Med* 8:269.

[17] Birnbaum ME, Mendoza JL, Sethi DK, et al. 2014. Deconstructing the peptide-MHC specificity of T cell recognition. *Cell* 157:1073-1087.

[18] Wooldridge L, Ekeruche-Makinde J, van den Berg HA, et al. 2012. A single autoimmune T cell receptor recognizes more than a million different peptides. *J Biol Chem* 287:1168-1177.

[19] Sasmal DK, Feng W, Roy S, et al. 2020. TCR-pMHC bond conformation controls TCR ligand discrimination. *Cell Mol Immunol* 17:203-217.

[20] Sender R, Fuchs S, Milo R, 2016. Revised estimates of the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 14:e1002533.

[21] Fessler J, Matson V, Gajewski TF, 2019. Exploring the emerging role of the microbiome in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 7:108.

[22] Kroemer G, Zitvogel L, 2018. The breakthrough of the microbiota. *Nat Rev Immunol* 18:87-88.

[23] Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. 2018. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 29:1437-1444.

Janusgesicht der Tumorimmunologie

Immunüberwachung – Immunediting

Das Konzept der Tumorimmunüberwachung ist es, Zellen mit einem Danger-Signal auf ihrer Oberfläche aufzuspüren und zu eliminieren. Durch diese Aktion wird ein vermeintlich ständiges Neuauftreten somatischer Mutationen und die Entwicklung von Neoplasien vom Immunsystem kontrolliert und in Schranken gehalten. Durch den Überwachungsprozess lassen sich immer wieder neu auftretende Neoplasien ausrotten. Andererseits wird durch die Ausmerzungen von Tumorzellen ein Selektionsdruck ausgeübt. Der führt dazu, dass ein als Tumor-Immunediting bezeichneter Prozess einen in genetischer Hinsicht formenden Einfluss ausübt, und dadurch das Überleben von Tumorklonen mit immunevasiven Eigenschaften begünstigt ist.

Die Tumor-Immunüberwachung beschreibt die Fähigkeit des Immunsystems, transformierte Zellen früh im Prozess der Tumorgenese zu erkennen und zu eliminieren.

Nach dieser Definition stellen klinisch manifest gewordene Krebserkrankungen für gewöhnlich ein Versagen der Tumorimmunüberwachung des Patienten dar [1].

Ende der 1950er Jahre wurde die Immunüberwachungstheorie von Lewis Thomas eingeführt [2]. Sie wurde in der Folgezeit durch den australischen Mediziner Sir MacFarlane Burnet ausgearbeitet [3,4,]. Immunosurveillance besagt, dass Tumorzell-Antigene eine immunologische Reaktion gegen Tumore induzieren, die zu deren Vernichtung führt. MacFarlane Burnet formulierte die Kernaussage der Immunüberwachungstheorie mit folgenden Worten: „It is by no means inconceivable that small accumulation of tumor cells may develop and because of their possession of new antigenic potentialities provoke an effective immunological reaction with regression of the tumor and no clinical hint of its existence.“ (zitiert in [5]). Wie zu erwarten, stieß die Theorie auf eine breite Phalanx von Zweiflern. Deren Hauptargumente für die Ablehnung waren die Prämisse von den zu der Zeit noch völlig aus der Luft gegriffenen neuen Antigenpotenzialen und das schwer verdauliche Postulat, ohne klinischen Hinweis auf die Existenz eines Tumors auf dessen Regression zu schließen zu wollen. Das alles änderte sich erst mit dem experimentellen Nachweis von Tumorantigenen.

Tumor-Immunüberwachung mündet in Tumor-Eliminierung

Im Fokus der Tumorüberwachung stehen permanent im Körper patrouillierende Effektorzellen des Immunsystems, die im Frühstadium begriffene Krebsentstehungsprozesse aufspüren und in statu nascendi ausrotten. In dieser Funktion sind verschiedene Elemente der angeborenen Immunität noch vor der Ausbildung einer adaptiven Immunant-

wort zur Stelle. Von ihnen spielen die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) beim Erkennen und Vernichten aberranter Zellen eine wichtige Rolle. Als indirekter Beweis für die Aktivität von NK-Zellen im Rahmen der Tumorimmunüberwachung wird angeführt, dass die Krebsinzidenz bei Personen mit einem hohen Grad an NK-Zytotoxizität reduziert ist. Dagegen wurden bei Patienten mit erblichen und erworbenen Defekten der NK-Zytotoxizität eine verstärkte Tumorprogression wie auch eine erhöhte Krebsinzidenz beschrieben [6].

Seit in den 1970er Jahren die T-Zellen entdeckt worden sind, wird ihnen die bestimmende Rolle der Effektorzellen bei der Tumorimmunüberwachung zugeschrieben [7].

Natürliche Killerzellen bewirken ihre Antitumorfunktion in erster Linie direkt durch gezielte Tötung der Tumorzellen via Exozytose zytotoxischer Granula und indirekt durch die Sekretion des Antitumorzytokins Interferon-gamma (IFN- γ). Ferner lieferten Untersuchungen an NK-Zell-defizienten Mausmodellen den Nachweis, dass NK-Zellen am Immunediting teilhaben. Es ließ sich zeigen, dass die Tumorimmunogenität bei einer Exposition mit NK-Zellen schwindet, um den Tumorklonen das Überleben und die Progression in einer immunkompetent Umgebung zu ermöglichen [8].

Immunediting: Selektionsdruck auf die Immunogenität der Tumorzellen

In der klinischen Onkologie werden Tumore therapiert, die sich trotz Immunüberwachung entwickeln konnten und zum lebensbedrohenden Problem geworden sind. Sie sind Ausdruck der dualen Funktionsweise des Immunsystems. Dessen tumor-

formenden Effekte sind als Immuntoleranz, Immunsuppression und erhöhte Pathogenität bei fortgeschrittenen Tumoren häufig zu beobachten.

Wenn es dem Immunsystem nicht gelingt, eine Neoplasieentwicklung radikal zu stoppen, kommt der Selektionsdruck des Immunsystems ins Spiel. Dadurch kann die immunologische Eliminierung des sich entwickelnden Karzinoms zugleich auch die Tumorprogression fördern. Letzteres wird entweder durch die Verschonung von Tumorzellen bewirkt, die geeigneter sind, in einem immunkompetenten Wirt zu überleben oder durch Schaffung von Bedingungen in der Tumormikroumgebung, die das Auswachsen des Tumors begünstigen [9, 10].

Auch das Immunediting-Konzept geht davon aus, dass sich transformierte Zellen durch Tumorantigene von nicht transformierten Zellen unterscheiden. Dabei können sich Zellklone mit vermehrt stark und vermehrt schwach immunogener Antigenbelastung abwechseln. Letztere Zellklone machen sich für das Immunsystem praktisch unsichtbar.

Die formende Einflussnahme des Immunsystems auf Krebsentwicklung und -progression kann sich als irreversibles immunresistentes Tumormerkmal ausprägen oder einem immunresistenten Tumorphänotyp als reversibler epigenetischer Mechanismus zugrunde liegen. Derartige sekundäre Immunaktivität – gleich welcher Art – ist Bestandteil der Krebspathogenese und als solche für das Verständnis der Immunevasionsstrategien von Tumoren bedeutsam [11].

Grundlage für die Revision und Erweiterung des Immunüberwachungskonzepts war die Erkenntnis, dass das Immunsystem nicht nur die Entwicklung von Neoplasmen im Zaum hält, sondern auch die Tumorimmunogenität beeinflusst [12]. Dabei kann der unter Immunediting vonstattengehende Krebsentstehungsprozess in drei Phasen gegliedert werden, die als die drei „E“ des Immunediting „benannt wurden: Eliminierung, Equilibrium und Escape (Abb.) [10, 13, 14]. Das bedeutet aber nicht, dass malignen Tumoren der sukzessive Weg durch diese drei Phasen strikt vorgegeben ist. Quereinstiege und insbesondere therapiebedingte Rückstufungen sind zu berücksichtigen. Bei vollständiger Eradikation des Tumors endet jeder Immunediting-Prozess.

Eliminierungsphase

Die Eliminierung stellt das definitive Ergebnis jeder Tumorimmunüberwachung dar. Daher kann die Definition einer Eliminierungsphase als ein Abschnitt des Immunediting-Prozesses nur bedeuten,

dass damit ein frühes, schwer zu fassendes Stadium der Karzinogenese hervorgehoben werden soll, in dem die Wahrscheinlichkeit der Eliminierung überproportional hoch ist. Bei der Eliminierung kommen angeborene und erworbene Immunreaktionen zur Anwendung. Ist ein mehrstufiger Einsatz der besonders schlagkräftigen T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen erfolgreich, d. h. lassen sich sämtliche transformierten Zellen in statu nascendi ausmerzen, bleibt die Krankheit auf die höchstwahrscheinlich unentdeckt abgelaufene Eliminierungsphase beschränkt, findet gar kein Immunediting statt.

Auch wenn anerkannt ist, dass das adaptive Immunsystem eine bedeutende Rolle bei der Eliminierung bestehender Tumore übernimmt, entzieht sich dessen Rolle weitgehend der Überprüfung. Die Beseitigung von Krebszellen während des initialen Geschehens der Tumorgenese hinterlässt keine Spuren. Andererseits kann davon ausgegangen werden, dass die Eradikation früher Tumorstadien nicht wahllos erfolgt. Es werden sicher eher Tumorzellen ausgerottet, auf denen stark immunogene Antigene präsentiert werden. Eine derartige frühe Ausdünnung spezifischer hochimmunogener Neoantigene beim Immunediting ließ sich anhand von Vergleichsdateien der Genome von Nierenzellkarzinom-Patienten und der Genome einer eher kreisfreien Population nachvollziehen [15].

Gleichgewichtsphase

In der Gleichgewichtsphase (Equilibrium) halten sich Tumorwachstum und Eliminierung die Waage. Daraus wird ersichtlich, dass sich einige Tumorzellvarianten der Entdeckung und Ausrottung durch die Immunüberwachung entziehen konnten und weiterhin dieser weiterhin trotzen. Fortwährende gegenseitige Beeinflussung zwischen Immunsystem und dem sich entwickelnden Tumor führen zur Ausbildung eines dynamischen Gleichgewichtszustands. Seine Aufrechterhaltung hängt von der Ausgewogenheit der Effektor- und regulatorischen T-Zell-Kompartimente ab. Allerdings können regulatorische T-Zellen effektiver als Effektor-T-Zellen Tumore infiltrieren und sich darin ansammeln [16].

Über einen meist längeren Zeitraum herrscht Ausgewogenheit zwischen dem Wachstum dieser Tumorvarianten und fortdauernder Eliminierung maligner Zellen durch das Immunsystem. Diese vom Immunsystem weiterhin gezügelte maligne Entartung verursacht normalerweise keine erkennbaren klinischen Symptome, so dass die Krankheit

Unter Tumor-Immunüberwachung wird die Fähigkeit des Immunsystems verstanden, zu einem frühen Zeitpunkt im tumorigenen Prozess, transformierte Zellen zu erkennen und zu eliminieren. Daraus lässt sich auch ableiten, dass klinisch auffälliger Krebs normalerweise auf das Versagen der Tumor-Immunüberwachung des Wirts zurückzuführen ist.

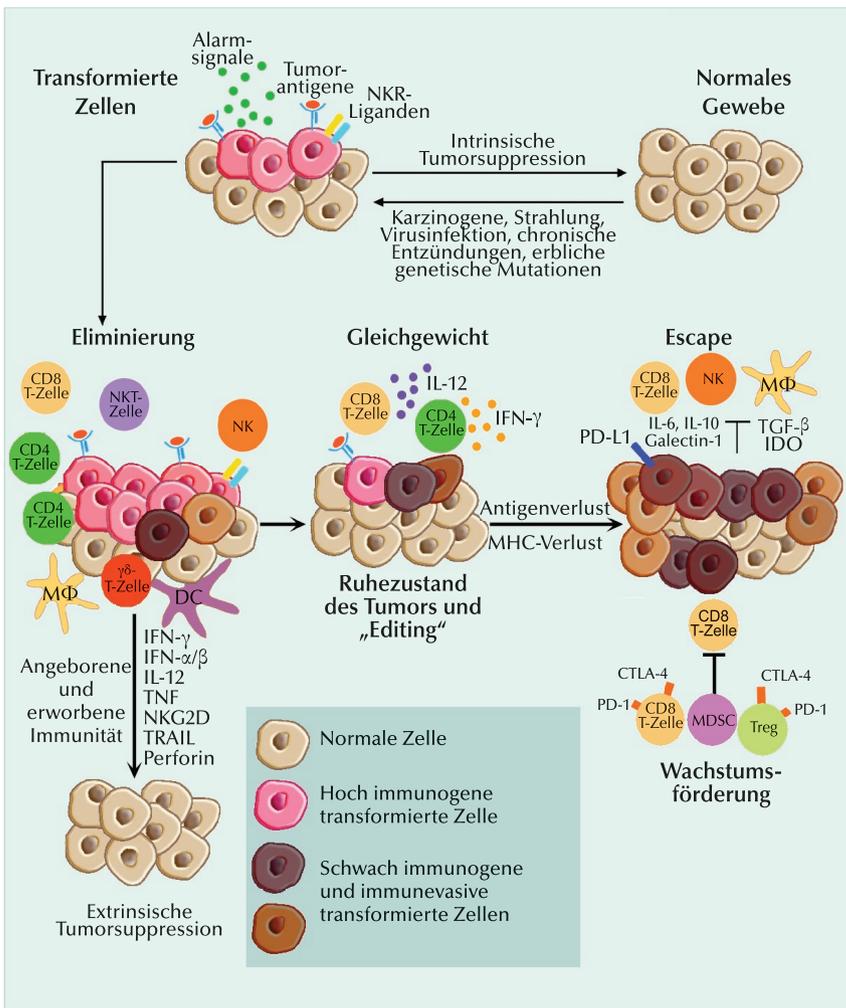


Abb. 1: Krebs-Immunediting: Sofern intrinsische Tumorsuppressor-Mechanismen (DNA-Reparatur, Seneszenz, Apoptose) keinen Erfolg haben und es zur zellulären Transformation gekommen ist, greifen extrinsische Tumorsuppressor-Mechanismen ein. Nach dem Krebs-Immunediting-Konzept führt der Weg zur klinisch manifesten Krebserkrankung durch drei Phasen:

Eliminierungsphase: Beim frühzeitigen Angriff auf transformierte Zellen wirken das angeborene und das erworbene Immunsystem zusammen.

Gleichgewichtsphase (Equilibrium): Vereinzelt Tumorzellen, die sich der Eliminierung entziehen konnten, werden in der Gleichgewichtsphase vom adaptiven Immunsystem daran gehindert auszuwachsen und unterliegen zugleich der „Formung“ ihrer Immunogenizität. Aus experimentellen Versuchen mit Mäusen ist bekannt, dass T-Lymphozyten und IFN-α als Effektoren an der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts mitwirken.

Escape-Phase: Ständiger Selektionsdruck durch das Immunsystem kann zur Entstehung von Varianten führen, die vom Immunsystem nicht mehr erkannt werden, die den Effektoren der Immunabwehr widerstehen oder ein immunsuppressives Milieu schaffen. Zu den beteiligten Mechanismen zählen insbesondere eine fehlende oder unzureichende Antigen-Präsentation, eine vermehrte Bildung immunsuppressiver Substanzen, eine verstärkte Expression von Suppressor-Zellen, eine fehlende Aktivierung der T-Zell-Rezeptoren und eine verringerte Bildung von Überlebensfaktoren für B- und T-Lymphozyten.

MΦ = Makrophage; DC = Dendritische Zelle; IDO = Indolamin-2,3-Dioxygenase; IL = Interleukin; TNF = Tumornekrosefaktor; IFN = Interferon; NK = Natürliche Killerzelle; NKG2D = Immunrezeptor (wirkt als aktivierender Rezeptor auf Natürlichen Killer-Zellen); PD-L1 = programmed death 1 ligand; MDSC = Myeloid-derived suppressor cells; CTLA-4 = cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; Treg = regulatorischer T-Lymphozyt (inhibiert andere T-Zellen zur Aufrechterhaltung immunologischer Toleranz) (adaptiert nach) [10, 14].

während der Gleichgewichtsphase, die sich bei einigen Krebsentitäten wie dem Prostatakarzinom durchaus bis zum Lebensende des Wirts (Person) hinziehen kann, in aller Regel unentdeckt bleibt. Das lässt sich anhand von Autopsieproben von jungen Männern ohne Krebserkrankung belegen. In knapp 40% der untersuchten Fälle wurde ein Carcinoma in situ vorgefunden [17]. Der Zustand eines okkulten Tumors, der vom Immunsystem kontrolliert und am Auswachsen gehindert wird, stellt eine spezielle Form funktioneller Tumor Dormancy dar. Die Aufrechterhaltung des Zustands immunvermittelter Tumor Dormancy steht in Verbindung mit dem relativen Gleichgewicht aus immunsuppressiven Zellen und antitumoröse Effektorfunktionen aufweisenden Immunzellen in der Tumormikroumgebung.

Das Equilibrium ist die Phase in der der eigentliche Editing-Prozess abläuft. Es ist das Ergebnis einer T-Zell-abhängigen Immunselektion, die zum Auswachsen immundominanter Abstoßungsantigene mit verminderter Immunogenität führt [18].

Escapephase

In der Escape-Phase haben sich gemäß einer Art Darwinscher Selektion nach und nach diejenigen Tumorzellklone durchgesetzt, die sich immunogenetisch bedeckt halten. Der Tumor verliert für das Immunsystem an Wahrnehmbarkeit. Darüber hinaus hat sich im Tumor und seiner Mikroumgebung oft auf vielfältige Weise Tolerogenität eingestellt. So gelingt es dem Immunsystem nicht, das Auswachsen des Tumors länger im Zaum zu halten. Fehlende Immunerkennung und ausbleibende Eliminierung führen zu ungehemmter Proliferation der Tumorzellen und damit zu klinisch evidentem Krankheitsgeschehen.

Das Escape-Phänomen integriert eine Vielzahl Mechanismen in drei hauptsächlichen Kategorien: (I) Ausbleibende Immunerkennung und verminderte Stimulierung von Immunzellen. Ursächlich hierfür sind schwache Tumorantigene, der Verlust von MHC-Klasse-I-Proteinen und ko-stimulierende Moleküle. (II) Aktivierung von Resistenzmechanismen gegenüber zytotoxischer Immunität und/oder erhöhte Expression der Pro-Überlebensgene. Tumorwachstum kann durch anhaltende pronokogene Effekte aktivierter Transkriptionsfaktoren wie STAT3 bzw. durch vermehrte Aktivität des Apoptose supprimierenden Bcl-2 bewirkt werden. (III) Entwicklung eines immunsuppressiven Tumormikromilieus. Hierzu zählen (a) die Produktion immunsuppressiver Zytokine wie des vaskulä-

ren endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), des transformierenden Wachstumsfaktors- β (TGF- β) und metabolische Faktoren wie Adenosin oder Prostaglandin E2 (PGE2); (b) die Induktion und/oder Rekrutierung Tregs und myeloider Suppressorzellen (MDSC); oder (c) Induktion adaptiver Immunresistenz durch Ligandierung inhibitorischer Rezeptoren (z. B. CTLA-4, PD-1 und andere), die das antitumoröse Immunansprechen auf Immuneffektorzellen supprimieren [19].

Bewertung des Immunediting-Konzepts

Als Ergebnis des Immunediting-Prozesses haben es klinisch evidente, progressiv wachsende Tumoren mit Erreichen der Escape-Phase geschafft, die extrinsischen Tumor-Suppressor-Mechanismen der natürlichen Immunität des Patienten zu überwinden. Dennoch wird das Krankheitsgeschehen vom Immunsystem erkannt, und es ist prinzipiell dazu in der Lage, den Kampf gegen den Krebs wieder aufzunehmen. Dabei erhöhen effektive Immuntherapien die Quantität und Qualität der Immuneffektorzellen und beseitigen durch den Krebs errichtete immunsuppressive Barrieren. Damit wird im Gegensatz zu konventionellen Wirkstoffen, die direkt auf Krebszellen oder krebsassoziierte Stromazellen zielen, versucht, Immuntoleranz zu überwinden, indem die Immunantwort gegen Krebszellen reaktiviert oder verstärkt wird. Diesbezüglich stellen gegenwärtig Behandlungsmethoden mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren das Nonplus-ultra der Krebsbehandlungsstrategien dar: Bremsklötze weg, und das Immunsystem wird's schon richten! Schön wär's, gäbe es nicht neben Bremsklötzen auch noch jede Menge Stolpersteine. Die Aufklärung solcher Immunevasionsmechanismen ist vorrangiges Forschungsziel beim Bestreben, die neuen Immuntherapieregime auf einen erweiterten Patientenkreis auszudehnen.

Unter Krebsimmuntherapien können abgeschlossene Immunediting-Phasen erneut auftreten. Es gibt Beispiele für das Wiederaufleben des Gleichgewichtszustands bei dem letztlich erneut die Entscheidung zwischen Eliminierung und Escape gefällt wird. Der Idealfall der Eliminierung kann auch direkt unter Überspringen eines Equilibriums eintreten. Solche Fälle treten auch ohne Ansprechen auf eine Therapie bei den sehr seltenen Spontanheilungen auf.

Mit dem Verständnis von Immunediting, der Einflussnahme des Immunsystems auf die Immu-

nogenität von Tumoren, eröffnet sich ein vertiefter Zugang zu den Mysterien der Beziehung zwischen der Immunabwehr und aus kontrolliertem Wachstum ausschließenden Zellen. Auch wenn sich vom Immunediting keine immunologischen Behandlungskonzepte direkt ableiten lassen, bildet es das konzeptionelle Rüstzeug, um dynamischen Krebsprozessen ihre Geheimnisse abringen zu können. ◀

- [1] Joseph M, Enting D, 2019. Immune responses in bladder cancer: role of immune cell populations, prognostic factors and therapeutic implications. *Front Oncol* 9: 1270.
- [2] Thomas L. 1959. Discussion in: *Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States*. Lawrence HS (ed.), Hoeber-Harper, New York pp529-532.
- [3] Burnet FM, 1957. Cancer – A biological approach. 1. The process of control. *Br Med J* 1:779-782.
- [4] Burnet FM 1970. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res* 13:1-27.
- [5] Ribatti D, 2017. The concept of immune surveillance against tumors: The first theories. *Oncotarget* 8:7175-7180.
- [6] Malmberg K-J, Carlsten M, Björklund A, et al. 2017. Natural killer cell-mediated immunosurveillance of human cancer. *Semin Immunol* 31:20-29.
- [7] Ichim CV, 2005. Revisiting immunosurveillance and immunostimulation: Implications for cancer immunotherapy. *J Translat Med* 3:8.
- [8] Gross E, Sunwoo JB, Bui JD, 2013. Cancer immunosurveillance and immunoeediting by natural killer cells. *Cancer J* 19:483-489.
- [9] Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ, 2014. New insights into cancer immunoeediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 27: 16-25.
- [10] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ, 2011. Cancer Immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 331:1565-1570.
- [11] Reiman JM, Kmieciak M, Manjili MH, Knutson KL, 2007. Tumor immunoeediting and immunosculpting pathways to cancer progression. *Semin Cancer Biol* 17:275-287.
- [12] Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. 2001. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 410:1107-1111.
- [13] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD, 2004. The three Es of cancer immunoeediting. *Annu Rev Immunol* 22:329-360.
- [14] Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ, 2011. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 29:235-271.
- [15] Yarmarkovich M, Farrel A, Sison III A, et al. 2020. Immunogenicity and immune silence in human cancer. *Front Immunol* 11:69.
- [16] Quezada SA, Peggs KS, Simpson TR, Allison JP, 2011. Shifting the equilibrium in cancer immunoeediting: from tumor tolerance to eradication. *Immunol Rev* 241:104-118.
- [17] Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. 1993. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 150(2 Pt 1): 379-85.
- [18] Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al. 2012. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoeediting. *Nature* 482:400-404.
- [19] Teng MWL, Galon J, Fridman W-H, Smyth MJ, 2015. From mice to humans: developments in cancer immunoeediting. *J Clin Invest* 125:3338-3346.

Immunkontextur der Tumormikroumgebung

Tumore wachsen innerhalb eines komplexen Netzwerks aus Epithelzellen, vaskulären und lymphatischen Gefäßen, Zytokinen und Chemokinen sowie infiltrierenden Immunzellen. Die enge Verflechtung von Tumor und Immunsystem zeigt sich eindrücklich darin, dass bei zahlreichen Tumoren ein Großteil ihrer Masse aus Stromal- und Leukozyten sowie weiteren Immunzellen besteht. Deren teilweise konträren Immunfunktionen haben neben antitumorigener Aktivität auch tolerogene Eigenschaften. Infiltrierende Immunzellen hemmen das Tumorstadium oder begünstigen die Invasivität und die Metastasierung. In dieser Tumormikroumgebung (TME) wird der Immunkontextur aus Zelltyp, Lokalisation, Dichte und funktioneller Orientierung insbesondere in Verbindung mit Immuncheckpoint-Blockade prädiktive Bedeutung beigemessen.

Bereits lange vor der Ära moderner Immuntherapien mit Immuncheckpoint-Antikörpern waren tumorinfiltrierende Zellen ein intensiv beachtetes Forschungsfeld. Konzentration und Art der Immunzellen in der Tumormikroumgebung (TME) wurden vielfach mit prognostischen und prädiktiven Aussagen verknüpft [1]. Als Untersuchungstechniken standen zunächst gewebebasierte immunhistochemische oder massenzytometrische Analysen im Vordergrund. Erst in jüngerer Zeit werden zur Bestimmung von Immunzellsubgruppen in der TME vermehrt auch Genexpressionsanalysen herangezogen.

Die TME ist ein komplexes Netzwerk von malignen Zellen, Fibroblasten, extrazellulärer Matrix, Blutgefäßen, aktiven Substanzen und infiltrierenden Immunzellen. Letztere umfassen zahlreiche Zelltypen wie CD8⁺ Effektor-T-Zellen, regulatorische T-Zellen (T_{regs}), natürliche Killer (NK)-Zellen, dendritische Zellen (DCs), myeloische Suppressorzellen (MDSCs), Mastzellen und tumorassoziierte Makrophagen (TAMs). Der Umfang einer TME erstreckt sich über den Tumordinvasionsrand hinaus auf einen Gürtel mit nicht-neoplastischen Zellen.

Chemotaktisch gesteuerte Immunzellinfiltration

Die Besiedlung der TME mit Immunzellen wird mittels Chemotaxis navigiert. Die beteiligten Chemokine sind Sekretionsprodukte der Tumorzellen, der

Stromazellen und auch der Immunzellen selbst. Im Zusammenspiel zwischen Chemokinen und ihren Chemokin-Rezeptoren lassen sich so „tumorspezifische“ Immunzell-Repertoires rekrutieren, die bei fortschreitender Krebserkrankung wohl am ehesten auf die spezifischen Überlebensbedürfnisse des Tumors abgestimmt sind. Denn unter der Tumorimmunüberwachung sind protumorigene Verhältnisse das Ergebnis eines Selektionsdrucks im Immunediting-Prozess.

Chemokine ködern Zellen mit pro- und antitumoraler Aktivität: Im Allgemeinen ist die Infiltration des Tumors mit antigenpräsentierenden DCs eine frühe vom Tumor ausgelöste Immunantwort des Wirtsorganismus [2]. Durch einen frühen Zeitpunkt wird umgangen, dass im Tumor bereits Zellklone dominieren, die eine Infiltration verhindern könnten.

Eine effektive Immunantwort erfordert das abgestimmte Zusammenwirken eines differenzierten dynamischen Netzwerks positiver und negativer Regulationsmechanismen. Inwieweit mit Immunzellinfiltraten eine Immunantwort mit der Abtötung von Tumorzellen zustande kommt, hängt von potenziell interferierenden Faktoren ab, von denen die Rekrutierung von tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) ganz weit vorne angesiedelt ist. Deren Vorkommen korreliert mit der Expression einer Reihe inflammatorischer Chemokine wie insbesondere CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9 und CXCL10, die diverse Effektor-T-Zellen anlocken [3]. In der TME bewirken CD8⁺ T-Zellen, IFN- γ -sezernieren-

de Typ1-T-Helferzellen (TH1) und NK-Zellen starke Antitumor-Effekte. Sie werden durch den Chemokin-Rezeptor 3 (CXCR3) und seine Liganden CXCL9 und CXCL10 herbeigelotst [4].

Bei Blasenkrebs-Patienten konnte unter klinischen Studienbedingungen eine deutliche Korrelation zwischen erhöhtem Spiegel des Chemokins CXCL10 und verbessertem Ansprechen auf eine Anti-PD-L1-Behandlung bestätigt werden [5]. Beim NZK bestanden signifikante Korrelationen zwischen der Expression von CXCL-Chemokinen und der Infiltration von B-Zellen, CD8⁺ T-Zellen, CD4⁺ T-Zellen, Makrophagen, Neutrophilen und DCs [6].

Immunkontextur der Tumormikroumgebung

Zumeist hat sich Krebs bei der Diagnosestellung der Überwachung und der Kontrolle durch das Immunsystem bereits weitgehend entzogen. Dennoch lassen sich in den meisten Fällen Anzeichen einer Antitumor-Immunantwort anhand einer charakteristischen Besiedlung der Tumormikroumgebung mit Immunzellen nachweisen [1]. Auch dann kommt der Streitmacht aus Immunzellen im Rahmen der Behandlungsmaßnahmen – nicht nur mit Immuntherapien – eine wichtige Rolle zu.

Das Immunzellrepertoire des TME umfasst zytotoxische T-Lymphozyten (CTLs), T-Helferzellen, Tregs, NK-Zellen, Makrophagen, DCs, Granulozyten, B-Zellen und MDSCs [7, 8]. Während eine Krebserkrankung fortschreitet, bleiben weder der Tumor noch dessen Immunzellinfiltrat statisch. Mit dem Tumorwachstum bilden sich Wechselwirkungen zwischen Tumor-, Immun- und Stromazellen aus [9]. Die TME stellt bei der Krebsentstehung, während der Tumorprogression und bei therapeutischen Interventionen ein höchst dynamisches Netzwerk dar [10]. Deren Analyse führt zu einer differenzierteren Anschauungsweise von Krebskrankheit. Darin sind in allen Krankheitsstadien komplexe und dynamische Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem mit einbezogen. Aus der Immunkontextur – als Momentaufnahme der TME-Kom-

position – lassen sich Immunparameter ableiten, die für den Patienten mit Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden sind.

In die Erforschung der für den Krebspatienten prognostisch und prädiktiv bedeutsamen Immunkontextur der TME wurde bei nahezu allen Krebsentitäten bereits sehr viel Arbeitsaufwand investiert [1, 9]. Darin findet sich auch die Einordnung der Funktionsbereiche einzelner Immunzellen und von Immunzell-Untergruppen. In der wohl umfangreichsten Kompilierung hauptsächlich immunologischer Komponenten wurde unter Berücksichtigung von 17 Krebsentitäten bei zigtausenden Patienten eine detaillierte Übersicht erstellt [11].

Tumorinfiltrierende Lymphozyten

Den tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) wird bei einer Reihe solider Krebsentitäten von jeher eine vorrangige prognostische Bedeutung beigemessen. Retrospektive Daten lassen sowohl bei konventionellen als auch Immuntherapien bei fast allen Tumoren eine signifikante Assoziation zwischen TILs und progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) erkennen. Die Wahrscheinlichkeit einer zellulären Immunantwort kann

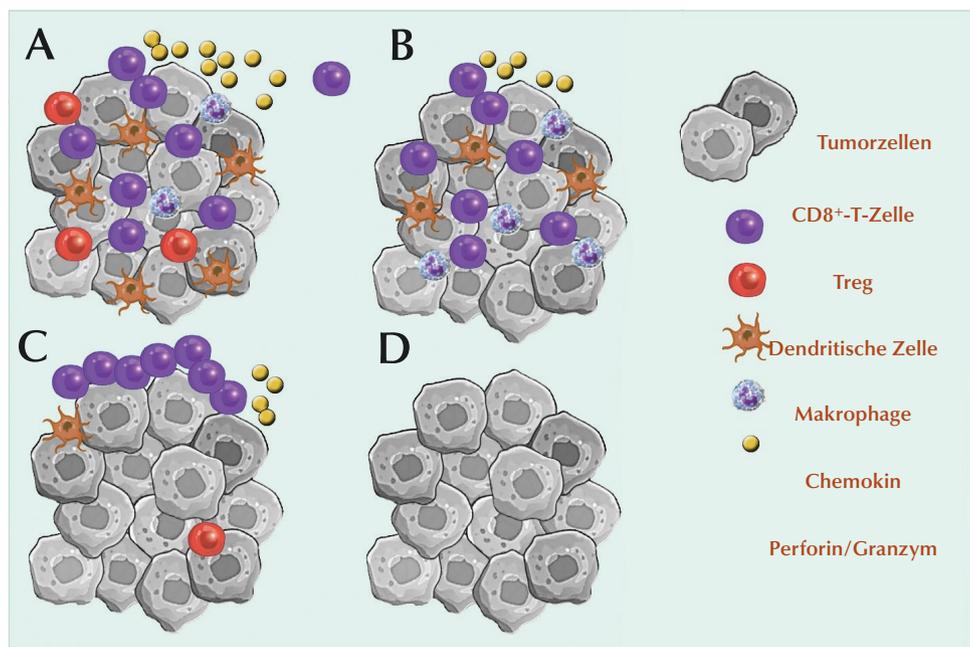


Abb. 1: Tumore lassen sich anhand ihrer Immunzell-Infiltrate klassifizieren. Für mit T-Lymphozyten infiltrierte Tumore wird vielfach das Attribut „heiß“ verwendet. Die Infiltration mit T-Zellen allein ist aber noch kein Garant für das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Blockade-Therapien. Einige dieser Tumoren sprechen an (A), andere nicht (B). Wiederum andere Tumore schließen Immunzellen an ihrer Peripherie aus (C). Mit Immunwüste werden Tumore bezeichnet, deren gesamte Mikroumgebung (TME) völlig frei von Immuninfiltrat ist (D). Nach [7].

vielfach auf Tumor-Gewebeschnitten anhand der Infiltrationsmuster von CD8⁺ T-Zellen mittels IHC beurteilt werden.

Heiße versus kalte Tumore: Auf Basis der TILs wird zwischen so genannten «heißen» (entzündeten) und «kalten» (nicht entzündeten) Tumoren unterschieden (Abb. 1) [8]. Charakteristika der heißen, mutmaßlich behandelbaren Tumore sind eine Fülle infiltrierender T-Zellen und molekulare Signaturen der Immunaktivierung. Sofern Tumore von vornherein, d. h. bereits vor Behandlungsbeginn reichlich TILs aufweisen, gelten sie im Allgemeinen als vermeintlich gut auf die Therapie ansprechend. Dagegen wird bei einem als ignorant deklarierten Subtyp von einem Nichtansprechen auf eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren ausgegangen. Bei solchen «kalten» Tumoren sind die T-Zellen an der Tumorperipherie am Vordringen in den Tumor gehindert. Unter Umständen kommt es bei völligem Ausschluss aller Immunzellen aus dem Tumor und dessen unmittelbarer Umgebung zur so genannten Immunwüste (Abb. 1).

Bei Krebs mit unterschiedlichen histologischen Merkmalen wurde sowohl beim Primärtumor als auch am Metastasenort eine Assoziation zwischen infiltrieren-

den zytotoxischen CD8⁺ T-Zellen, wie auch CD3⁺ T-Zellen und CD45RO⁺ Gedächtnis-T-Zellen mit verlängertem krankheitsfreiem Überleben (DFS) und/oder OS festgestellt [11]. Die Immunzellen mit dem am stärksten ausgeprägten positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten waren die zytotoxischen CD8⁺ T-Zellen. Das zeigte sich bei 15 soliden Krebsarten an mehr als 18.000 Patienten – darunter Blasenkrebs-Patienten.

Die Immun-Infiltrate der TME von Metastasen sind mit einer vom Primärtumor unterschiedlichen geweblichen Umgebung konfrontiert. Das kann unter Umständen zu einem stark abweichenden Ansprechen auf Immuntherapien führen. Bisherige Untersuchungen – allerdings nicht an urologischen Tumoren – haben erkennen lassen, dass die TME von Metastasen eine signifikant geringere Anzahl an CD8⁺ T-Zellen und DCs mit vermehrten, die Tumorprogression begünstigenden TAMs aufweisen kann [12]. Das Wissen um die unterschiedliche Zusammensetzung der Immunzellen im Primärtumor und in Metastasen käme dem gezielten Einsatz verschiedener Immuntherapien zugute.

Prognosewertigkeit der CD8⁺T-Zellen beim Nierenzellkarzinom: Die Immunlandschaft in der TME des klarzelligen Nierenzellkarzinoms (NZK) wurde seit längerer Zeit wiederholt untersucht.

Sie galt als das Rätsel der TME-Studien, da bei ihr nahezu übereinstimmend eine hohe Dichte an CD8⁺ T-Zellen das Korrelat eines ungünstigen klinischen Ergebnisses ist [13]. Das ist das genaue Gegenteil der Einschätzung bei fast allen anderen untersuchten Tumoren: T-Zell-Infiltrate gelten generell als Merkmal einer günstigen Prognose [1, 11].

Die TME der meisten NZK weist einen hohen Anteil T-Zellen auf. In einem mittels Massenzytometrie erstellten Immunatlas des klarzelligen NZK erreichte die T-Zellpopulation einen Anteil von 51% [14]. Auch mit einem genexpressionsbasierten Rechenverfahren erreichte die T-Zell-Infiltration des klarzelligen NZK unter 19 miteinander verglichenen Krebsarten den Höchstwert [15]. In einer aktuellen Studie zum Ansprechen des klarzelligen NZK auf Immuncheckpoint-Blockade in Abhängigkeit von Immunzellen waren die Tumore dicht mit CD8⁺ T-Zellen infiltriert. Dagegen war der Ausschluss von Immunzellen beim klarzelligen NZK anders als bei anderen Malignitäten im genitourinären Bereich sogar ein eher seltener Immunphänotyp – er trat nur in 27% der Fälle auf

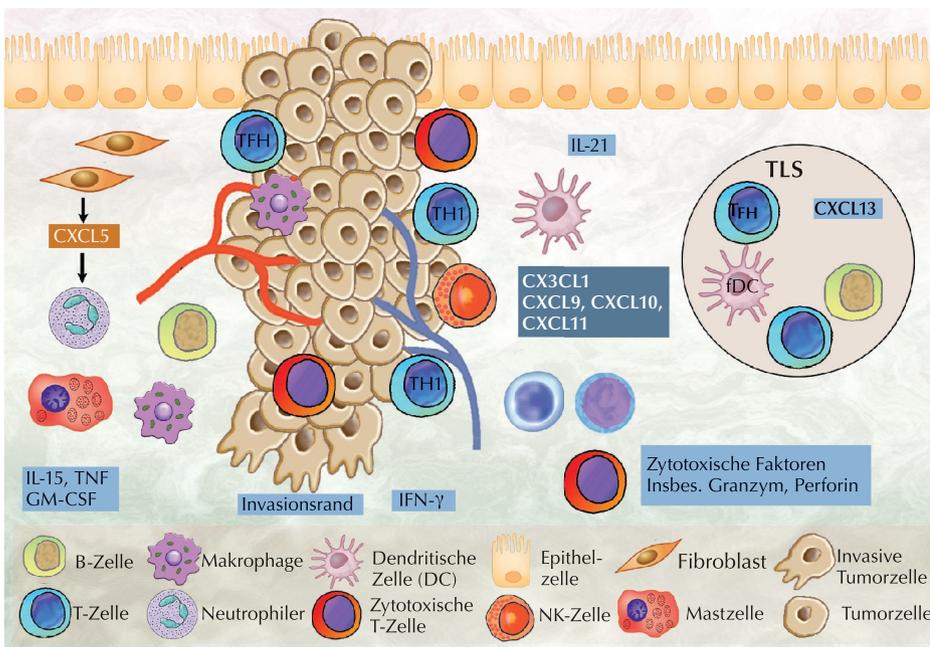


Abb. 2: Tumormikroumfeld. Ausprägung hauptsächlichster Immunkomponenten bei der Tumorprogression. Chemokine im Rahmen der Immunzell-Chemotaxis für die Dirigierung der Immunzellen zur Tumormikroumfeld und darin zur „Platzanweisung“ zuständig. Die Spiegel der Chemokine CXCL9, CXCL10, CXCL11 und CX3CL1, die T-Zellen bzw. natürliche Killerzellen (NK-Zellen) rekrutieren, korrelieren bei einer Reihe Krebsentitäten positiv mit dem Überleben der Patienten. CXCL13 ist ein Chemoattraktans für B-Zellen und folliculäre T-Helferzellen (TFH-Zellen) in tertiären lymphoiden Strukturen (TLSs). CXCL5 ist ein starkes Chemoattraktans für Neutrophile. fDC, folliculäre dendritische Zelle; GM-CSF, Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor; TNF, Tumornekrosefaktor [11].

[16]. Besagte Studie liefert insbesondere gewisse Erklärungen für T-Zell-Infiltration- und Mutationslast-Paradoxa des NZK: Bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom waren Tumore mit T-Zell-Infiltration weitgehend frei von günstigen PBRM1- Mutationen und mit ungünstigen Deletionen des Chromosomenabschnitts 9p21.3 angereichert. Bei nicht infiltrierten Tumoren waren diese genomischen Alterationen eher umgekehrt ausgeprägt. Das demonstriert, wie das potenzielle Zusammenwirken von Immunphänotypen mit somatischen Alterationen die therapeutische Effektivität beeinflussen kann [16].

Prognosewertigkeit der CD8⁺T-Zellen bei Blasenkarzinomen: Für Blasenkrebs-Patienten mit organbegrenztem und nicht-organbegrenztem Tumor wurden krass unterschiedliche prognostische Bedeutungen der Besiedlung mit CD8⁺-T-Zellen berichtet. In organbegrenzten Urothelkarzinomen der Harnblase stand das Vorliegen der CD8⁺-T-Zellen mit verkürzter Überlebenswahrscheinlichkeit in Verbindung, während sie in den nicht-organbegrenzten Urothelkarzinomen deutlich überlebensverlängernde Wirkung erzielten (Abb. 2) [17].

Anhand ihrer Immungen-Signatur lässt sich Urothelkrebs der Harnblase in Subtypen mit und ohne infiltrierende (inflammatorische) T-Zellen aufspalten. Letzterer Phänotyp ist immunhistochemisch durch das Fehlen von CD8⁺ T-Zellen gekennzeichnet [18].

Rolle der CD8⁺ gewebeständigen Gedächtnis-T-Zellen: Gewebeständige Gedächtnis-T (TRM)-Zellen sind CD8⁺ T-Lymphozyten, die in Geweben – einschließlich Tumoren – ansässig sind. Sie exprimieren CD69 und das CD103 Integrin und halten sich vornehmlich in nicht-lymphoiden Geweben auf. Auf der Oberfläche von Epithelzellen bindet CD103 an E-Cadherin. Darin wird wohl das Zurückhalten dieser T-Zellen im Epithelgewebe wie auch in soliden Tumoren begründet sein [19].

Gewebeständige Gedächtnis-T-Zellen haben neben ihrer beschriebenen direkten Killerfunktion [20] die Fähigkeit, kreuzpräsentierende DCs zu aktivieren. Letzterem folgt das Priming und die Expansion neuer spezifischer CD8⁺ T-Zellen gegen die auf dem Tumor präsentierten Neo-Antigene [21]. Angesichts des erst jungen Forschungsfeldes, sollte das volle Spektrum der antitumoralen TRM-Funktionen allerdings erst noch bei Krebspatienten in variablem klinischem Kontext bestätigt werden [22].

Natürliche Killerzellen: Auch das angeborene Immunsystem ist an der Tumorimmunüberwachung beteiligt. Dessen NK-Zellen sind zytotoxische Lymphozyten, die ohne vorherige Sensibilisierung zur Abtötung von Tumorzellen befähigt sind. Die Infiltration von NK-Zellen die TME bei Patienten mit NZK wurde dokumentiert [23]. Aus tierexperimentellen Untersuchungen an Mausmodellen geht zudem hervor, dass über die PD-1/PD-L1-Achse nicht nur die CD8⁺ T-Zellantwort, sondern auch die NK-Zellantwort gehemmt wird. Andererseits sind NK-Zellen neben den T-Zellen daran beteiligt, den Effekt der Immuntherapien mit PD-1/PD-L1-Antikörpern herbeizuführen [24].

Regulatorische T-Zellen: Mit T_{regs} wird seit jeher generell gedrosseltes Antitumor-Immunansprechen verbunden. Das bedeutet für Krebspatienten im Allgemeinen, dass sie mit einem eher ungünstigen Ergebnis konfrontiert werden. Allerdings gibt es auch hier paradoxe Ausreißer wie den Blasenkrebs, mit einem positiven prognostischen Effekt der T_{regs} [25].

An der invasiven Front der Blasentumore, bestand eine inverse Beziehung zwischen T_{reg}-Häufigkeit und der Matrix-Metalloproteinase 2 (MMP2)- Expression, einem wichtigen proinvasiven Faktor, der durch tumorbegünstigende Entzündung induziert wird. Als Erklärung des Mechanismus eines paradoxen positiven prognostischen Einflusses der tumorinfiltrierenden T_{regs} beim Blasenkrebs, wurde eine T_{reg}-vermittelte Supprimierung der MMP2 in der Tumormikroumgebung erkannt [26].

Doppelt-positive CD8⁺ T-Zellen: Anhand einer massenzytometrischen Analyse wurden in der T-Zell-Fraktion der Tumorproben von 73 Patienten mit klarzelligem NZK mehrfach ein bis zu 25%iger Anteil an CD4⁺/CD8⁺ doppelt positiven T-Zellen (DP T-Zellen) festgestellt [14]. Von einem etwa 10%igen Anteil DP T-Zellen beim NZK berichtet eine aktuelle Studie. Damit stand das NZK an der Spitze eines Vergleichs mit sieben weiteren Krebsarten [27].

Von einer weiteren Untersuchung wurde berichtet, dass DP T-Zellen bei Patienten mit einem urologischen Tumor nicht nur erhöht sind, sondern dass sie insbesondere dazu neigen, ein Th2-Profil auf Kosten von Th1-Zellen zu begünstigen und somit effektiver Antitumorimmunität abträglich sind. DP T-Zellen und konventionelle Th2-Zellen können sich gegenseitig hochschaukeln und befördern dadurch eine unterwanderte Immunkontextur, die den urologischen Tumoren zum Escape verhilft [28].

T-Helfer-Zellen

In der Gruppe der T-Helfer (CD4⁺)-Zellen finden sich ungleiche Entitäten: Darunter T-Helfer1-Zellen (TH1)-Zellen, TH2-Zellen, TH17-Zellen, Tregs und folliculäre T-Helferzellen (T_{FH})-Zellen mit einem breiten Spektrum an Funktionsbereichen. Von ihnen sind insbesondere TH1-Zellen und die sich von ihnen ableitenden Zytokine wie z. B. IFN γ bei nahezu allen Krebsarten eng mit einem positiven Ergebnis assoziiert.

T-Helfer1-Zellen: Für eine erfolgreiche Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Immuntherapie bei nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs ist eine angemessene Induktion der TH1-Immunität erforderlich. Ferner wurde berichtet, dass Therapiestrategien mit TH1-Induktion und einem TH2-Dämpfungseffekt auch das Ansprechen auf Immuntherapien verbessern können [29].

Ein genauer Mechanismus der BCG-induzierten Antitumoraktivität ist zwar nicht geklärt, doch es ist bekannt, dass BCG als TH1-polarisierender Immunmodulator fungiert. In dieser Hinsicht zeichnet sich daher ein Konzept ab, das die TH1/TH2-Polarisation der infiltrierenden Zellen der vor der Behandlung prognostisch und/oder prädiktiv mit dem BCG-Ansprechen verknüpft. Ferner weisen einige Befunde darauf hin, dass eine BCG-Therapie nur dann effektiv ist, wenn TH2 in der TME zu TH1 konvertiert wird [30].

Folliculäre T-Helferzellen (T_{FH})-Zellen: sind spezialisierte T-Helferzellen, die neben der Aneignung des Immungedächtnisses vor allen an der Bildung und dem Erhalt von Keimzentren im lymphatischen Gewebe wie auch an der B-Zell-Reifung beteiligt sind. Einigkeit besteht darüber, dass die T_{FH}-B-Zell-Achse in den tumorangegliederten tertiären lymphoiden Strukturen (TLSs) der Immunkontextur zu günstiger antitumorogener Aktivität verhelfen.

T_{FH}-Zellen produzieren den CXC-Chemokin-Liganden 13 (CXCL13), dessen Ziel die B-Zellen und T_{FH} selbst sind (Abb. 2). Aus einer hohen Zahl an T_{FH}-Zellen und hoher CXCL13-Spiegel ließe sich ein Überlebensvorteil ableiten. Beim klarzelligen NZK stand ein hoher Anteil an T_{FH}-Zellen mit einer günstigen Prognose im Zusammenhang [31].

Beim klarzelligen NZK wurde die Verbindung des Chemokins CXCL13 mit einer erhöhten Anzahl tumorinfiltrierender Immunzellen nachgewiesen [32]. Der CXCL13-Expressionsgrad vermag als prognostischer Biomarker die Neigung zur Metastasierung anzuzeigen [32].

Mastzellen

Erste Hinweise auf Infiltration von Tumoren mit Mastzellen stammen bereits aus dem Jahr 1878 von Paul Ehrlich. Diese zu den Leukozyten gehörenden Blutzellen können neben niedermolekularen Substanzen wie Histaminen und Leukotrienen auch verschiedene Zytokine, Chemokine und Proteinase sezernieren und damit die Tumorsektion beeinflussen. Mastzellen gehören zu den wesentlichen Vermittlern der Angiogenese [33]. Eine hohe Dichte an Mastzellen wurden bei einer Reihe von Krebsarten beschrieben und widersprüchlich mit Pro- oder Antitumor-Effekten deklariert [11].

Für das nicht metastasierte klarzellige NZK ergaben Analysen der TCGA-Daten bei erhöhter Mastzellendichte in der TME ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben [34]. Andererseits wurden vermehrte infiltrierende Mastzellen beim NZK aufgrund gesteigerter Angiogenese eher mit Tumorsektion assoziiert [35, 36].

Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs stellte sich eine hohe Infiltration von Mastzellen in der TME als ungünstiger prognostischer Faktor für Metastasierung und Überlebensparameter dar [37, 38].

Antigenpräsentierende Zellen

Dendritische Zellen: umfassen sehr heterogene Populationen mit äußerst potenten professionellen APCs hämatopoietischen Ursprungs. Sie sind der Dreh- und Angelpunkt bei der Generierung von Antitumor-Immunität und fungieren in zentraler Rolle als Bindeglied zwischen angeborenen und adaptiven Immunantworten. Allgemein werden bei den tumorinfiltrierenden DCs (TIDCs) grob zwei Gruppen unterschieden: Konventionelle DCs (cDCs) und plasmazytoide DCs (pCDs) [39, 40].

Bei cDCs handelt es sich um die potentesten APCs, die als eigentliche Auslöser der T-Zell-vermittelten Immunreaktionen fungieren. Sie patrouillieren im Blut und in der Lymphe, um bei Entwicklung einer Neoplasie auf bestimmte Stimuli hin als TIDCs in die TME einzurücken. Ein Großteil der cDCs residiert in peripheren Geweben und ist das erste Kontingent der zur Antitumor-Immunität bereiten APCs.

Bei den cDCs werden zwei Populationen – cDC1 und cDC2 – unterschieden. Beide sind gleichermaßen zum T-Zell-Priming befähigt. Migratorische

Anzeige

CD103⁺ cDC1s sind für das Priming von CD8⁺ T-Zellen durch Kreuzpräsentation internalisierter exogener Antigene als MHC-I-Peptidkomplex auf ihrer Oberfläche spezialisiert [41]. Die cDC2s können zahlreiche so genannte Danger-Signale wahrnehmen, da sie einen weiten Bereich von Mustererkennungszepatoren (PRRs; pattern recognition receptors) exprimieren, die sie mit Monozyten gemein haben [42]. Ihre heterogene Population cDC2s vermag internalisierte Antigene an MHC-II-Moleküle gebunden zu präsentieren und hierüber CD4 T-Zellen in ähnlich effektiver Weise wie cDC1s zu aktivieren [43].

Die pDCs sind befähigt, in größerem Umfang Typ-I-Interferone (I-IFNs) zu produzieren. Sie können aber auch

als APC agieren – indes mit deutlich geringerer Effektivität als cDCs [44].

Tumorassoziierte Makrophagen: Den das klarzellige NZK infiltrierenden Makrophagen wird eine heterogene Rolle zugeschrieben. Dabei wird herausgehoben, dass die TAM-Population im klarzelligen NZK nicht einheitlich immunsuppressiv wirkt. Wahrscheinlich haben TAMs in der TME des klarzelligen NZK mit der probaten Immunmodulation die Fähigkeit, eine besonders starke Antitumorantwort hervorzurufen – insbesondere in Verbindung mit einer Immuncheckpoint-Blockade [45]. ◀

[1] Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G, 2017. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 14:717-734.
 [2] Zhou J, Xiang Y, Yoshimura T, et al. 2014. The role of chemoattractant receptors in shaping the tumor microenvironment. *BioMed Research International* ID 751392.
 [3] Palomino DCT, Marti LC, 2015. Chemokines and immunity. *Einstein (Sao Paulo)* 13:469-473.
 [4] Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W, et al. 2017. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 17:559-572.
 [5] 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.
 [6] Zeng Q, Sun S, Li Y, et al. 2020. Identification of therapeutic targets and prognostic biomarkers among CXCL chemokines in the renal cell carcinoma microenvironment. *Front Oncol* 9:1555.
 [7] Lanitis E, Dangaj D, Irving M, Coukos G, 2017. Mechanisms regulating T-cell infiltration and activity in solid tumors. *Ann Oncol* 28(suppl_12):xii18-xii32.
 [8] van der Woude LL, Gorris MAJ, Halilovic A, et al. 2017. Migrating into the tumor: a roadmap for T cells. *Trends Cancer* 3:797-808.
 [9] Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. 2018. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 24:541-550.
 [10] Duan Q, Zhang H, Zheng J, Zhang L, 2020. Turning cold into hot: Firing up the tumor microenvironment. *Trends Cancer*. doi.org/10.1016/j.trecan.2020.02.022
 [11] Bruni D, Angell HK, Galon J, 2020. The immune contexture and immunescore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer* doi: 10.1038/s41568-020-0285-7. Online ahead of print.
 [12] Duan Q, Zhang H, Zheng J, Zhang L, 2020. Turning Cold into Hot: Firing up the Tumor Microenvironment. *Trends Cancer* https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.02.022.
 [13] Giraldo NA, Becht E, Pagès F, et al. 2015. Orchestration and prognostic significance of Immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 21:3031-3040.
 [14] Chevrier S, Levine JH, Zanotelli VRT, et al. 2017. An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma. *Cell* 169:736-749.
 [15] Şenbabaoğlu Y, Gejman RS, Winer AG, et al. 2016. Tumor immune microenvironment characterization in clear cell renal cell carcinoma identifies prognostic and immunotherapeutically relevant messenger RNA signatures. *Genome Biol* 17:231.
 [16] Braun DA, Yue Hou Y, Bakouny Z, et al. 2020. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat Med* 26:909-918.
 [17] Zhang S, Wang J, Zhang X, Zhou F, 2017. Tumor-infiltrating CD8⁺ lymphocytes predict different clinical outcomes in organ- and non-organ-confined urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy. *PeerJ* 5:e3921.
 [18] Sweis RF, Spranger S, Bao R, et al. 2017. Molecular drivers of the non-T cell-inflamed tumor microenvironment in urothelial bladder cancer. *Cancer Immunol Res* 4:563-568.
 [19] Mueller SN, Mackay LK, 2016. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol* 16:79-89.
 [20] Amsen D, van Gisbergen K, Hombrink P, van Lier RAW, 2018. Tissue resident memory T cells at the center of immunity to solid tumors. *Nat Immunol* 19: 538-546.
 [21] Menares E, Gálvez-Cancino F, Cáceres-Morgado P, et al. 2019. Tissue-resident memory CD8⁺ T cells amplify anti-tumor immunity by triggering antigen spreading through dendritic cells. *Nat Commun* 10: 4401.
 [22] Dumauthioz N, Labiano S, Romero P, 2018. Tumor resident memory T cells: new players in immune surveillance and therapy. *Front Immunol* 9:2076.

[23] Terrén I, Orrantia A, Mikelez-Alonso I, et al. 2020. NK cell-based immunotherapy in renal cell carcinoma. *Cancers* 12: 316.
 [24] Hsu J, Hodgins JJ, Marathe M, et al. 2018. Contribution of NK cells to immunotherapy mediated by PD-1/PD-L1 blockade. *J Clin Invest*. 2018;128(10): 4654-4668.
 [25] Winerdal ME, Marits P, Winerdal M, et al. 2011. FOXP3 and survival in urinary bladder cancer. *BJU Int* 108:1672-1678.
 [26] Winerdal ME, Krantz D, Hartana CA, et al. 2018. Urinary bladder cancer Tregs suppress MMP2 and potentially regulate invasiveness. *Cancer Immunol Res* 6:528-538.
 [27] Nishida K, Kawashima A, Kanazawa T, et al. 2020. Clinical importance of the expression of CD4⁺CD8⁺ T cells in renal cell carcinoma. *Int Immunol* 32: 347-357.
 [28] Bohner P, Chevalier MF, Cesson V, et al. 2019. Double positive CD4⁺CD8⁺ T cells are enriched in urological cancers and favor T helper-2 polarization. *Front Immunol* 10:622.
 [29] Paparo S-R, P Fallahi P, 2017. Bladder cancer and Th1 chemokines. *Clin Ther* 168:e59-e63.
 [30] Martínez R, Tapia G, De Muga S, et al. 2019. Combined assessment of peritumoral Th1/Th2 polarization and peripheral immunity as a new biomarker in the prediction of BCG response in patients with high-risk NMIBC. *Oncimmunology* 8: e1602460.
 [31] Zhang S, Zhang E, Long J, et al. 2019. Immune infiltration in renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 110:1564-1572.
 [32] Jiao F, Sun H, Yang Q, et al. 2020. Association of CXCL13 and Immune cell infiltration signature in clear cell renal cell carcinoma. *Int J Med Sci* 17:1610-1624.
 [33] Crivellato E, Nico B, Ribatti D, 2008. Mast cells and tumour angiogenesis: new insight from experimental carcinogenesis. *Cancer Lett* 269:1-6.
 [34] Fu H, Zhu Y, Wang Y, et al. 2017. Tumor infiltrating mast cells (TIMs) confers a marked survival advantage in nonmetastatic clear-cell Renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 24:1435-1442.
 [35] Tuna B, Kutsal Yorukoglu K, Unlu M, et al. 2006. Association of Mast Cells with Microvessel Density in Renal Cell Carcinomas. *Eur Urol* 50:530-534.
 [36] Chen Y, Li C, Xie H, et al. 2017. Infiltrating mast cells promote renal cell carcinoma angiogenesis by modulating PI3K→AKT→GSK3β→AM signaling. *Oncogene* 36:2879-2888.
 [37] Rao Q, Chen Y, Yeh C-R, et al. 2016. Recruited mast cells in the tumor microenvironment enhance bladder cancer metastasis via modulation of ERβ/CCL2/CCR2 EMT/MMP9 signals. *Oncotarget* 7:7842-7855.
 [38] Liu Z, Zhu Y, Xu L, et al. 2018. Tumor stroma-infiltrating mast cells predict prognosis and adjuvant chemotherapeutic benefits in patients with muscle invasive bladder cancer. *Oncimmunology* 7:9 e1474317.
 [39] Wylie B, Macri C, Mintern JD, Waithman J. 2019. Dendritic cells and cancer: from biology to therapeutic intervention. 11:521.
 [40] Fu C, Jiang A, 2018. Dendritic cells and CD8 T cell immunity in tumor microenvironment. *Front Immunol* 9:3059.
 [41] Broz ML, Binnewies M, Boldajipour B, et al. 2014. Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity. *Cancer Cell* 26:638-652.
 [42] Hubert M, Gobbi E, Bendriss-Vermare N, et al. 2019. Human tumor-infiltrating dendritic cells: from in situ visualization to high-dimensional analyses. *Cancers (Basel)* 11. pii: E1082.
 [43] Macri C, Pang ES, Patton T, O’Keeffe M, 2018. Dendritic cell subsets. *Semin Cell Dev Biol* 84:11-21.
 [44] Villadangos JA, Young L, 2008. Antigen-presentation properties of plasmacytoid dendritic cells. *Immunity* 29:352-361.
 [45] Nirschl TR, El Asmar M, Ludwig WW, 2020. Transcriptional profiling of tumor associated macrophages in human renal cell carcinoma reveals significant heterogeneity and opportunity for immunomodulation. *Am J Clin Exp Urol* 8:48-58.

Krebsimmunitätszyklus – Generierung der adaptiven CD8-T-Zell-Antwort

Damit eine Antitumor-Immunantwort zur effektiven Abtötung von Krebszellen führt, müssen schrittweise Aktionen in Gang gesetzt werden und iterativ expandieren. Diese stufenweise Abfolge immunstimulatorischer und immunregulierender Aktionen (Abb. 1) wurde von Daniel Chen und Ira Mellman 2013 als Krebsimmunitätszyklus beschrieben [1]. Andererseits dominieren im Rahmen der malignen Progression zunehmend Tumorzellen, die mit negativen Feedback-Mechanismen eine effektive Antitumor-Immunantwort blockieren.

Tumorimmunität beruht im Wesentlichen auf der Effektorfunktion zytotoxischer CD8⁺ T-Lymphozyten. Deren Generierung und Vermehrung erfolgt in einem mehrstufigen Prozess, der in die Zerstörung von Tumorzellen mündet. Dabei werden wiederum Tumorantigene freigesetzt, so dass eine Art Kreislauf aufrechterhalten wird.

An jedem der 7 Schritte in diesem Zyklus sind zahlreiche stimulatorische Faktoren beteiligt, welche die Immunreaktion ankurbeln, und ebenso inhibitorische Faktoren, welche die Immunreaktion abschwächen und die Autoimmunität verhindern.

Das Immungeschehen beginnt im Tumor und nach erfolgreichem Durchlaufen der Schritt lymphatischen Kompartiment zur Infiltration Effektor-T-Zellen in das Tumorgewebe.

(**Stufe 1**) Angestoßen wird der Krebsimmunzyklus durch die Freisetzung von Neoantigenen, die infolge genomischer Instabilität entstehen. (Stufe 2) Die Antigene werden von dendritischen Zellen aufgenommen und zu Lymphknoten transportiert, um sie auf MHC-I- und MHC-II-Molekülen naiven T-Zellen zu präsentieren.

(**Stufe 3**) Primieren und Aktivieren tumorspezifischer zytotoxischer CD8⁺ T-Lymphozyten (CTLs). (Stufe 4) T-Zell-Trafficking: Über das regionale Gefäßsystem gelangen die CTLs ins Tumorgebiet. (Stufe 5) Zytotoxische T-Lymphozyten infiltrieren das Tumorstroma.

(Stufe 6) Die CTLs erkennen ihre Zielzellen durch die Ligation des T-Zellrezeptors (TCR) mit seinem MHC-I gebundenen verwandten Peptidantigen. (Stufe 7) Abtöten der Zielzelle: Die Lyse bzw. Apoptose der Tumorzellen führt über den Granulozytose-Weg, bei dem von den CTLs Perforin und Granulylin freigesetzt wird, über hinaus verfügen CTLs auch über Fas-vermittelte Zytotoxizität.

Beim Abtöten von Krebszellen werden wiederum Tumorantigene freigesetzt und sind Ausgangspunkt für ein tiefgreifendes Ansprechen in aufeinanderfolgenden

Durchläufen des Zyklus.

Mit dem Krebsimmunitätszyklus wird die Abfolge von Prozessen im Rahmen der Interaktionen zwischen Immunsystem und Tumor umschrieben, die erforderlich sind, um es dem Immunsystem zu ermöglichen, maligne entartete Zellen spontan zu eliminieren. Da stellt sich doch die Frage, woran es liegt, dass es überhaupt zur Etablierung maligner Tumoren kommt. Das berührt den Bereich

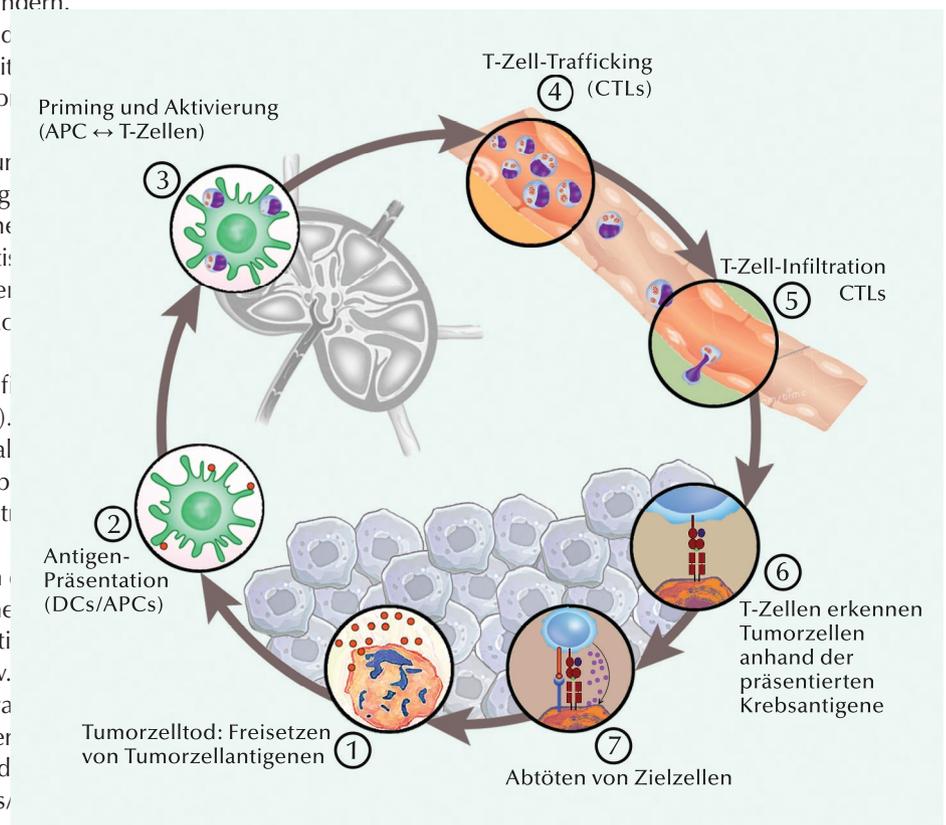


Abb. 1: Krebsimmunitätszyklus: Die Induktion einer zytotoxischen T-Zell-Antwort lässt sich in sieben Hauptschritte untergliedern, die die Freisetzung von Tumorantigenen aus Tumorzellen bis zum Abtöten von Krebszellen umfassen. Die Generation einer adaptiven Immunantwort gegen Krebs ist ein sich selbst unterhaltender Prozess, der sich durch das Abtöten von Krebszellen immer wieder neu befeuert. APCs, Antigen-präsentierende Zellen; DCs dendritische Zellen; CTLs, zytotoxische T-Lymphozyten [1].

der Tumorevasionsstrategien. Auf jeder Stufe des Krebsimmunitätszyklus müssen verschiedene stimulatorische und inhibitorische Faktoren miteinander in Einklang gebracht werden, mit denen die Immunantwort von Krebs auf allen Stufen außer Kraft gesetzt werden kann. Das Geschehen bei der Ausprägung der adaptiven Immunantwort verlagert sich zunächst aus der unmittelbaren Umgebung des Tumors in drainierende Lymphknoten. Nach dem Priming und der Aktivierung der CD8⁺ T-Lymphozyten wird wieder die Tumormikroumgebung zum Schauplatz der Auseinandersetzung zwischen Tumor und Immunsystem. An beiden Stationen besteht bei einem „Klemmen“ des Krebsimmunitätszyklus die Option, mit Anti-CTLA4- bzw. Anti PD1-Blockade die Immunantwort in Gang zu bringen.

Regulation auf allen Stufen des Krebsimmunitätszyklus

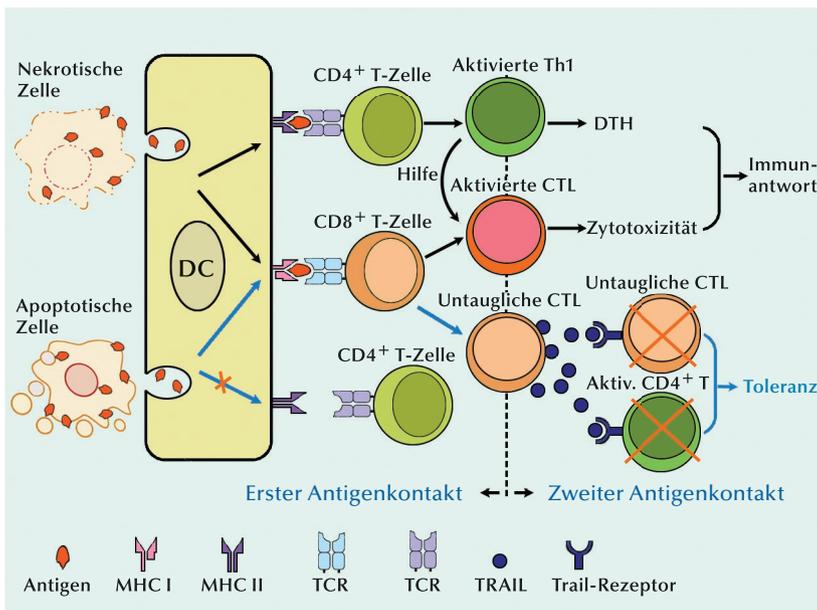


Abb. 2: Immunantwort und Induktion von Toleranz durch absterbende Tumorzellen: Der Detritus abgestorbener Tumorzellen wird mitsamt assoziierten Antigenen von DCs phagozytiert. Bei nekrotischen Zellen werden die Antigene in Verbindung mit MHC-II- wie auch MHC-I-Molekülen präsentiert. Das führt zu CD4⁺ bzw. CD8⁺ T-Zellen (erster Antigenkontakt). Ein zweiter Antigenkontakt resultiert in einer durch CD4⁺ T-Zellen bewirkten Th1-vermittelten Immunantwort (DTH; delayed type hypersensitivity) oder in einer durch CD8⁺ CTLs vermittelten zellulären Zytotoxizität. Mit apoptotischen Zellen assoziierte Antigene werden hingegen in Verbindung mit MHC-I-Molekülen nur den CD8⁺ T-Zellen präsentiert. Die aktivierten CD8⁺ T-Zellen differenzieren sich daraufhin zu CTLs. Ohne die Unterstützung der CD4⁺ T-Zellen (erster Antigenkontakt) bilden sich jedoch „untaugliche“ CTLs. Diese produzieren beim zweiten Antigenkontakt TRAIL, das die „hilflosen“ CTLs und aktivierte CD4⁺ T-Zellen dezimiert. Das Ergebnis ist Immuntoleranz [4].

Stufe 1

Immunogener versus tolerogener Zelltod:

Tumorprogression ist von Gewebeschädigung und Zelltod begleitet. Dabei können sterbende Krebszellen durch Interaktion mit DCs sowohl immunogene als auch tolerogene Impulse liefern [2]. Während apoptotische Zellen als Immuntoleranz initiiierend gelten, können nekrotische Zellen potente Immunstimulation induzieren. Bei der Unterscheidung zwischen immunogener und tolerogener Phagozytose des Detritus abgestorbener Tumorzellen werden tolerogene «friss mich»- bzw. immunogene «friss mich»-Signale auf den absterbenden Tumorzellen postuliert [2].

Ob es zu einem immunogenen oder einem tolerogenen Zelltod kommt, ist im Wesentlichen von Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) abhängig. Solche DAMPs sind endogene ko-stimulatorische Signale, die auf der Zelloberfläche von sterbenden Zellen sezerniert oder präsentiert werden. Sie wirken auf Pattern-Recognition Receptors (PRRs) und sind für das Immunsystem ein auf Gefahr hindeutendes Signal [3].

Der Unterschied zwischen nekrotischen und apoptotischen Zellen bei der Erzeugung einer Immunantwort bzw. von Tolerogenität wurde damit begründet, dass nekrotische Zellen CD4⁺ T-Zell-Hilfe primen und apoptotische Zellen nicht [4]. Darüber führt das Zusammentreffen von DCs mit apoptotischen Zellen letztlich zur Induktion einer CD8⁺ Treg-Antwort, die durch die Bildung des Tumornekrosefaktor-verwandten Apoptose-induzierenden Ligandens (TRAIL) Toleranz herbeiführt (Abb. 2) [4].

Stufe 2

Ausreifung der antigenpräsentierenden Zellen:

Das Voranschreiten im Krebsimmunitätszyklus, bedarf zunächst der Aktivierung von DCs durch adäquate Signale aus der Tumormikroumgebung. Diese veranlassen dann reife DCs zur Migration in Lymphknoten und zur Präsentation der prozessierten Epitope von Tumorantigenen über MHC-Klasse I an naive CD8-T-Zellen. Ohne eine solche Konditionierung sind DCs nicht befähigt, T-Zell-Effektorfunktionen zu induzieren, und die Antigenpräsentation führt dann zu T-Zell-Anergie oder zur Bildung regulatorischer T-Zellen (T_{regs}), durch die eine Effektorantwort supprimiert wird.

Tumorzellen werden durch nicht physiologisch bedingte Schäden dazu veranlasst, DAMPs freizusetzen. Diese aktivieren durch die Interaktion mit PRRs zunächst das angeborene Immunsystem. Die

vom Tumor stammende DNA – eine der wichtigsten DAMPs – ließ sich im Zytosol intratumoraler DCs nachweisen [5]. Dieses Vorkommen von DNA im Zytoplasma ist Auslöser eines Danger-Signals, das zur Aktivierung des cGAS-cGAMP-STING-Signalwegs führt. Durch ihn wird die Produktion von I-IFNs induziert, denen sowohl bei der Aktivierung der angeborenen als auch der adaptiven Immunantwort eine entscheidende Rolle zukommt. Der STING-Signalweg übernimmt die entscheidende Funktion des angeborenen Immunsystems beim Aufspüren eines Tumors anhand von dessen DNA. Dadurch wird die DC-Aktivierung und das sich daraus ergebende T-Zell-Priming gegen Tumorantigene vorangebracht.

Stufe 3

Priming und T-Zellaktivierung: Naive T-Zellen, die den Reifungsprozess im Thymus durchlaufen haben, zirkulieren im Blutkreislauf durch sekundäre Lymphgewebe. Treffen sie dort auf aktivierte DCs, die einen zu ihren T-Zell-Rezeptor passenden Peptid-MHC-Komplex präsentieren, kommt es über einen dreistufigen Prozess zum Priming und zur Aktivierung.

Der erste Schritt zur Aktivierung zytotoxischer T-Zellen ist die Kreuzpräsentation eines an MHC-I gebundenen Antigens. Die Namensgebung „Kreuzpräsentation bzw. Kreuzpriming“ rührt daher, dass die Präsentation exogener Antigene laut Lehrbuchdogma eigentlich an MHC-II-Komplexen erfolgen sollte.

Das zweite Signal beruht auf Interaktionen membranständiger ko-stimulatorischer Moleküle im Kontaktbereich von T-Zellen mit DCs. Zu den Ko-Stimulatoren und ihren Liganden gehören unter anderen CD28-CD80/CD86, wie auch die ein negatives Signal auslösenden Liganden PD-L1 und

PD-L2 (Abb. 3). Ohne ausreichende Ko-Stimulation verfallen die T-Zellen in Anergie.

Nachdem CD8⁺ T-Zellen erfolgreich aktiviert wurden, differenzieren diese zu einem als frühes CD8⁺ T-Zellstadium bezeichneten Zelltyp. Danach schließt sich die Ausdifferenzierung der CD8⁺ T-Zellen in Vorläufer-Gedächtnis- sowie endgültige CD8⁺ Effektor-T-Zellen [6].

Komplementeinfluss: Das Komplementsystem ist ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems. Bemerkenswerterweise haben verschiedene Immunzellen in der Tumormikroumgebung die Fähigkeit, voll funktionstüchtige Komplement-Kaskaden in ihrer unmittelbaren Umgebung auszubilden. Diese sind für CDs das Signal zur Reifung, veranlasst sie zur Migration in drainierende Lymphknoten und befähigt sie zur Aktivierung von T-Zellen [7].

Demgegenüber deuten verschiedene Befunde auf eine duale Rolle hin, die das Komplementsystem bei der Aktivierung der Effektor-T-Zell-Antwort spielt. Zum einen stehen Komplement-Faktoren im Mittelpunkt der primären Expansionsphase der T-Zell-Effektorfunktion. Andererseits kann das Komplement auch eine suboptimale T-Zell-Aktivierung in Verbindung mit einer Minderung der Effektorfunktion oder von Toleranz herbeiführen [3].

T-Zell-Ko-Stimulation: Für die vollständige Aktivierung naiver T-Zellen sind zwei Signale erforderlich. Zusätzlich zum ersten Signal, der antigenspezifischen Bindung des TCR mit dem Antigen präsentierenden MHC-Molekül, bedarf es einer Ko-Stimulation. Bedeutsam sind hierfür B7-1 (CD80) und B7-2 (CD86) auf DCs. Nur bei paralleler Bindung der beiden ko-stimulatorischen Moleküle an CD28 auf T-Zellen führt die Antigenpräsentation auch zur Aktivierung [8].

Stufen 4 und 5

T-Zell-Trafficking: Tumore entziehen sich vielfach auch nach Aktivierung und Proliferation der T-Zellen einer Antitumor-Immunreaktion. In einigen Fällen kann das der Fähigkeit des Tumorendothels zugeschrieben werden, das T-Zell-Trafficking unterdrücken, d. h. den aktivierten T-Zellen den Übertritt in die TME zu verwehren.

Damit ein Trafficking der CD8⁺ T-Zellen zum Ort des Tumors stattfinden kann, sollten bestimmte Chemokinrezeptoren auf den T-Zellen mit den dazugehörigen Chemokinen interagieren, die von Tumorzellen und anderen Zellen in der Tumormikroumgebung sezerniert werden. Diese Funktion

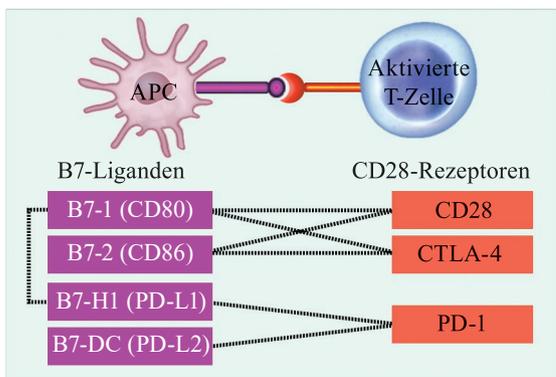


Abb. 3: B7-Ligandenfamilie und CD28-Rezeptorfamilie auf antigenpräsentierenden Zellen bzw. T-Zellen.

übernimmt verschiedenen Berichten zufolge der Chemokinrezeptor CXCR3 auf aktivierten CD8⁺ T-Zellen. Er interagiert mit den für die Infiltration von T-Zellen in den Tumor bedeutsamen Chemokinliganden CXCL9 CXCL10 [6]. Eine CXCR3-Expression auf aktivierten CD8⁺ T-Zellen wurde sowohl beim klarzelligen NZK [9] als auch beim Blasenkarzinom nachgewiesen [10].

T-Zell-Infiltration: Die Extravasation der T-Zellen im Bereich des Tumors kann durch vom Tumor bedingte Veränderungen am Endothel der Tumorgefäße behindert werden [11]. Hierbei spielt insbesondere der im TME gebildete vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) eine zentrale Rolle. Durch ihn wird das Haften der T-Zellen an das Endothel durch Herunterregulieren der Expression von Adhäsionsmolekülen inhibiert. Darüber hinaus induziert VEGF auch die Expression des Fas-Liganden (FasL), der bei tumorinfiltrierenden CD8⁺ T-Zellen den Zelltod verursacht [12].

Rolle der CXCR3 bei der endothelialen Transmigration: Für die Effektivität der Krebsimmuntherapien mit Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern ist der kontrollierte Übergang der CD8⁺ Effektor-T-Zellen vom vaskulären Milieu ins Tumorbett ein maßgeblicher Checkpoint [13]. Lange Zeit war aufgrund des in Tumoren breitgefächerten Chemokin-Cocktails nicht klar, ob bzw. welche Chemokine und Chemokin-Rezeptoren an diesem mehrstufigen Transportprozess beteiligt sind. Letztlich konnte dann doch nachgewiesen werden, dass zur Stabilisierung der intravaskulären Adhäsion und die Extravasation G-Protein-gekoppelte CXCR3 erforderlich sind. Diese Funktion bei der transendothelialen Migration von CD8⁺ Effektor-T-Zellen wird vom Chemokinrezeptor CXCR3 redundanzfrei wahrgenommen [13].

Stufe 6

Auch wenn anzunehmen ist, dass bei mit T-Zellen infiltrierten Tumoren die Stufen 1-5 des Krebsimmunzyklus erfolgreich durchlaufen wurden, besteht in der Tumormikroumgebung eine Vielzahl potenzieller Mechanismen der Immunsuppression. Zum Teil sind es die gleichen Faktoren wie VEGF, IL-10, TGF- β , Prostaglandine und Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), die das T-Zell-Priming und die zytolytische T-Zellaktivität hemmen [14].

Erschwertes Erkennen von Tumorzellen: Die CTL-Zielzellen (Krebszellen) können sich der Erkennung durch den TCR entziehen, indem sie

auf ihrer Oberfläche keine MHC-I-Proteine, vermindert MHC-I-Proteine oder solche mit veränderter Struktur exprimieren. Angriffsziele hierfür sind MHC-I-Gene, MHC-I-Moleküle oder indirekt Komponenten der Peptid-MHC Prozessierungsmaschinerie.

Immunevasion von Tumoren kann auch darauf zurückzuführen sein, dass sich Krebsklone mit Funktionsverlustmutationen in der MHC-I-Maschinerie anreichern. Denn insbesondere Krebsarten mit rekurrenten somatischen Humanes Leukozytenantigen (HLA)-Mutationen stehen im Zusammenhang mit hochregulierten Expressionssignaturen der zytolytischen Aktivität, wie es für die Tumordinfiltration durch Effektor-Lymphozyten charakteristisch ist. Das deutet darauf hin, dass die Reaktion auf Immunangriffe zu den Mutationen geführt hat [15].

Stufe 7

PD-1: Der PD1-Rezeptor ist ein Transmembranprotein der Immunglobulin-Superfamilie. Er bindet die Liganden PD-L1 und PD-L2. Ersterer Ligand, der alternativ auch als B7-H1 (B7 Homolog 1) bezeichnet wird, ist ein glykosyliertes Oberflächenprotein, das vorwiegend auf T-Zellen, B-Zellen und myeloischen Zellen exprimiert wird, während PD-L2 vorwiegend auf aktivierten Makropagen und dendritischen Zellen vorkommt. Mithilfe von PD-L1 kann der Tumor durch Bindung an PD1 die zytotoxische Funktion Tumor-infiltrierender peripherer Effektor-T-Zellen effektiv unterdrücken.

Erschöpfte T-Zellen: Die CD8-T-Zellen der Tumormikroumgebung geraten durch ständigen Antigenkontakt in eine Art Erschöpfungszustand. Solche dysfunktionalen T-Zellen sind durch vermindertes Proliferationsvermögen, schwindende Effektorfunktion und die Überexpression mehrerer inhibitorischer Rezeptoren (Immuncheckpoints) wie insbesondere des PD-1 gekennzeichnet [16]. Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass die Funktion der T-Zellen mit steigender Anzahl exprimierter Immuncheckpoints weiter eingeschränkt ist. Erschöpfte T-Zellen sind eine heterogene Zellpopulation, die sich anhand spezifischer Merkmale und ihres Ansprechverhaltens auf Immuncheckpoint-Blockade in Untergruppen mit Vorläufer- und mit terminalem Status untergliedern lassen [17].

Tumorinfiltrierende CD8⁺ T-Zellen, die ständigem Antigenkontakt und/oder entzündlichen Signalen ausgesetzt sind, geraten in einen abgestuften Verlust der Effektorfunktionen und Gedächtnis-T-

Anzeige

Zelleigenschaften. Dieser Prozess wird durch die Expression einer Reihe ko-stimulatorischer und ko-inhibitorischer Rezeptoren begleitet [18]. Positive Signale sind eine Triebfeder der T-Zellaktivierung während inhibitorische Signale die T-Zellfunktion schwächen und/oder die Ausdifferenzierung beeinflussen [17].

Inhibitorische Rezeptoren: Bei den CD8⁺ T-Zellen können mehrere ko-inhibitorische Rezeptoren nebeneinander exprimiert sein. Parallel zur PD1-Expression spielen weitere Immuncheckpoints wie TIM-3 (T-cell immunoglobulin domain, mucin domain 3), LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3 protein) und TIGIT (T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain) eine Rolle als Inhibitoren des Antitumor-Immunansprechens [19]. Den T-Zellen fehlt die Fähigkeit, Effektor-Zytokine (TNF- α , IFN- γ und IL-2) zu bilden, und sie gehen ihrer Proliferationsfähigkeit verlustig [19, 20]. Tumorspezifische T-Zellen werden im prä- und frühmalignen Stadium dysfunktional. Dieser Zustand ist zunächst noch reversibel, wird später aber unumkehrbar. Bei Vorliegen tumorreaktiver T-Zellen bei älteren Tumoren gleichen diese den dysfunktionalen T-Zellen im prä- und frühmalignen Stadium [20].

Die auf funktionellen Effektorzellen während der T-Zellaktivierung exprimierten PD-1 bleiben auf den erschöpften T-Zellen in der Tumormikroumgebung in voller Stärke erhalten. Dass sie sich durch PD1-Blockade revitalisieren lassen, schließt eine terminale Dysfunktionalität aus. Erschöpfte T-Zellen repräsentieren einen unabhängigen Differenzierungszustand. Sie unterscheiden sich phänotypisch und in mechanistischer Hinsicht von anderen dysfunktionalen T-Zell-Zuständen wie denen der Anergie und der Seneszenz [18].

Inhibitorische Zellen in der Tumormikroumgebung: Die Tumormikroumgebung beherbergt eine Vielfalt an Zellarten, die in unterschiedliche biologische Prozesse involviert sind. Sie können das Tumorwachstum befördern oder hemmen [14]. Insbesondere regulatorische T-Zellen, myeloide Suppressorzellen (MDSC) und M2-Makrophagen stellen eine Streitmacht dar, die die T-Zell-Effektorfunktion deutlich supprimieren können. Zahlreiche Tumore weisen eine beträchtliche Anreicherung von T_{regs} auf. Deren inhibitorischer Effekt auf die CD8⁺ T-Zellaktivität und die Begünstigung der Tumorsuppression haben negative Auswirkungen auf die Prognose [21]. ◀

- [1] Chen DS, Mellman I, 2013. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39:1-10.
- [3] Pio R, Ajona D, Ortiz-Espinosa S, et al. 2019. Complementing the cancer-immunity cycle. *Front. Immunol* 10:774.
- [2] Garg AD, Romano E, Rufo N, Agostinis P, 2016. Immunogenic versus tolerogenic phagocytosis during anticancer therapy mechanisms and clinical translation. *Cell Death Differ* 23:938-951.
- [4] Ferguson TA, Choi J, Green DR, 2011. Armed response: How dying cells influence T-cell functions. *Immunol Rev* 241:77-88.
- [5] Woo SR, Corrales L, Gajewski TF, 2015. The STING pathway and the T cell-inflamed tumor microenvironment. *Trends Immunol* 36:250-256.
- [6] Maimela NR, Liu S, Zhang Y, 2019. Fates of CD8⁺ T cells in tumor microenvironment. *Comput Struct Biotechnol J* 17:1-13.
- [7] Lubbers R, van Essen MF, van Kooten C, Trouw LA, 2017. Production of complement components by cells of the immune system. *Clin Exp Immunol* 188:183-194.
- [8] Banchereau J, Steinman RM, 1998. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392(6673):245-252.
- [9] Klatte T, Seligson DB, Leppert JT, et al. 2008. The chemokine receptor CXCR3 is an independent prognostic factor in patients with localized clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 179: 61-66.
- [10] Nazari A, Ahmadi Z, Hassanshahi G, et al. 2020. Effective treatments for bladder cancer affecting CXCL9/CXCL10/CXCL11/CXCR3 axis: A review. *Oman Med J* 35:e103.
- [11] Joyce JA, Fearon DT, 2015. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 348:74-80.
- [12] Motz GT, Santoro SP, Wang LP et al. 2014. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med* 20:607-615.
- [13] Mikucki ME, Fisher DT, Matsuzaki J, et al. 2015. Non-redundant requirement for CXCR3 signalling during tumoricidal T-cell trafficking across tumour vascular checkpoints. *Nat Commun* 6:7458.
- [14] Kim JM, Chen DS, 2016. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Ann Oncol* 27: 1492-1504.
- [15] Shukla SA, Rooney MS, Rajasagi M, et al. 2015. Comprehensive analysis of cancer-associated somatic mutations in class I HLA genes. *Nat Biotechnol* 33:1152-1158.
- [16] Xia A, Zhang Y, Xu J, et al. 2019. T cell dysfunction in cancer immunity and immunotherapy. *Front Immunol* 10:1719.
- [17] McLane LM, Abdel-Hakeem MS, Wherry EJ, 2019. CD8 T cell exhaustion during chronic viral infection and cancer. *Annu Rev Immunol* 37:457-495.
- [18] Wherry EJ, Kurachi M, 2015. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 15:486-499.
- [19] Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK, 2016. Lag-3, tim-3, and tigit: Co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity* 44:989-1004.
- [20] Schietinger A, Philip M, Krisnawan PM, et al. 2016. Tumor-specific T cell dysfunction is a dynamic antigen-driven differentiation program initiated early during tumorigenesis. *Immunity* 45:389-401.
- [21] Jensen HK, Donskov F, Nordmark M, et al. 2009. Increased intratumoral FOXP3-positive regulatory immune cells during interleukin-2 treatment in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 15:1052-1058.

cGAS-STING-Signalweg Sensor für zytosolische DNA

Für die Generierung einer Antitumor-Immunantwort sind dendritische Zellen (DCs) der Dreh- und Angelpunkt zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem. Dabei wird DNA im Zytosol von der zyklischen GMP-AMP-Synthase (cGAS) als „Danger-Signal“ registriert und der cGAS-STING-Signalweg aktiviert. Das ist das Signal zur Produktion von Typ-I-IFNs. Deren Signale sind wiederum für das Kreuzpriming tumorantigenspezifischer CD8⁺ T-Zellen erforderlich. Als Plattform für den cGAS-STING-Signalweg besetzen DCs eine bedeutsame Stellung im Rahmen des Krebsimmunitätszyklus.

Die Tumorimmunüberwachung wird an erster Stelle zunächst durch das angeborene Immunsystem wahrgenommen. Dessen NK-Zellen sind in der Lage, Tumorzellen zu erkennen und abzutöten. Lange Zeit war jedoch nicht bekannt, wie das adaptive Immunsystem mit ins Boot geholt wird. Seit der Entdeckung des cGAS-STING-Signalwegs vor ca. zehn Jahren ist geklärt, dass DCs die Verbindung zwischen der angeborenen und der adaptiven Immunität herstellen.

Aktivierung des cGAS-STING-Signalwegs (Abb.): Spontane wie auch behandlungsinduzierte Tumorimmunantworten setzen die Aktivierung des cGAS-STING-Signalwegs voraus. Die Reaktionskaskade führt über das Erkennen einer vom Tumor stammenden DNA im Zytosol der antigenpräsentierenden Zelle durch cGAS über die Bildung von zyklischen cGAMP aus GTP und ATP zur Translokation des im endoplasmatischen Retikulum ansässigen STING zur Kernmembran. Das ist ein wesentlicher Schritt, der zur STING-vermittelten Synthese von I-IFN führt [1].

Die Aktivierung des cGAS-STING-Signalwegs fungiert in DCs als Stimulator der I-IFN-Produktion und ist Voraussetzung für die effektive Kreuzpriming der tumorspezifischen CD8⁺ T-Zellen [2]. Über den Mechanismus, der die von gestressten

und sterbenden Tumorzellen stammende DNA in das Zytosol von DCs gelangen lässt, wird noch spekuliert.

Zwiespältige Rolle des cGAS-STING-Signalwegs: Zunächst war davon ausgegangen worden, dass der die Tumorimmunüberwachung aktivierende cGAS-STING-Signalweg primär eine Tumorsuppressorrolle einnimmt. Dann mehrten sich die Indizien für eher kontextbezogene Funktionen. Heute scheint indes gesichert, dass die Aktivierung der cGAS-STING-Achse auch zu Tumorwachstum und zu metastasierungsfördernden Signalen führen kann [3].

Durch anhaltende STING-Aktivierung kann die Infiltration von Tregs und MDSCs induziert sowie die Expression PD1-Rezeptoren auf T-Zellen und ihres Liganden PD-L1 auf Tumorzellen gesteigert werden. Das führt zu einem immunsuppressiven Tumormikromilieu und unterbindet die Antitumor-Immunantwort [4].

[1] Woo S-R, Corrales L, Gajewski TF, et al. 2014. The STING pathway and the T cell-inflamed tumor microenvironment. Trends Immunol 36:250-256.

[2] Vatner RE, Janssen EM, 2019. STING, DCs and the link between innate and adaptive tumor immunity. Mol Immunol 110:13-23.

[3] Kwon J, Bakhoun SF, 2020. The cytosolic DNA-sensing cGAS-STING pathway in cancer. Cancer Discov 10:26-39.

[4] Zhu Y, An X, Zhang X, et al. 2019. STING: a master regulator in the cancer immunity cycle. Mol Cancer 18:152.

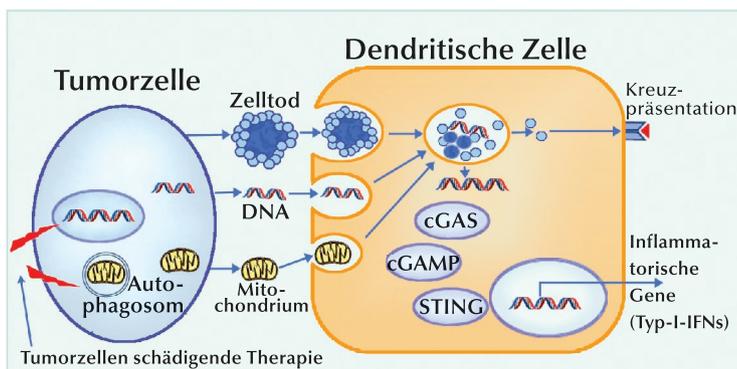


Abb.: Damit DCs zum Priming von T-Zellen, dem Erzeugen einer primären Immunantwort befähigt sind, müssen sie zunächst Tumorantigene aufnehmen. Diese werden dann aufbereitet, um sie in Verbindung mit dem MHC präsentieren zu können. **Der cGAS-STING-Signalweg:** Primär wird vom Tumor herrührende DNA im Zytosol von DCs durch die zyklische-GMP-AMP (cGAMP)-Synthase (cGAS) registriert, die dann die Bildung von cGAMP aus Guanosin-5'-triphosphat (GTP) und Adenosin-5'-triphosphat (ATP) katalysiert. Dabei wirkt cGAMP als Sekundärsignal, das an STING bindet und es aktiviert. Nachgeordnete STING-Signale induzieren proinflammatorische Gene wie insbesondere Typ-I-IFNs. Parallel dazu werden Proteine aus dem endosomalen Abbau an MHC Klasse I gebunden und an der Oberfläche kreuzpräsentiert [nach 2].

Grundlagen der Therapie mit Immuncheckpoint-Antikörpern

Inwieweit sich naive CD8⁺ T-Zellen durch die von antigenpräsentierenden Zellen dargebotenen Tumorantigene aktivieren lassen, und inwieweit sie dann beim Erkennen dieser Antigene auf Tumorzellen zu einer antitumoralen Immunantwort befähigt sind, wird ganz wesentlich von der Expression akzessorischer Membranproteine (Immuncheckpoint-Moleküle) beeinflusst. Die Entdeckung solcher Immunmodulatoren gelang in den Arbeitskreisen von gleich zwei immunologisch tätigen Wissenschaftlern. Der US-Amerikaner James P. Allison konnte zeigen, dass ein Transmembranprotein auf T-Zellen (CTLA-4) deren Ko-Aktivierung entgegenwirkt und so verhindert, dass sie zu antitumoraler Aktivität befähigt sind. Synchron dazu wurde von Tasuku Honjo in Japan mit PD-1 ein weiterer Immuncheckpoint entdeckt. Beide Forscher kamen unabhängig voneinander auf die zündende Idee: Ließe sich die Hemmfunktion der Immunmodulatoren ausschalten, wäre das ein therapeutischer Ansatz, um die Wirksamkeit zytotoxischer T-Zell-Attacken auf Krebszellen zu steigern. Für die Umsetzung ihrer Vorstellungen bis in die klinische Praxis wurden die beiden Forscher 2018 mit der Verleihung des Nobel-Preises für Medizin oder Physiologie gewürdigt.

War die neue Krebsimmuntherapie anfänglich auf das metastasierte Melanom beschränkt, konnte sie binnen kurzer Frist auf multiple Tumorarten – darunter auch Nieren- und Blasenkrebs – ausgedehnt werden [1, 2].

Negative Ko-Stimulatoren der CD8⁺ T-Zell-Aktivierung und T-Zell-Antwort spielen eine zentrale Rolle bei der peripheren Immuntoleranz, durch die unter physiologischen Bedingungen nicht angemessene Immunantworten verhindert werden. Andererseits, kann die mit der Zügelung des Immunsystems verbundene Immunsuppression bei Infektionen oder Krebs schwerwiegende Folgen haben.

Als bislang am intensivsten untersuchten Immuncheckpoint-Moleküle verkörpern das CTLA4 und der PD1-Rezeptor zwei Kontrollpunkte an verschiedenen Stationen des Krebsimmunitätszyklus mit unterschiedlichen negativen Auswirkungen auf die T-Zellfunktion. Die Bremseffekte von CTLA4 und PD-1 lassen sich mittels Immuncheckpoint-Antikörpern blockieren. Dieses Therapieprinzip der Entfesselung einer zytotoxischen Antitumorantwort liegt der Immuncheckpoint-Blockade zugrunde. In der Grundkonzeption der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wird davon ausgegangen, dass eine CTLA4-Blockade an Orten des T-Zell-Priming mit positiver Ko-Stimulation durch das T-Zelloberflächenprotein CD28 wirkt (z.B. tumordrainierende Lymphknoten). Dagegen hat die PD-1/PD-L1-Blockade ihren Wirkort in der mit T-Zellen-infiltrieren (entzündeten) Tumormikroumgebung [3]. Beide Mechanismen ergänzen einander und stellen sicher, dass T-Zell-Antworten die Selbsttoleranz bewahren und zugleich den Organismus effektiv vor Neoplasie schützen [4].

Mechanismen des Anti-CTLA4-vermittelten Tumoransprechens

Positive vs. negative Ko-Stimulation: Das CTLA4-Molekül ist ein zur Immunglobulin-Superfamilie gehörendes Oberflächenprotein auf CD8⁺ T-Zellen, das eng mit dem T-Zell-Priming und der T-Zell-Aktivierung in Verbindung steht. Seine Expression wird hochreguliert, wenn der T-Zell-Rezeptor (TCR) einen passenden, von einer dendritischen Zelle (DC) präsentierten Peptid-HLA-Komplex erkennt. Der negative Ko-Stimulator CTLA4 konkurriert mit dem positiven Ko-Stimulator CD28 um die B7-Liganden B7-1 (CD80) und B7-2 (CD86) auf antigenpräsentierenden Zellen (APCs) (Abb. 1) [5].

Erhöhte Bindungsaffinität von CTLA4: Die direkte Blockade des CTLA4-Moleküls durch einen Anti-CTLA4-Antikörper wie Ipilimumab wurde als grundlegender Mechanismus zur Unterdrückung von Tumorwachstum beschrieben [6]. Er führt zu Entfesselung der CD28-vermittelten positiven Ko-Stimulation des T-Zell-Primings. Röntgenkristallographische Analysen des Ipilimumab-CTLA4-Komplexes ließen erkennen, dass der Bindung von B7-Liganden an CTLA4 eine direkte sterische Behinderung im Wege steht [7].

Messungen der Dissoziationskinetik ergaben eine kurze Verweildauer der B7-Liganden am Ko-Stimulator CD28. Die schnelle Bindungskinetik beflügelt T-Zellen durch dynamische T-Zell-APC-Kontak-

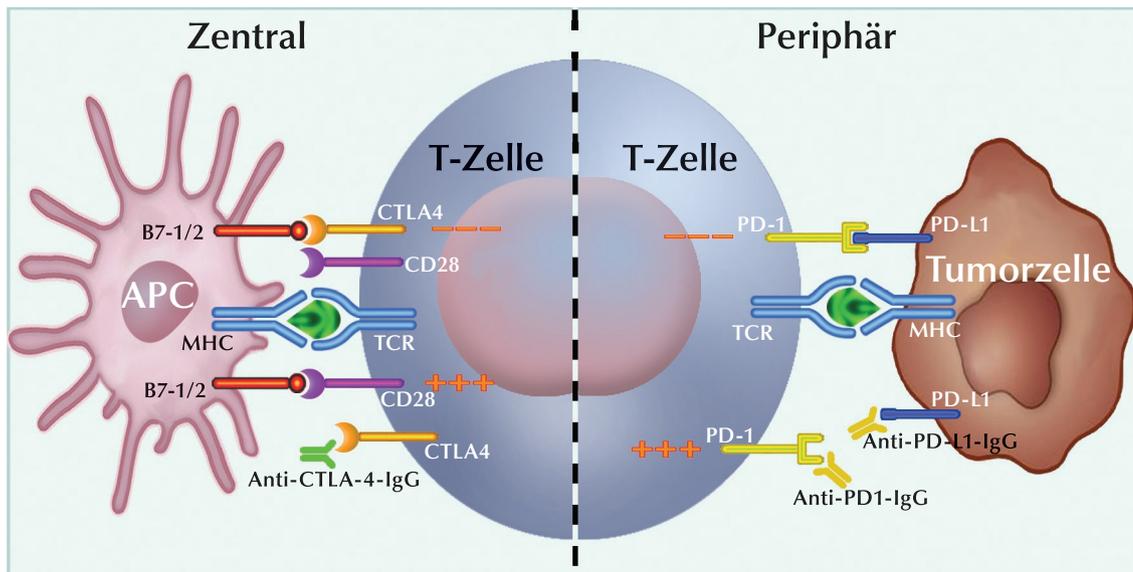


Abb. 1: Zentrale und periphere Immuncheckpoints modulieren die Reaktion der T-Zellen auf das Erkennen von Peptid-MHC-Komplexen durch den T-Zell-Rezeptor) – Die zentrale Immunaktivierung wird infolge hochaffiner Bindung der ko-stimulatorischen Liganden B7-1/2 auf APCs an CTLA4 inhibiert. Anti-CTLA4-Antikörper blockieren den Immuncheckpoint-Rezeptor und begünstigen die T-Zell-aktivierenden Interaktionen des Ko-Rezeptors CD28 mit seinen Liganden B7-1/2. Die Inhibition der peripheren Immunaktivierung von T-Zellen erfolgt durch Binden von PD-L1 auf Tumorzellen an den Immuncheckpoint-Rezeptor PD-1 auf T-Zellen. Diese In-teraktion kann durch Anti-PD-(L)1-Antikörper blockiert werden [5].

te beim Absuchen der APCs nach Antigenen [7]. Andererseits kann das CTLA4 durch höhere Affinität zu den B7-Liganden einen verstärkten Dämpfungseffekt auf die TCR-Signalübertragung und T-Zellaktivierung entwickeln.

Untersuchungen an Maus-Modellen ließen erkennen, dass eine CTLA4-Blockade in der Tumormikroumgebung – nicht aber in sekundären lymphatischen Organen – zum Anwachsen der neoantigen-spezifischen CD8+ T-Zellpopulation führt [9].

Tertiäre lymphoide Strukturen: In der Konzeption des Krebsimmunitätszyklus wird davon ausgegangen, dass die Kreuzpräsentation der von APCs aufgenommen und prozessierten Tumorzellantigene an CD8-T-Zellen erst nach dem Trafficking der APCs in tumordrainierende Lymphknoten erfolgt. Andererseits wird es für durchaus plausibel erachtet, dass das Priming und die Aktivierung von T-Zellen auch in der Tumormikroumgebung stattfinden können. Für die Enthemmung der T-Zellen durch CTLA4-Blockade ergäben sich dadurch keine Hindernisse. Es ist indes nicht klar, bis zu welchem Umfang APCs die Tumorantigene zum Priming von T-Zellen gleich in der Tumormikroumgebung prozessieren und direkt kreuzpräsentieren können.

Als eine beachtenswerte Möglichkeit werden auch dem Tumor angegliederte tertiäre lymphoide Strukturen (TLS) als ein Ort der Antigenpräsentation

ins Spiel gebracht [10]. Bei Blasenkrebs-Patienten wurden wohlgeformte TLS in aggressiven hochgradigen MIBC vermehrt vorgefunden [11]. Nierenzellkarzinome mit niedriger Immuncheckpoint-Expression und reifen dendritischen Zellen in peritumoralen Immunaggregaten (tertiären lymphoiden Strukturen) standen mit einer vorteilhaften Prognose im Zusammenhang [12].

Weitere Effekte der CTLA4-Blockade: Neben antitumoralen Mechanismen durch direkte CTLA4-Blockade wurde in präklinischen Studien auch die Depletion regulatorischer T-Zellen als ein antitumoraler Effekt der Anti-CTLA4-Therapie nachgewiesen [13].

Zu den therapeutischen Effekten der CTLA4-Blockade mit Ipilimumab trägt auch eine Umformung und Ausweitung des peripheren TCR-Repertoires bei. Daten hierzu stammen im Wesentlichen aus präklinischen Modellen und Melanom- wie auch Prostatakrebs-Patienten. Die Behandlung mit CTLA4-Blockade führte zu erhöhter TCR-Diversität, die sich in der Anzahl spezifischer TCR-Klonotypen widerspiegelte. Das Repertoire an Klonotypen kann sich über mehrere Monate der Therapie kontinuierlich erweitern. Günstige klinische Ergebnisse stehen mit einem verminderten Verlust an Klonotypen im Zusammenhang, d. h. dem Erhalt der hochfrequenten TCR-Klonotypen unter der Ipilimumab-Behandlung [14].

Für Patienten mit kastrationsresistentem Prosta-

Mit Immuncheckpoint-Blockade wird bei mehreren Krebsarten ein dauerhaftes Ansprechen erreicht.

Die Perspektive kurativer onkologischer Therapien scheint damit in den Bereich verwirklichter Wunschvorstellungen gerückt zu sein.

**Inhibitorische
Signale des PD-1 und
seiner Liganden
PD-L1 und PD-L2
regulieren das
Gleichgewicht
zwischen
T-Zellaktivität,
Toleranz und
Immunpathologie**

takrebs kann eine größere Diversifikation des T-Zell-Repertoires sowohl schädlich als auch vorteilhaft sein. Unmittelbar nach einer Behandlung mit Ipilimumab trat eine rasche Expansion des T-Zell-Repertoires auf. Diese war bei Patienten mit immunbezogenen Nebenwirkungen größer als bei Patienten ohne derartige Ereignisse [15].

Mechanismen des Anti-PD-1/PD-L1-vermittelten Tumoransprechens

PD-1/PD-L1 biologische Funktion: Das PD1-Molekül war 1992 bei seiner Entdeckung zunächst als Vermittler von Apoptose „erkannt“ worden (daher der etwas irreführende Name: *programmed cell death protein 1*). Erst danach wurde zunächst an Mausmodellen erkannt, dass die Rolle des PD-1 – dem CTLA4 vergleichbar – in der Vermeidung eines hyperaktiven Immunsystems zu suchen ist [4]. Eine Zügelung von Immunantworten der Effektor-T-Zellen und der regulatorischen T-Zellen wird hauptsächlich via PD1-aktivierte intrazelluläre inhibitorische Signale ausgelöst. Diese von PD-L1 (PD-L2) hervorgerufene Bremsfunktion reguliert das Gleichgewicht zwischen T-Zell-Aktivierung, Toleranz und Fehlfunktionen des Immunsystems [16].

Induktion und Aufrechterhalt peripherer Toleranz: Im Jahr 2008 waren in der japanischen „Nobelpreis-Schmiede“ die Vorstellungen über die Möglichkeiten der therapeutischen Einflussnahme auf den PD1-PD-L-Signalweg hinsichtlich der Vermeidung von Autoimmunerkrankungen und der Behandlung von Tumoren bereits fest umrissen [17]. Andererseits hatten die Forscher dazu noch eine ganze Liste mit noch offenen Fragen. Indes war es bereits deutlich, dass die PD1-PD-L-Interaktion im Rahmen der immunologischen Toleranz eine duale Rolle wahrnimmt: PD-L1 auf antigen-präsentierenden Zellen schalten die autoreaktiven T-Zellen aus und induzieren so periphere Toleranz. Auf Parenchymzellen halten PD-L1 die bestehende Toleranz aufrecht, indem sie die Zerstörung von Gewebe durch die Supprimierung von Effektor-T-Zellen verhindern [17].

PD1-/PD-L-exprimierende Zellen: Bei Immuntherapien in der Uro-Onkologie ist das Membranprotein PD-1 der bedeutsamste immunregulatorische Checkpoint. Er wird von Antigen-aktivierten

T- und B-Zellen wie auch NK-Zellen exprimiert. Der PD1-Rezeptor ist ein Transmembranprotein der Immunoglobulin-Superfamilie. Er bindet die Liganden PD-L1 und PD-L2. Ersterer Ligand, der alternativ auch als B7-H1 (B7 Homolog 1) bezeichnet wird, ist ein glykosyliertes Oberflächenprotein, das vorwiegend auf Tumorzellen, T-Zellen, B-Zellen und myeloischen Zellen exprimiert wird, während PD-L2 vorwiegend auf aktivierten Makrophagen und dendritischen Zellen vorkommt. Mithilfe von PD-L1 kann der Tumor durch Bindung an PD-1 die zytotoxische Funktion Tumor-infiltrierender peripherer Effektor-T-Zellen effektiv unterdrücken.

Rascher Aufstieg in die Klinik: Nach Heilerfolgen bei präklinischen Modellen wurde die Effektivität monoklonaler Anti-PD1-Antikörper, die die inhibitorische Immunregulation der PD-L1-PD1-Achse unterbinden, auch in klinischen Prüfungen bei Patienten mit refraktärem oder nicht resezierbarem Melanom nachgewiesen. In dieser Indikation begann danach die zunächst von der FDA sanktionierte Immuntherapie mit Pembrolizumab und Nivolumab. Nach der Testung bei weiteren Krebsarten waren ab 2016 auch Prüfungen bei urologischen Tumoren erfolgreich und resultierten in Zulassungen von Nivolumab bei NZK und UC sowie von Pembrolizumab für UC.

Die Behandlung mit den Anti-PD1-Therapien erwies sich der mit CTLA4-Blockade als überlegen.

Anhand der erst durch die T-Zell-Aktivierung induzierten Expression des PD1-Moleküls auf T-Zellen lässt sich ablesen, dass PD-1 die Immunantwort erst in den peripheren Geweben und nicht bereits während der Frühphase des Krebsimmunitätszyklus in den Lymphknoten reguliert [6].

Kombinationstherapien

Krebstherapien sind aufgrund genetischer und phänotypischer Heterogenität der Tumore in ihrer Effektivität und des Umfangs ihrer Responderpopulation oft erheblich eingeschränkt. Das hat sich insbesondere bei den neuen Krebsimmuntherapien als wohl gravierendstes Manko erwiesen. Daher werden mit Kombinationsimmuntherapien häufigere und verbesserte Therapieansprechen angestrebt. Zugleich soll aber auch die Wahrscheinlichkeit minimiert werden, dass einzelne Patienten Therapieresistenzen entwickeln [18]. Primär wurde in Erwägung gezo-

gen, dass weitere kompensatorisch hochregulierte Immuncheckpoint-Moleküle die therapeutische Effizienz der Monotherapien einschränken könnten. Entsprechend dieser Vorstellung und der Erkenntnis, dass PD-1 und CTLA4 die T-Zell-Aktivierung durch unterschiedliche Mechanismen abschwächen, versprach die kombinierte Blockade von PD-1 und CTLA4 im Vergleich mit den jeweiligen Monotherapien eine verbesserte Effektivität [7]. Diesbezüglich erreichte die Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab den erwarteten Überlebensbenefit für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NZK [19].

Rationale: Wenn jeweils nur eine Minderheit der Patienten von dem bestechend lang anhaltenden Ansprechen auf die Blockade einzelner Immuncheckpoints profitiert, war es nur naheliegend den Kreis der profitierenden Patienten mit der kombinierten Blockade womöglich erweitern zu können. Auch wenn die CTLA4-Inhibition eher dem Melanom vorbehalten war, empfahl sich zunächst eine Kombination der breiter anwendbaren PD1-Blockade mit CTLA4-Inhibition. Ein solches Konzept ist beim Nierenzellkarzinom bereits mit zuvor ungeahnten Effektivitätssteigerungen in der Klinik angekommen [19]. Daneben sind insbesondere für behandlungsnaive Patienten mit metastasiertem NZK bereits Kombinationen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren plus Tyrosinkinase-Inhibitoren in der klinischen Anwendung [20].

Additive und/oder neue Therapieeffekte: Eine entscheidende Frage ist, ob eine Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen Immuncheckpoint-Blockern die gleichen T-Zell-Populationen wie die Monotherapien als Angriffsziel hat.

Bei genidentischen murinen Tumoren und in klinischen Tumorgewebeproben wurde das Ansprechen der T-Zell-Populationen auf Monotherapien und die Kombination von Anti-CTLA4-plus Anti-PD1-Therapien unter Zuhilfenahme eines Massenzytometrie-basierten Systems umfassend analysiert. Dabei ließen sich den massenzytometrischen Daten der Kombinationspräparate zumeist additive Effekte der Monotherapien entnehmen. Darüber hinaus konnten auch mehrere spezifische Effekte der Kombinationstherapie ermittelt werden. Das betrifft vor allem die Stärkung der Immunantwort, indem die Kombinationstherapie einen Umstieg von der Expansion des erschöpften CD8-T-Zell-Phänotyps zur Expansion der aktivierten Effektor-CD8-T-Zellen herbeiführt [21].

Studienlandschaft: Kombinationstherapien gelten als vielversprechendste Ansätze zur Vergrößerung des Anwendungsbereichs und der Effektivität von Therapien mit Immuncheckpoint-Blockade. In mehr als tausend klinischen Studien werden gegenwärtig Kombinationen von Substanzen der PD1-Blockade mit jedweder anderen therapeutischen Modalität getestet [22].

In der urologischen Onkologie zugelassene Anti-Immuncheckpoint-Antikörper

Zur Blockierung der Übertragung eines Hemmsignals zwischen Immuncheckpoints und ihren Liganden (wie zwischen PD-1 und seinem Liganden PD-L1) oder CTLA4 und den B-Liganden gibt es eine Reihe monoklonaler Antikörper (MAbs). Sie stellen das pharmazeutische Rüstzeug der Krebsimmuntherapie mittels Immuncheckpoint-Blockade dar. Diese Funktion wird vom Fab-Fragment des MAb wahrgenommen [23]. Hierdurch konnten in der klinischen Arena seit einem Jahrzehnt bei zahlreichen Krebsarten, darunter dem Nierenzellkarzinom und dem Urothelkarzinom, Aufsehen erregende Ergebnisse erreicht werden.

Auswahl des IgG-Isotyps: Für ein zufriedenstellendes Ansprechen von Tumoren auf die Behandlung mit Antikörpern spielt zunächst einmal die Auswahl des IgG-Isotyps eine Rolle. Ein wesentlicher Punkt hierbei ist die Berücksichtigung der Bindungsfähigkeit des Antikörpers an Fc-gamma-Rezeptoren (FcγRs) von Effektorzellen. Die beiden PD1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind monoklonale Antikörper vom humanen IgG4-Isotyp mit der S228P-Mutation (IgG4S228P). Diese haben schweren Ketten, bei denen die Fähigkeit zur Effektorbindung ähnlich der beim Wildtyp-IgG4 erhalten geblieben ist. Andererseits haben sie eine stabilere dimere Struktur ohne die Fähigkeit des Wildtyp-IgG4, auf Proteinebene die Antigen-bindenden Domänen auszutauschen. Alle PD-L1-Inhibitoren wie auch der CTLA4-Inhibitor Ipilimumab sind vom IgG1-Isotyp. Die Auswahl des IgG4-Isotyps für Nivolumab und Pembrolizumab erfolgte in erster Linie aufgrund sehr niedriger Affinität des IgG4 zu FcγRIIIa. Andererseits war von einer signifikanten Bindung an den FcγRI durch die FC-Gelenkregion des IgG4-Antikörpers auszugehen. Diese wurde offensichtlich berechtigtermaßen nicht als allzu gravierend angesehen.

Die Erstlinienbehandlung mit kombinierten Immuntherapien hat die Therapielandschaft des Nierenzellkarzinoms mit zuvor nie erreichter Effektivität verändert.

Antikörper- und Komplement-abhängige Zytotoxizität: Die konstante Region der Anti-PD1-Antikörper spielt insofern eine besondere Rolle, als sich über sie Effektorzellen wie Makrophagen mit ihren Fcγ-Rezeptoren (FcγRs) andocken können oder die Aktivierung der Komplementkaskade erfolgt. Die Folge sind antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) bzw. Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC). Bei Anti-PD1-Antikörpern führte das zur Dezimierung wertvoller zytotoxischer CD8⁺ T-Lymphozyten durch Effektorzellen (z. B. Makrophagen oder natürliche Killerzellen) [24].

An einem Mausmodell wurde die Fähigkeit eines Anti-PD1-IgG4S228P-Antikörpers nachgewiesen, PD-1⁺ T-Zellen und FcγRI⁺ Makrophagen zu vernetzen. Eine solche Fähigkeit könnte seine Anti-Tumoraktivität einschränken – insbesondere in einer mit Makrophagen angereicherten Tumormikroumgebung. Derart negative Auswirkungen eines Anti-PD1-Antikörpers auf die Antitumoraktivität sollten sich durch Beseitigung der Effektorfunktionen beseitigen lassen [25].

Nivolumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper des IgG4-Subtyps, der mit hoher Affinität (~3nM) an PD-1 bindet und somit dessen Interaktion mit den spezifischen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Sowohl ADCC als auch CDC werden nicht aktiviert.

Der IgG4-Isotyp zeichnet sich durch eine verminderte Bindung an FcγRIII aus, wodurch Komplement-abhängige und Antikörper-abhängige zelluläre zytolytische Funktionen minimiert werden. Dies reduziert das Risiko einer ungewollten Depletion aktivierter, PD1-positiver aktivierter Lymphozyten durch NK-Zellen oder Makrophagen. Bei Nivolumab wurde auch die Hinge-Region durch gentechnisches Einführen der Punktmutation S228P stabilisiert. Dadurch vermindert sich der Fab-Austausch zwischen IgG-Molekülen.

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom IgG4- α -Isotyp mit einer die dimere Struktur stabilisierenden Sequenzänderung in der Fc-Region. Seine Herstellung erfolgt mittels rekombinanter DNA-Technologie in chinesischen Hamster-Ovarialzellen. Der PD1-Inhibitor verstärkt die Antitumor-Immunität indem er die Interaktionen des Immuncheckpoint-Rezeptors mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert und damit inhibitorische Signale an die T-Zellen unterbindet.

Avelumab ist ein vollhumaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der selektiv gegen den PD-L1

gerichtet ist und die PD-1/PD-L1-Interaktionen inhibiert. Der PD1-PD-L2-Signalweg wird durch den Anti-PD-L1-Antikörper dagegen nicht tangiert. Als möglicherweise hinzukommender Mechanismus der gegen den Krebs gerichteten Aktivität von Avelumab wurde die Induktion der In-vitro-Lyse von Tumorzellen via ADCC interpretiert. Das ermöglichte der Erhalt einer nativen Fc-Region. Andererseits soll der Anti-PD-L1-Antikörper keinen signifikanten Effekt auf Immunzellen haben.

Atezolizumab ist ein gentechnisch erzeugter, vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper vom IgG1-Isotyp, der selektiv an PD-L1 bindet. Dadurch wird die Interaktion des Liganden mit dem Rezeptor PD-1 blockiert und somit die T-Zell-Toleranz gegenüber Tumorzellen überwunden. Eine bei Atezolizumab gentechnisch veränderte Fc-Domäne verhindert eine T-Zell-Depletion durch ADCC und CDC.

Durvalumab ist ein hochaffiner gegen PD-L1 gerichteter humaner monoklonaler IgG1- α -Antikörper. Er induziert keine Tumor- oder Immunzelllyse via ADCC.

Die FDA-Zulassung von Durvalumab erfolgte eigens für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Tumor trotz einer Behandlung mit Platin-basierter Chemotherapie progredient geworden ist. Hierunter fallen auch Tumore, die innerhalb von 12 Monaten einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie progredient geworden sind.

Ipilimumab ist ein gegen CTLA-4 gerichteter vollständig humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper der spezifisch an CTLA-4 auf aktivierten T-Zellen bindet. CTLA-4 ist ein zentraler inhibitorischer Rezeptor, der die T-Zell-Funktion beeinträchtigt und in der Priming-Phase des Immunansprechens eine zentrale Rolle spielt. Ipilimumab blockiert die durch die CTLA4-B7-Interaktion vermittelten hemmenden Signale in der Antigenerkennungs- und T-Zell-Aktivierungsphase (Priming) und kann die gegen den Tumor gerichtete Immunantwort verstärken [26]. ◀

- [1] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. 2015. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803-1813.
- [2] 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 (KEY-NOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18:1483-1492.
- [3] Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, et al. 2017. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade. *Cell* 170:1120-1133 e1117.
- [4] Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ, 2020. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>
- [5] Su MY, Fisher DE. 2016. Immunotherapy in the precision medicine era: Melanoma and beyond. *PLOS Med* 13(12): e1002196.
- [6] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. 2018. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov* 8:1069-1086.
- [7] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. 2018. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov* 8:1069-1086.
- [8] Ramagopal UA, Liu W, Garrett-Thomson SC, et al. 2017. Structural basis for cancer immunotherapy by the first-in-class checkpoint inhibitor ipilimumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114: E4223-E4232.
- [9] van der Merwe PA, Bodian DL, Daenke S, et al. 1997. CD80 (B7-1) binds both CD28 and CTLA-4 with a low affinity and very fast kinetics. *J Exp Med* 185:393-403.
- [10] Engelhard VH, Rodriguez AB, Mauldin IS, et al. 2018. Immune cell infiltration and tertiary lymphoid structures as determinants of antitumor immunity. *J Immunol* 200:432-442.
- [11] Koti M, Xu AS, Ren KYM, et al. 2017. Tertiary lymphoid structures associate with tumour stage in urothelial bladder cancer. *Bladder Cancer* 3:259-267.
- [12] Giraldo NA, Becht E, Pagès F, et al. 2015. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 21:3031-40.
- [13] Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, et al. 2013. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med* 210:1695-1710.
- [14] Cha E, Klinger M, Hou Y, et al. 2014. Improved Survival with T Cell Clonotype Stability After Anti-CTLA-4 Treatment in Cancer Patients. *Sci Transl Med* 6: 238ra70.
- [15] Oh DY, Cham J, Zhang L, et al. 2017. Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T cell repertoire. *Cancer Res* 77:1322-1330.
- [16] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Arlene H Sharpe AH, 2008. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 26:677-704.
- [17] Okazaki T, Honjo T, 2006. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 27:195-201.
- [18] Palmer AC, Sorger PK, 2017. Combination cancer therapy can confer benefit via patient-to-patient variability without drug additivity or synergy. *Cell* 171:1678-1691.
- [19] Motzer RJ, Tannir NM, Dermott DF, et al. for the CheckMate 214 Investigators, 2018. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378:1277-1290.
- [20] Rassy E, Flippot R, Albiges L, 2020. Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 12: 1-13.
- [21] Wei SC, Anang N-AAS, Sharma R, et al. 2019. Combination anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 checkpoint blockade utilizes cellular mechanisms partially distinct from monotherapies. *PNAS* 116:22699-22709.
- [22] Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM, 2018. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol* 29:84-91.
- [23] Golay J, Andrea AE, 2020. Combined anti-cancer strategies based on anti-checkpoint inhibitor antibodies. *Antibodies* 9: 17.
- [24] Bruhns P, Iannascoli B, England P, et al. 2009. Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood* 113:3716-3725.
- [25] Zhang T, Song X, Xu L, et al. 2018. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 67:1079-1090.
- [26] Buchbinder E, Hodi FS, 2015. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. *J Clin Invest* 125:3377-3383.
- [27] Gopalakrishnan D, Koshkin VS, OrNSTein MC, et al. 2018. Immune checkpoint inhibitors in urothelial cancer: recent updates and future outlook. *Ther Clin Risk Manag* 14:1019-1040.
- [28] Raimondi A, Sepe P, Zattarin E, et al. 2020. Predictive biomarkers of response to immunotherapy in metastatic renal cell cancer. *Front Oncol* 10:1644.
- [29] Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, et al. 2018. TGF-β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 554:544-548.
- [30] Raja R, Kuziora M, Brohawn PZ, et al. 2018. Early reduction in ctDNA predicts survival in patients with lung and bladder cancer treated with durvalumab. *Clin Cancer Res* 24:6212-6222.
- [31] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. 2018. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 359: 91-97.
- [32] Samstein RM, Lee C-H, Shoushtari AN, et al. 2019. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 51:202-206.
- [33] Zhang C, Li Z, Qi F, et al. 2019. Exploration of the relationships between tumor mutation burden and immune infiltrates in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Transl Med* 7:648.
- [34] Liu Y, Chen L, Zhang S, et al. 2020. Somatic mutations in genes associated with mismatch repair predict survival in patients with metastatic cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Oncol Lett* 20: 27.
- [35] McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, et al. 2016. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 351:1463-1469.
- [36] Wang B, Wu S, Zeng H, et al. 2015. CD103⁺ tumor infiltrating lymphocytes predict a favorable prognosis in urothelial cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 194:556-562.
- [37] Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, et al. 2007. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother* 56:1173-1182.
- [38] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. 2010. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 28:3167-3175.
- [39] Okada M, Shimizu K, Iyoda T, et al. 2020. PD-L1 expression affects neoantigen presentation. *iScience* 23, 101238.
- [40] Scott KEN, Cleveland JL, 2016. Lactate wreaks havoc on tumor-infiltrating T and NK cells. *Cell Metab* 24:649-650.
- [41] Gottfried E, Kunz-Schughart LA, Ebner S, et al. 2006. Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression. *Blood* 107:2013-2021.
- [42] Brand A, Singer K, Koehl GE, et al. (2016). LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell Metab* 24:657-671.
- [43] Pilon-Thomas S, Kodumudi KN, El-Kenawi AE, et al. (2016). Neutralization of tumor acidity improves antitumor responses to immunotherapy. *Cancer Res* 76:1381-1390.
- [44] Uyttenhove C, Pilote L, Théate I, et al. 2003. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 9:1269-1274.
- [45] Liu X, Newton RC, Friedman SM, Scherle PA, 2009. Indoleamine 2,3-dioxygenase, an emerging target for anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 9:938-952.
- [46] Hornyák L, Dobos N, Koncz G, et al. 2018. The role of indoleamine-2,3-dioxygenase in cancer development, diagnostics, and therapy. *Front Immunol* 9:151.
- [47] Riesenberger R, Weiler C, Spring O, et al. 2007. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in tumor endothelial cells correlates with long-term survival of patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 13:6993-7002.
- [48] Seeber A, Klinglmaier G, Fritz J, et al. 2018. High IDO-1 expression in tumor endothelial cells is associated with response to immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 109:1583-1591.

Fortgeschrittenes/metastasiertes Urothelkarzinom

Zulassungsrelevante Studien mit Immuncheckpoint-Antikörpern

Blasenkrebs ist eine häufige aggressive Krebserkrankung, bei der die Patienten nach dem Progress mit den bisherigen Therapieoptionen eine sehr begrenzte lebensverlängernde Perspektive hatten. In nahezu 30 Jahren war kein wesentlicher therapeutischer Fortschritt erzielt worden. Diesbezüglich ist die Krebsimmuntherapie im Begriff den Stillstand mit Immuncheckpoint-Blockade zu überwinden. Nachdem die immuntherapeutische Behandlung im frühen Stadium mit der intravesikalen Instillation des Bacillus Calmette-Guérin (BCG) anhaltend erfolgreich ist, steht heute mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren auch für fortgeschrittene Stadien ein neuer Therapiepfeiler zur Verfügung. Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom (mUC) gilt die Cisplatin-basierte Chemotherapie nach wie vor als empfohlener Behandlungsstandard, von dem heute bei für Platin nicht geeigneten Patienten mit Immuncheckpoint-Blockade abgewichen werden kann.

Die Disposition für ein Ansprechen von Blasenkrebs auf Immuncheckpoint-Inhibitoren liegt aufgrund langjähriger positiver Erfahrungen mit der intravesikalen Instillation mit BCG quasi auf der Hand. Urothelkarzinome sind genetisch heterogene Tumore mit einem hohen Anteil an somatischen Mutationen. Betroffen sind insbesondere Gene mit Bezug zur Zellzyklusregulation, zur Chromatinregulation und zu Kinase-Signalwegen [1]. The Cancer Genome Atlas (TCGA) nennt 32 dieser Gene mit häufig rekurrenten Mutationen. Hinzu kommen neun Gene, die nach bisherigem Kenntnisstand bei keiner anderen Krebsart nennenswert mutiert sind [2].

Das UC gehört neben dem Melanom und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zu den hochgradig immunogenen Malignitäten mit einer hohen Mutationsfrequenz [3]. Die Immunogenität des Blasenkrebses lässt sich von der frühen Entwicklung bis zu jedwedem Stadium während der Tumorprogression nachverfolgen. Der Tumor kann jeweils mit einer Immuntherapie behandelt werden [4].

Bei mehreren Krebsarten – darunter auch dem Urothelkarzinom – ist die Schlüsselrolle der tumorinfiltrierenden CD8⁺ T-Zellen für die Antitumor-

Immunität beschrieben worden. Dabei stand eine hohe Dichte dieser Effektorzellen in der Tumormikroumgebung mit einer verlängerten Überlebenswahrscheinlichkeit in Verbindung [5]. Untersuchungen der prätherapeutischen Tumorgewebe von einer UC-Studienkohorte ergaben, dass 47% der Tumore mit Immunzellausgrenzung, 27% als Immunwüste und 26% als mit Immunzellen infiltrierter (entzündlicher) Phänotyp zu klassifizieren waren [6]. Die Genexpressionsanalyse ergab bei letzteren Phänotyp Signaturen für CD8⁺ T-Effektorzellen und PD-L1. Dies spiegelte sich in der höchsten Ansprechrate auf die Therapie mit Immuncheckpoint-Blockade wider [7].

Für die Behandlung von Blasenkrebs gibt es aktuell fünf Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper. Drei davon sind Anti-PD-L1- (Atezolizumab, Avelumab und Durvalumab) und zwei Anti-PD1-Antikörper (Nivolumab und Pembrolizumab) [8, 9]. Seit 2016 wurden von der FDA fünf und von der EMA vier Anti-PD-(L)1-Antikörper für die Behandlung des Blasenkrebses und anderer urothelialer Karzinome zugelassen.

Die systemische Immuntherapie ist für Patienten geeignet, die für alle platinbasierten Chemotherapie-Regime nicht in Frage kommen – und dies unabhängig vom Status der PD-L1-Expression. Sie

ist auch für jene Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom eine Option als initiale Therapie, wenn sie nur für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind und ihr Tumor PD-L1 exprimiert [10].

PD-1/PD-L1-Inhibitoren als Erstlinientherapie bei Nichteignung für Cisplatin-basierte Regime

Urothelkrebs ist ein aggressiver, bösartiger Tumor, mit dem bis zu zwei Drittel der Betroffenen aufgrund beeinträchtigtem Performance Status oder Komorbidität (z.B. Nierenfunktionsstörung) für den Behandlungsstandard mit Cisplatin nicht geeignet sind. Inwieweit solche Patienten für die Erstlinien-Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in Frage kommen, wurde in klinischen Studien mit Pembrolizumab und mit Atezolizumab geprüft.

Pembrolizumab — In der multizentrischen, einarmigen Phase-2-Studie KEYNOTE-052 wurden Aktivität und Sicherheit von Pembrolizumab bei nicht für Cisplatin-Regime geeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem UC untersucht (Abb. 1). Es sollte über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren nach Aufnahme des letzten Teilnehmers nachverfolgt werden. Die Behandlung wurde bis zum bestätigten Progress, bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität, bis zur Widerrufung der Teilnahmeeinwilligung durch den Arzt/Patienten oder nach kompletierter 24-monatiger Behandlungsdauer fortgesetzt [11].

Primärer Endpunkt war die ORR gemäß der radiologischen Beurteilung durch unabhängiges Überprüfungsgremium nach RECIST v1.1. Sekundäre Endpunkte waren DoR, PFS, OS sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden jeweils in der Gesamtkohorte und gesondert nach PD-L1-Expressionsstatus bestimmt. Die PD-L1-Expression wurde anhand des kombinierten Positivscores (CPS) dichotom in <10 und ≥10 eingeteilt. Es handelt sich um den Anteil PD-L1-markierter Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen) bezogen auf die Gesamtzahl viabler Tumorzellen. Als PD-L1-positiv galt ein CPS ≥10 [10].

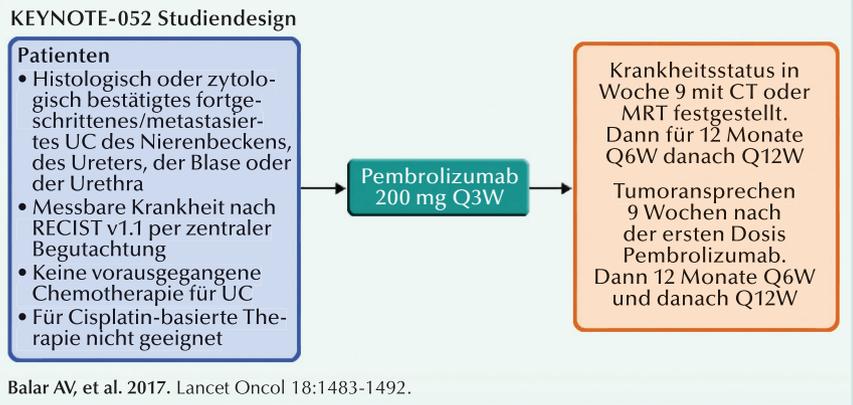


Abb. 1: Multizentrische einarmige Phase-II-Prüfung von Pembrolizumab als Erstlinien-Therapie von fortgeschrittenem/metastasiertem UC bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind [11].

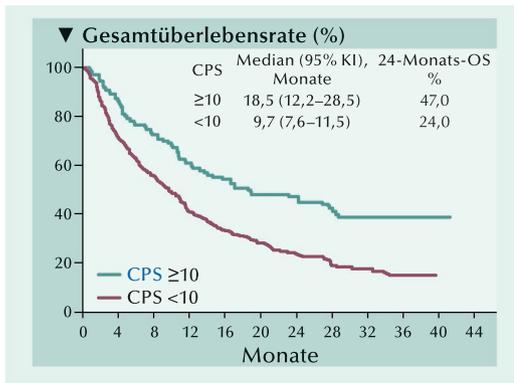


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensdauer gesondert nach kombiniertem Positivscore ≥/ <10 [12].

Zum Datenabschluss (26. September 2018) betrug das Follow-up mindestens zwei Jahre seit der letzte Patient aufgenommen worden war. Die 370 Patienten, denen zumindest eine Dosis Pembrolizumab appliziert worden war, bildeten die Population für Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen [12].

Tab. 1: KEYNOTE-052 – Ergebnisse nach Minimum 2 Jahre Follow-up

	Gesamt-population	PD-L1: CPS ≥10 (n=110)	PD-L1: CPS <10 (n=251)
ORR	106 (28,6%) 33 (8,9%) CR 73 (19,7%) PR	52 (47,3%) 22 (20,0%) CR 30 (27,3%) PR	51 (20,3%) 10 (4,0%) CR 41 (16,3%) PR
PFS	Median 2,2 Monate		
OS	11,3 Monate 12/24 Monate 46,9% bzw. 31,2%	18,5 Monate 24 Monate 47%	9,7 Monate 24 Monate 24%

Vuky J, et al. 2020. J Clin Oncol 38:2658-2666.

Baseline-Charakteristika: An 91 akademischen Zentren in 20 Ländern waren zwischen 24. Februar 2015 und 8. August 2016 insgesamt 374 Patienten rekrutiert worden. Die Patienten waren im Median 74 Jahr alt, 38% waren in einem Alter zwischen 75 und 84 Jahren und 11% waren 85 Jahre und älter. 42% der Patienten hatten einen schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) und 85% Visceralmetastasen. Bei 49% der Patienten waren renale Störungen und bei 9% ein ECOG-PS 2 plus renale Störungen der Grund für das Aussetzen der Cisplatin-haltigen Chemotherapie. Die PD-L1-Expression wurde in Tumorgewebe und entzündlichen Zellen gemessen, die aus Tumorbiospien zu Studienbeginn gewonnen wurden [11].

Therapieansprechen: Die ORR-Rate war in der Subgruppe Patienten mit hoher PD-L1-Expression mehr als doppelt so hoch wie in der Subgruppe mit niedriger PD-L1-Expression (Tab. 1).

Die mediane DoR betrug 31,1 Monate. Ein ≥ 12 - und ≥ 24 -monatiges Ansprechen wurde in 67,0% bzw. 52,0% der Fälle erreicht [12].

Überlebensdaten: Die 6- und 12-monatigen PFS-Raten betragen 33,4% bzw. 22,0%. Insgesamt 277 Patienten (74,9%) waren gestorben. Bemerkenswerterweise war eine hohe PD-L1-Expression mit einer deutlich erhöhten OS-Wahrscheinlichkeit assoziiert (Tab.1; Abb. 2).

Sicherheit und Verträglichkeit: Die langfristigen Nachbeobachtungsdaten von KEYNOTE-052 bestätigen eine vorteilhafte Verträglichkeit von Pembrolizumab [12].

In 67% der Fälle wurden TRAEs registriert – davon am häufigsten Fatigue (18,1%) und Pruritus (17,8%). Von zumindest Grad 3 TRAEs waren 20,8% der Patienten betroffen. Die Inzidenzrate

an jedweden und schwerwiegenden TRAEs bei Patienten mit ≥ 12 Monate anhaltender Behandlung mit Pembrolizumab betrug 55% bzw. 6%.

Die Rate an immunvermittelten Nebenwirkungen betrug 25,9%. Davon waren Hypothyroidismus (42), Pneumonitis (17), Hyperthyroidismus (11), und Colitis (11) am häufigsten. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen vergingen mit Kortikosteroid-Behandlung ohne Folgeerscheinungen.

Vierunddreißig Patienten (9,2%) brachen die Studie aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen ab – 16 davon aufgrund gravierender TRAEs. Von 18 gestorbenen Patienten wurde der Tod in einem Fall einem TRAE (Myositis) zugeschrieben [12].

Zulassung: Pembrolizumab erhielt auf Grundlage der Ergebnisse aus der Phase-2-Studie KEYNOTE-052 im Mai 2017 die beschleunigte FDA-Zulassung zur Behandlung von nicht für Cisplatin geeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem UC. Dieselbe Zulassung wurde von der EMA erteilt.

Atezolizumab –Die Kohorte 1 der multinationalen Phase-2-Studie IMvigor 210 (Abb. 3) umfasste 119 Patienten mit a/mUC, die ≥ 1 der folgenden Einschränkungen aufwiesen: Glomeruläre Filtrationsrate >30 und <60 ml/min (Cockcroft-Gault-Formel), Hörverlust Grad ≥ 2 , periphere Neuropathie oder ECOG Performance Score 2. Die Patienten wurden entsprechend denen in Kohorte 2 nach ihrer IHC PD-L1-Expression in mit IC0 ($<1\%$), IC1 ($\geq 1\%$ bis $<5\%$) und IC2/3 ($\geq 5\%$) klassifiziert [13].

Therapieansprechen: Nach einem Follow-up von 17,2 Monaten erreichte die mediane Ansprechrate im Gesamtkollektiv 23%. Damit überstieg die untere Konfidenzintervallgrenze der Ansprechrate den vorgegebenen Effektivitätsanspruch von 10%. Auch die ORR nach PD-L1-Subgruppen war auf 28% bei den IC2/3-, auf 24% bei den IC1/2/3-, auf 21% bei den IC1- und auf 21% bei den IC0-Patienten angestiegen [14].

Kohorte 1: Nach 29 Monaten Follow-up wurden die ORR mit 24%, die CR-Rate mit 8% und die medi-

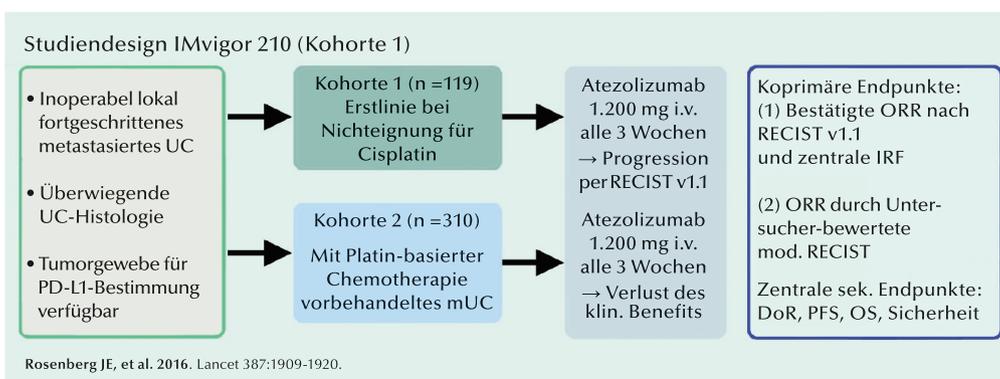


Abb. 3: Phase-II-Prüfung von Atezolizumab als Erstlinienbehandlung bei Patienten in Kohorte 1 [13].

ane DoR mit nicht erreicht registriert (95% KI: 30,4 Monate bis nicht ermittelbar; 19 von 28 Ansprechen anhaltend). Bei älteren Patienten ≥ 80 Jahre ($n = 25$) betrug die ORR 28% und CR-Rate 12% [15].

Kohorte 2: Das ORR betrug 16%, der CR-Anteil 7% und die mediane DoR 24,8 Monate [15].

In beiden Kohorten gab es Patienten mit anhaltendem Therapieansprechen nach dem Abbruch der Behandlung, wenn dieser aus einem anderen Grund als Progression erfolgt war [15].

Überlebensdaten: Das mediane OS in der Gesamtkohorte betrug 15,9 Monate. In der IC2/3-Gruppe waren es 12,3 Monate und in der IC0/1-Gruppe 19,1 Monate. Die 12-Monats-OS war mit 57% aller Patienten beachtenswert hoch [14].

Aktualisierte Überlebensdaten für Kohorte 1 mit einem medianen Follow-up von 29 Monaten zeigten einen leichten Anstieg des OS auf 16,3 Monate, eine 1-Jahres-OS-Rate von 58% und eine 2-Jahres-OS-Rate von 41% [15].

Biomarker-Korrelate des Ansprechens und Überlebens: In einer exploratorischen Bewertung der TCGA (The Cancer Genome Atlas)-Subtypen als Biomarker wurden Responder bei allen Subtypen registriert. Am häufigsten waren sie bei Patienten mit dem luminal-II-Subtyp in Verbindung verlängerter Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Auch die Mutationslast war mit OS assoziiert: Patienten im oberen Quartil (Q4) der Mutationslast hatten eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patienten in den Quartilen 1 bis 3 [14].

Sicherheitsprofil: Bei insgesamt 114 Patienten (96%) wurden Nebenwirkungen registriert. In 79 Fällen (66%) kam es zu TRAEs. Diejenigen mit $\geq 10\%$ betroffener Patienten waren Fatigue, Diarrhö und Pruritus. Bei 19 Patienten (16%) traten schwerwiegende TRAEs der Grade 3 und 4 auf. Am häufigsten waren Fatigue ($n=4$), erhöhte Alanin-Aminotransferase ($n = 4$) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase ($n = 3$). Eine von fünf unerwünschten Grad-5-Ereignissen wurde als behandlungsbedingt gewertet. Die PD-L1-Subgruppen wichen im Sicherheitsprofil kaum voneinander ab [14].

Bei 41 Patienten (35%) führten Nebenwirkungen zur Dosierungsunterbrechung. Neun Patienten (8%) beendeten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Die Progression im Krankheitsverlauf war für die meisten Therapieabbrüche (77/102) und Todesfälle (52/59) ursächlich.

Immunvermittelte Nebenwirkungen jeden Grades traten bei 14 Patienten (12%) auf. Davon wa-

ren acht Patienten mit Grad- ≥ 3 -Ereignissen. Am häufigsten war Hautausschlag. Für immunvermittelte Ereignisse kamen keine Nicht-Kortikosteroid-Immunmodulatoren zum Einsatz. Bei 36 Patienten wurden Kortikosteroide verabreicht [14].

Zulassung: Die Ergebnisse von Kohorte 1 der IMvigor 210-Studie führten zur beschleunigten FDA-Zulassung von Atezolizumab in Erstlinien-Behandlung von nicht für eine Cisplatin-enthaltende Chemotherapie taugliche Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem UC. Dem folgte auch die Europäische Zulassungsbehörde.

Zulassungsbeschränkung für Atezolizumab und Pembrolizumab als Erstlinien-Therapie

Von der EMA wurde die Anwendung von Atezolizumab- und Pembrolizumab-Monotherapien als Erstlinien-Therapie von fortgeschrittenem/metastasiertem UC auf Patienten mit hohen Spiegeln an PD-L1 beschränkt. Damit wird von der EMA – wie auch von der FDA – die positive PD-L1-Testung vor Beginn einer Therapie gefordert. Zu beachten ist hierbei die jeweilige substanzspezifische Auswertungsmethodik, d. h. basierend auf den Zulassungsstudien wurde die Erstlinien-Zulassung von Atezolizumab auf Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren und einer PD-L1-Expression $>5\%$ und bei Pembrolizumab auf Patienten mit einem CPS ≥ 10 beschränkt [16].

Nach den Vorschriften für beschleunigte Zulassung kann eine fortgesetzt geltende Zulassung bei Patienten mit UC, die für eine Cisplatin enthaltende Chemotherapie nicht in Frage kommen, von der Verifizierung und Angabe von klinischem Benefit in konfirmatorischen Studien abhängig sein. Gestützt auf die sich abzeichnenden Ergebnisse aus den laufenden großen randomisierten Prüfungen mit PFS und OS als ko-primären Endpunkten wurde daher die Indikationsbeschreibung für beide Wirkstoffe insofern revidiert, als Patienten mit der Eignung für platinbasierte Chemotherapie und niedriger PD-L1-Expression auszuklammern sind [16].

- Auf kurze Sicht war die Überlebensperspektive für Cisplatin-ungeeignete Patienten mit einer Carboplatin-basierten Chemotherapie gegenüber einer Immuntherapie als Erstlinien-Behandlung verlängert.

- Hatten die Patienten ein Jahr überlebt, war die Immuntherapie im weiteren Verlauf mit einem deutlichen Überlebensvorteil assoziiert.

- An dem Real World Evidence aus der klinischen Routine können sich Ärzte und Patienten orientieren bis alle Ergebnisse aus den laufenden Studien KEYNOTE-361 und IMvigor-130 vorliegen.

Erstlinien-Behandlung mit Immuncheckpoint-Blockade versus Carboplatin-basierter Chemotherapie

Für Cisplatin-ungeeignete Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) wurden unlängst die Immuncheckpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Atezolizumab als Alternative zur Carboplatin-basierten Chemotherapie für die Erstlinien-Behandlung zugelassen. Ihr Einsatz wurde nachträglich auf PD-L1-positive Patienten beschränkt, für die eine Platinenthaltende Chemotherapie nicht in Frage kommt. Solange keine abschließenden Ergebnisse aus direkten, randomisierten Vergleichsstudien mit auf den Patienten zugeschnittenen Endpunkten – wie insbesondere Überlebensparametern – vorliegen, besteht für Ärzte und Patienten Bedarf an Orientierungshilfe aus der Real-World-Evidence. In einer retrospektiven Kohortenstudie sollte die Effektivität der Immuntherapie gegenüber der einer Carboplatin-basierten Chemotherapie als Erstlinienbehandlung von nicht für Cisplatin geeigneten Patienten mit mUC im routinemäßigen klinischen Betrieb verglichen werden [17].

Anhand der Flatiron Health Database wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit mUC-Patienten durchgeführt, die zwischen Januar 2011 und Mai 2018 entweder eine Carboplatin-basierte Chemotherapie oder eine Immuntherapie als Erstlinien-Behandlung erhalten hatten. Das Kollektiv umfasste Patienten mit einem Urothelkarzinom (Stadium-IV) der Harnblase, des Nierenbeckens, des Ureters oder der Urethra. Um die Kaplan-Meier- und

Cox-Regressionsmodell-Schätzungen des Behandlungseffekts in dieser beobachteten Kohorte möglichst frei von verzerrenden Einflüssen zu halten, wurde die Propensity-Score-basierte „inverse probability of treatment weighting“ (IPTW)-Schätzung angewendet.

Gewichtete und ungewichtete Baseline-Charakteristika

Von 2.017 Patienten mit mUC hatten 1.530 eine Carboplatin-basierte Chemotherapie und 487 eine Immuntherapie als Erstlinien-Behandlung erhalten. In der Immuntherapie-Gruppe war eine PD-L1-Testung nur bei 7% der Patienten durchgeführt worden. Das ist konform mit den originalen Indikationshinweisen, in denen bei nicht Cisplatin-geeigneten Patienten keine PD-L1-Testung angeordnet war.

Die ungewichteten Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen weitgehend übereinstimmend. Allerdings hatten die mit der Immuntherapie startenden Patienten häufiger einen schlechten Performance-Status ≥ 2 (33% vs. 24%) und vermehrt Komorbiditäten.

Gesamtüberleben:

Während des Follow-up waren 1.219 Patienten gestorben (939 mit Erstlinien-Chemotherapie und 280 mit Erstlinien-Immuntherapie).

Die Kaplan-Meier-Kurven mit und ohne IPTW-Adjustierung zeigten ähnliche Verläufe. Erstere ergaben ein medianes OS von 9 Monaten in der Immuntherapie-Gruppe und von 11 Monaten in der Gruppe mit Carboplatin-basierter Chemotherapie. Die geschätzte OS-Rate war in der Immuntherapie-Gruppe mit 40% signifikant niedriger als in der Gruppe mit Carboplatin-basierter Chemotherapie mit 46% ($p=0,05$). Nach 36 Monaten hatte sich das Verhältnis deutlich ins Gegenteil verkehrt (28% vs. 13%; $p < 0,001$; Abb.)

Exploratorische Subgruppenanalysen:

In einer exploratorischen Analyse wurde die 6-Monate-Überlebensrate zwischen den PD-L1-getesteten Patienten in beiden Behandlungsgruppen verglichen. Dabei schnitten die PD-L1-negativen Patienten der Immuntherapie-Gruppe ($n=18$) in Relation zu denen in der Chemotherapie-Gruppe ($n=55$) ungünstiger und bei den PD-L1-positiven Patienten ($n=9$) günstiger als die in der Chemotherapie-Gruppe ($n=16$) ab [17]. ◀

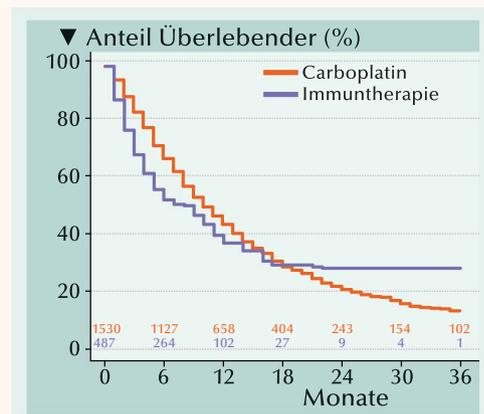


Abb. 4: IPTW-adjustierte Kaplan-Meier-Schätzungen für Gesamtüberleben. Oberhalb der X-Achse ist die Anzahl Patienten angegeben, die zu jedem Zeitpunkt noch als Risiko-Gruppe übriggeblieben war. IPTW = inverse probability of treatment weighting [17].

Immuntherapien bei vorbehandelten UC-Patienten

Nivolumab als Monotherapie und in Kombination mit Ipilimumab

In der multizentrischen, Open-label-Studie der Phase 1/2 wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab alleine und in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren geprüft (Abb. 8).

Patientencharakteristika: Die Patienten aller drei Kohorten der Blasenkrebs-Sektion (NIVO3, NIVO3+IPI1 und NIVO1+IPI3) waren mehrheitlich Männer und hatten ein medianes Alter von 63 bis 66 Jahren. Im NIVO3-Arm (n=78; 69% Männer) hatten 78% viszerale Metastasen und bei 26% lagen Lebermetastasen vor. Bei 67% der Patienten war mit ≥ 2 Therapieregimen vorbehandelt worden. In 51% der Fälle lag die PD-L1-Expression unter 1% [18].

Therapieansprechen: Die ORR erreichte in der primären Analyse 25,7% im NIVO3-Arm (19 von 74 bewertbaren Patienten [5 CR und 14 PR]). Die mediane DoR betrug 9,4 Monate und die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,5 Monate. Zum Zeit-

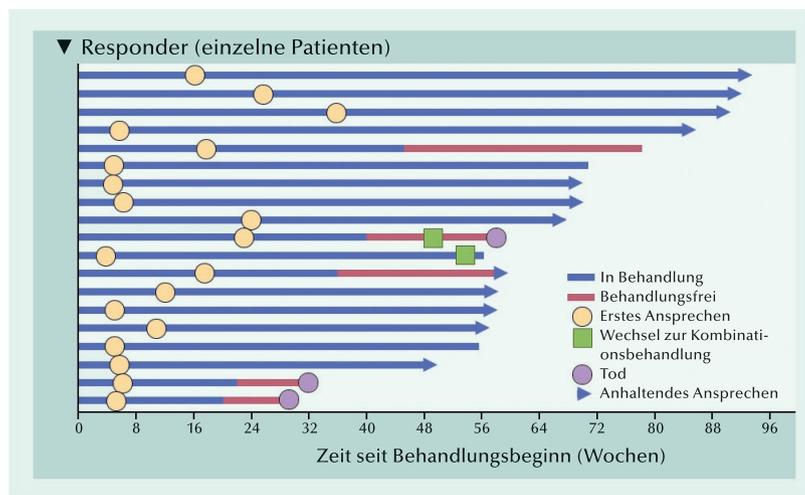
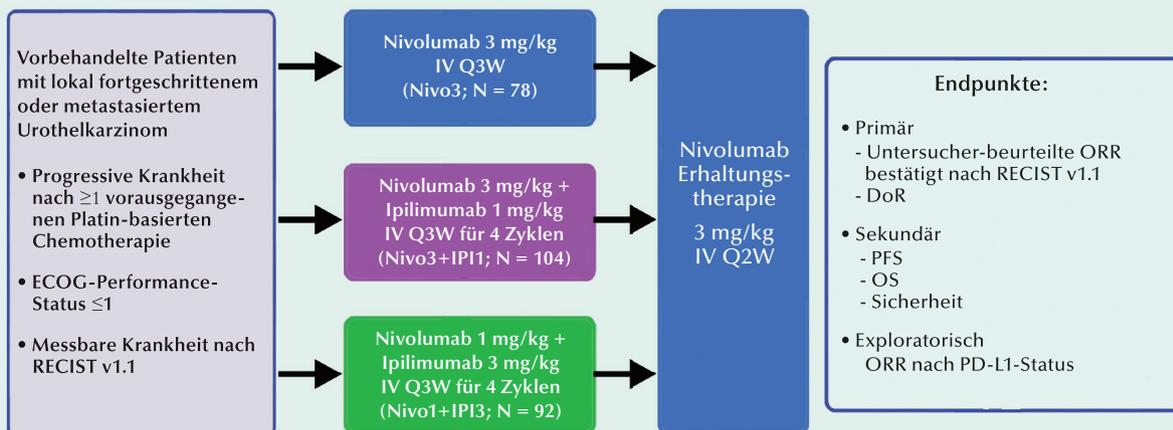


Abb. 9: CheckMate 032 Nivolumab-Monotherapie (NIVO3-Arm) – Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens [18].

punkt des Daten-Cutoff hielt das Ansprechen bei 12 der 19 Responder an (Abb. 9) [18].

Die aktualisierten Daten (Tab. 2) weisen die ORR in den drei Prüfarmen NIVO3, NIVO3+IPI1 und NIVO1+IPI3 nach Beurteilung der Untersucher mit 26%, 27% bzw. 38% aus [19]. Vom unabhängigen Überprüfungs-gremium wurde im (NIVO1+IPI3)-Arm eine ORR von 37,0% anerkannt [20]. Für die Patienten mit einer Expression von PD-L1 $\geq 1\%$ wurde die ORR von den Untersuchern mit 58% bestimmt und mit 24% bei den Patienten mit PD-L1 $< 1\%$ [20].

Studiendesign von CheckMate 032



• Tumor-Messungen: Computertomographie oder Magnetresonanztomographie alle 6 Wochen (± 1 Woche) von der ersten Dosis für die ersten 24 Wochen. Danach alle 12 Wochen (± 1 Woche).

Rosenberg JE, et al. 2018. Ann Oncol 29(suppl_8):viii725

Abb. 8: In der multizentrischen, Open-label-Studie der Phase 1/2 werden Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab alleine oder in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren geprüft [18].

Patienten mit Platin-vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC erfuhr in CheckMate-032 anhaltenden klinischen Benefit mit der NIVO3-Monotherapie.

Mit der NIVO1+IPI3-Kombinationstherapie wurde eine besonders vielversprechende Wirksamkeit erzielt.

Tabelle 1: CheckMate 032 – Ergebnisse				Follow-up Minimum 37,7 Monate	
Arm	ORR	PD-L1 $\geq 1\%$	PD-L1 $< 1\%$	PFS	OS
NIVO3 n=78	26%	27%	26%	2,8 Monate	9,9 Monate
NIVO3+IPI1 n=104	27%	35%	25%	2,6 Monate	7,4 Monate
NIVO1+IPI3 n=92	38%	58%	24%	4,9 Monate	15,3 Monate

Sharma P, et al. 2019. J Clin Oncol 37:1608-1616.

Die mediane DoR betrug 30,5 Monate im NIVO3-Arm, 22,3 Monate im NIVO3+IPI1-Arm und 22,9 Monate im NIVO1+IPI3-Arm [19].

Die mediane Veränderung des Tumorumfanges ab Baseline betrug im Nivo3-Arm +1,9%, im (NIVO3+IPI1)-Arm 0% und im (NIVO1+IPI3)-Arm 30,0% (Abb. 10) [20].

Überlebensdaten: Das mediane PFS in der NIVO3-Kohorte betrug 2,8 Monate, 2,6 Monate in der Kohorte mit Nivo3+IPI1 und erreichte 4,9 Monate in der Kohorte mit Nivo1+IPI3.

Der OS-Benefit war in den drei Behandlungsarmen ähnlich wie beim PFS verteilt. Mit NIVO3, NIVO3+IPI1 und NIVO1+IPI3 wurde ein medianes OS von 9,9, 7,4 bzw. 15,3 Monaten erreicht [20].

Die herausstechenden Ergebnisse im (NIVO1+IPI3)-Arm rechtfertigten die Initiierung der laufenden Pha-

se-3-Studie CheckMate 901, in der NIVO1+IPI3 im Vergleich zur Chemotherapie bei zuvor unbehandelten Patienten mit mUC geprüft wird.

Nivolumab-Monotherapie in einarmiger Phase-2-Prüfung

In CheckMate 275 wurde Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem UC untersucht, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie oder innerhalb von 12 Monaten nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie zum Progress gekommen war. Es wurden 270 Patienten intravenös mit Nivolumab (3 mg/kg Q2W) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität behandelt. Primäre Endpunkte waren die ORR und die DoR. Die sekundären Endpunkte umfassten PFS und OS.

Patientencharakteristika: Etwa die Hälfte der gesamten Patientenpopulation (46,0%) der Studie CheckMate-275 wies eine Tumor-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ auf [21].

Therapieansprechen: In der Studie sprachen 20,0% (54/270) der Patienten auf die Behandlung mit Nivolumab an (8 CR und 46 PR). Wirksamkeit wurde sowohl bei Patienten mit PD-L1-Expression als auch bei Patienten ohne PD-L1-Expression festgestellt. Die Ansprechrate betrug 25,0% bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und 15,8% bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ [21].

Überlebensdaten: Bei allen behandelten Patienten betrug das mediane PFS 2,0 Monate. Die OS-Rate lag nach 12 Monaten bei 41,0% und das mediane OS betrug 8,6 Monate [21].

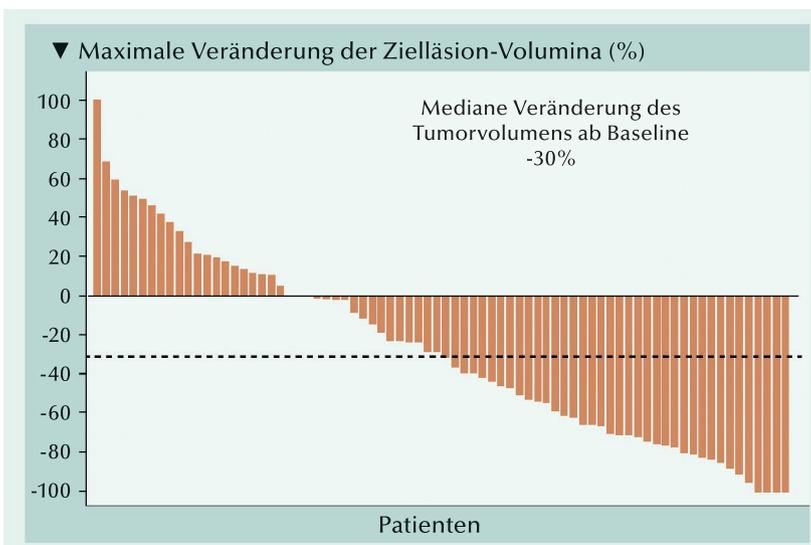


Abb. 10: CheckMate 032 (Nivo1+IPI3)-Arm – Beste Veränderung des Tumorumfanges in der Zielläsion ab Baseline gemäß Untersucher [22].

Sicherheit: Die am häufigsten gemeldeten TRAEs jeden Grades waren Fatigue (16,7%), Pruritus (9,3%), Diarrhö (8,9%), Appetitlosigkeit (8,1%). Die häufigsten TRAEs der Grade 3 oder 4 waren Fatigue (1,9%), Diarrhö (1,9%), Asthenie (1,5%) und Hautausschlag (1,1%). Behandlungsbedingte Todesfälle traten bei vier Patienten aufgrund von Pneumonitis oder kardiovaskulärem Versagen auf [21].

Aktueller Stand von CheckMate 275: Nach einem Follow-up von zumindest 33,7 Monaten betragen ORR per BIRC, medianes PFS und medianes OS bei allen behandelten Patienten 20,7%, 1,9 Monate bzw. 8,6 Monate. Alle drei Parameter waren bei höherer TMB signifikant günstiger als bei geringerer TMB, und ihre prädiktive Genauigkeit mit TMB kombiniert mit PD-L1 übertraf die mit PD-L1 alleine [22].

Zulassung: Basierend auf den Ergebnissen von CheckMate 275 wurde Nivolumab von der FDA am 2. Februar 2017 im beschleunigten Verfahren als Zweitlinien-Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem UC und progredientem Krankheitsverlauf nach/während/innerhalb von 12 Monaten neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einer Platin-enthaltenden Chemotherapie zugelassen. Im Juni 2017 wurde Nivolumab auch in der EU als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren fortgeschrittenem/metastasiertem UC bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie zugelassen. Für die EMA waren die Ergebnisse der beiden Studien CheckMate 032 und CheckMate 275 ausschlaggebend.

Pembrolizumab bei Platin-refraktärem Urothelkarzinom

In der internationalen Open-Label-Studie der Phase 3 (KEYNOTE-045) wurden 542 Patienten mit nach Platin-basierter Chemotherapie rezidiviertem oder progredientem Urothelkarzinom im Verhältnis 1:1 mit Pembrolizumab oder einer Chemotherapie nach Ermessen des Studienarztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) behandelt [23].

Das Studiendesign von KEYNOTE-045 geht aus **Abbildung 11** hervor. Auf dem ESMO Congress 2019 wurden die nach 3-jährigem Follow-up aktualisierten Ergebnisse von KEYNOTE-045 vorgestellt. Bis zum 30. November 2018 betrug das mediane (Bereich) Follow-up 40,9 Monate (36,6–48,9 Monate) [24].

Überlebensparameter: Das mediane OS wie auch die OS-Raten nach 24 und 36 Monaten waren mit Pembrolizumab signifikant vorteilhafter als mit Chemotherapie (**Abb. 12**). Der OS-Benefit mit Pembrolizumab versus Chemotherapie war unabhängig vom Alter, ECOG PS, vorheriger Therapie, Lebermetastasen, Baseline-Hämoglobin, Zeit seit der letzten Chemotherapie, Histologie, Risikofaktoren, und Wahl der Chemotherapie auch beim 3-Jahres-Follow-up erhalten geblieben [24, 25].

Das mediane PFS war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ($p = 0,32$, **Abb. 13**). Die 36-Monatsraten der PFS unterschieden sich hingegen signifikant [24, 25].

Therapieansprechen: Die objektive Ansprechrate (ORR) war mit Pembrolizumab höher als mit

Nach mehr als 2-jährigem Follow-up setzt sich die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien hinsichtlich Überlebens bei Patienten mit fortgeschrittenem UC nach Versagen einer platinbasierten Therapie unabhängig vom PD-L1-Status fort.

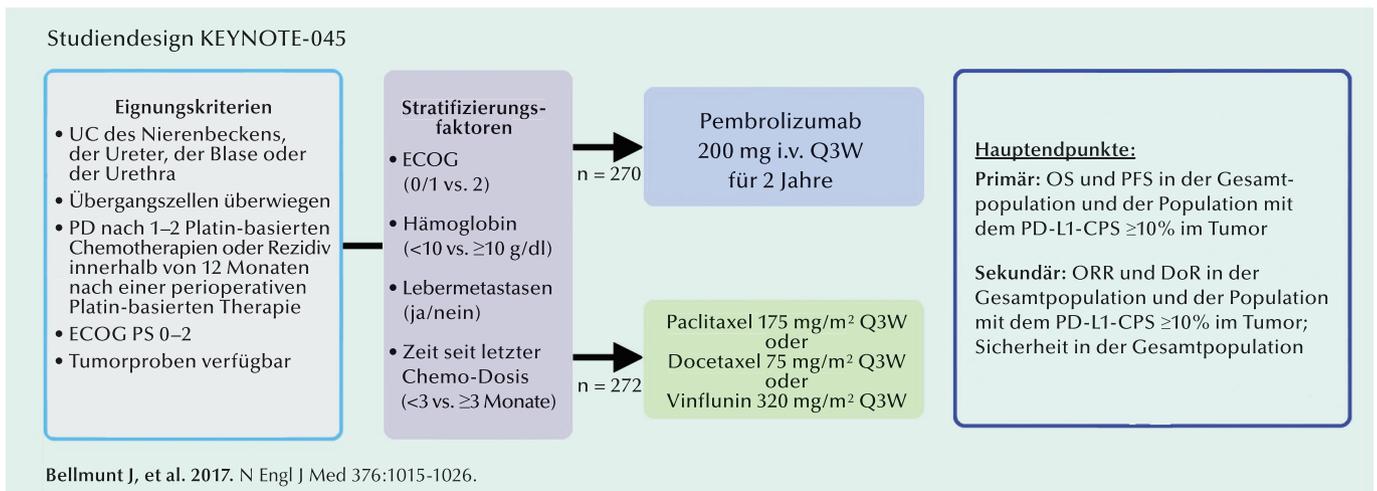


Abb. 11: Multinationale Open-Label-Studie der Phase III. PD-L1-CPS (kombinierter Positiv-Score) als prozentualer Anteil der PD-L1-exprimierenden Tumor- und infiltrierenden Immunzellen relativ zur Gesamtzahl Tumorzellen [23].

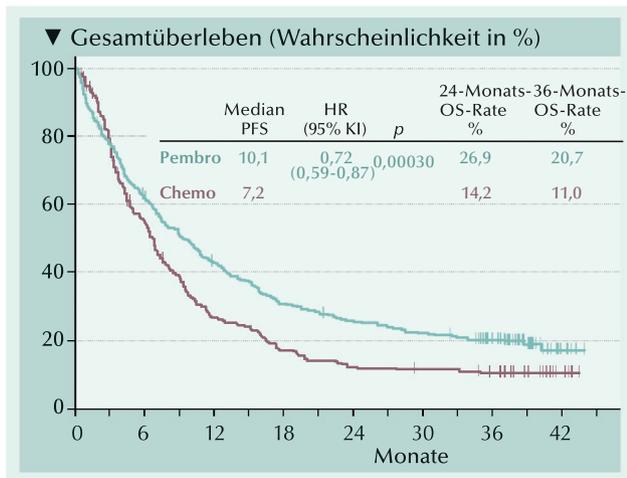


Abb. 12: Der Gesamtüberlebensbenefit war im Pembrolizumab-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm unabhängig von den Stratifizierungsfaktoren signifikant länger [24].

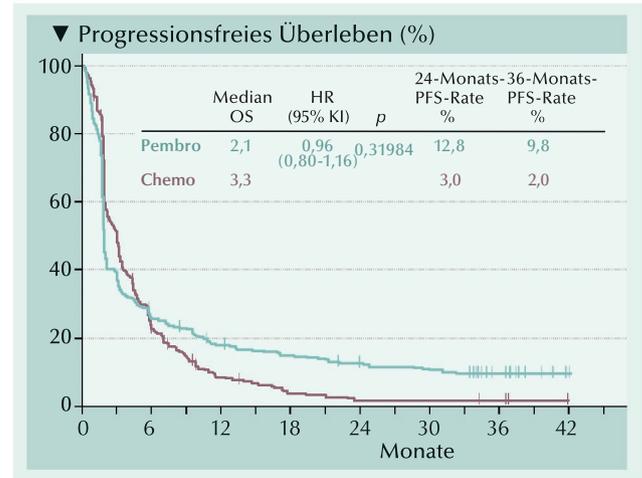


Abb. 13: Das mediane PFS war in beiden Armen vergleichbar. Nach 36 Monaten waren 22 (10%) Patienten im Pembrolizumab-Arm noch immer ohne Progression [24].

Chemotherapie (21,1% vs. 11,0%). Die CR-Anteile mit 9,3% versus 2,9% sprachen ebenfalls deutlich für Pembrolizumab. Unter den Respondern beider Behandlungsarme war die mediane Dauer des Ansprechens der mit Pembrolizumab behandelten Patienten länger als der mit Chemotherapie behandelten (29,7 Monate vs. 4,4 Monate). Zudem hielt die Dauer des Ansprechens mit Pembrolizumab zu einem größeren Anteil als mit Chemotherapie ≥ 24 Monate an (56,8% vs. 28,3% nach Kaplan-Meier-Schätzung). Das mediane Follow-up des Überlebens für Responder betrug im Pembrolizumab-Arm 39,6 Monate und im Chemotherapie-Arm 17,7 Monate [24,25].

Verträglichkeit: Die mit Pembrolizumab behandelten Patienten erfuhren seltener behandlungsbedingte Nebenwirkungen jedweden Grades als die mit Chemotherapie behandelten (62,0% vs. 90,6%). Das galt insbesondere auch für Grad-3-Nebenwirkungen (16,9% vs. 50,2%) [25].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality-of-life) (HRQoL)-Analysen der KEYNOTE-045-Studie ermittelten für Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie eine verlängerte Zeitspanne bis zur Verschlechterung der HRQoL. Mit Pembrolizumab behandelte Patienten hatten beständige oder verbesserte Werte auf der Global Health Status/Quality of Life (GHS/QoL)-Skala. Dagegen wurde bei den Patienten mit einer Chemotherapie nach Ermessen ihres Therapeuten ein Abfall auf der GHS/Qo-Skala registriert [26].

Zulassung: Am 18. Mai 2017 erteilte die FDA Pembrolizumab regulär die Zulassung für nach Platin-basierter Chemotherapie progredient gewordenen Patienten mit a/mUC. Kurz darauf folgte die EU-Zulassung für dieselbe Indikation.

Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom

In der multinationalen Open-label-Studie JAVELIN Bladder 100 wurde die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab plus Best Supportive Care (BSC) versus BSC alleine auf Phase-III-Ebene geprüft. An zahlreichen Zentren wurden Patienten (n=700) mit lokal fortgeschrittenem oder mUC rekrutiert [27].

Sofern die teilnehmenden Patienten zumindest vier Zyklen einer Erstlinien-Chemotherapie erhalten hatten und darunter mindestens zu stabiler Krankheit gelangt waren, wurden sie innerhalb von zehn Wochen auf die parallelen Behandlungsarme randomisiert. Sie wurden entsprechend ihrem besten Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie (komplett/partiell vs. stabile Krankheit) und nach viszeralem vs. nicht-viszeralem Metastasen bei Einleitung der Chemotherapie stratifiziert. Primärer Endpunkt war OS in der Intention-to-Treat wie auch in der PD-L1-positiven Population. Ein Crossover war nicht zugelassen.

Effektivitätsanalysen: Das gemäß unabhängigem radiologischem Review in der Gesamtpopulation beurteilte PFS betrug 3,7 Monate für den Avelumab-Arm versus 2,0 Monate für den BSC-Arm (HR 0,62; $p < 0,001$). Bei den Patienten mit PD-L1-positivem Tumor waren es 5,7 Monate bzw. 2,1 Monate.

Das mediane OS betrug 21,4 vs. 14,3 Monate (HR 0,69; $p < 0,001$). Nach einem Jahr waren 71,3% der Patienten im Prüfarm am Leben versus 58,4% der Patienten, die nur mit BSC versorgt worden waren.

Auch bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren ($n=358$) übertraf das OS unter Avelumab plus BSC mit alleiniger BSC signifikant (HR 0,56; $p < 0,001$).

Nach einem Jahr waren 79,1% der Patienten im Prüfarm am Leben, gegenüber 60,4% der Patienten im BSC-Arm [27].

Toxizität: Nebenwirkungen jedweden Grades wurden mit Avelumab bei 98,0% und mit BSC bei 77,7% der Patienten registriert. Bei unerwünschten Ereignissen der Grade ≥ 3 waren es im Avelumab- und im BSC-Arm 47,4% bzw. 25,2%. Am häufigsten waren Harntraktinfektion (4,4% vs. 2,6%), Anämie (3,8% vs. 2,9%), Hämaturie (1,7% vs. 1,4%), Fatigue (1,7% vs. 0,6%) und Rückenschmerzen (1,2% vs. 2,3%).

Zulassung: Auf Grundlage der Ergebnisse aus der Studie JAVELIN Bladder 100 wurde Avelumab von der FDA im Juni 2020 die Zulassung als Erhaltungstherapie erteilt. Diese betrifft Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder mUC, das unter platinhaltiger Erstlinienchemotherapie nicht fortgeschritten war. Ein entsprechender Antrag wurde von der EMA validiert und befindet sich im Prüfverfahren. ◀

[1] Rink M, 2017. The landscape of genetics and biomarkers in bladder cancer. *Transl Androl Urol* 6:1027-1030.

[2] Cancer Genome Atlas Research Network. 2014. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 507:315-322.

[3] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. 2013. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500:415-421.

[4] Song D, Powles T, Shi L, et al. 2019. Bladder cancer, a unique model to understand cancer immunity and develop immunotherapy approaches. *J Pathol* 249:151-165.

[5] Sharma P, Shen Y, Wen S, et al. 2007. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:3967-3972.

[6] Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, et al. 2018. TGF- β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 554:544-548.

[7] van Dijk N, Funt SA, Christian U Blank CU, et al. 2018. The Cancer Immunogram as a Framework for Personalized Immunotherapy in Urothelial Cancer. *Eur Urol* 75:435-444.

[8] Davarpanah NN, Yuno A, Trepel JB, Apolo AB, 2017. Immunotherapy: a new treatment paradigm in bladder cancer *Curr Opin Oncol* 29:184-195.

[9] Wołaczewicz M, Hrynkiewicz R, Grywalska E, et al. 2020. Immunotherapy in bladder cancer: Current methods and future perspectives. *Cancers* 12: 1181.

[10] Bellmunt J, 2020. Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-urothelial-cancer-of-the-bladder-and-urinary-tract>

[11] 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.

[12] Vuky J, Balar AV, Castellano D, et al. 2020. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: Phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 38:2658-2666.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Balar AV, Dreicer R, Loriot Y, et al. 2018. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC): Long-term efficacy from phase 2 study IMvigor210. *J Clin Oncol* 36(15_suppl):4523-4523.

[16] Suzman DL, Agrawal S, Ning YM, et al. 2019. FDA approval summary: atezolizumab or pembrolizumab for the treatment of patients with advanced urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy. *Oncologist* 24:563-569.

[17] Feld E, Harton J, Meropol NJ, et al. 2019. Effectiveness of first-line immune checkpoint blockade versus carboplatin-based chemotherapy for metastatic urothelial cancer. *Eur Urol* 76:524-532.

[18] Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. 2016. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 7:1590-1598

[19] Rosenberg JE, P. Sharma PS, de Braud FGM, et al. 2018. Nivolumab (N) alone or in combination with ipilimumab (I) in patients (pts) with platinum-pretreated metastatic urothelial carcinoma (mUC), including the expansion from CheckMate 032. *Ann Oncol* 29(suppl_8):mdy424.038.

[20] Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, et al. 2019. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. *J Clin Oncol* 37:1608-1616.

[21] 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* 2017; 18:312-322.

[22] Galsky MD, Saci A, Szabo PM, et al. 2020. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: Efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate 275. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4162.

[23] 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.

[24] Necchi A, Fradet Y, Bellmunt J, et al. 2019. Three-year follow-up from the phase III KEYNOTE-045 trial: Pembrolizumab (Pembro) versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC) *Ann Oncol* (30 Suppl_5) mdz249.018.

[25] Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. 2019. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol* 30:970-976.

[26] Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, et al. 2018. Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 36:1579-1587.

[27] Powles T, Park SH, Voog E, et al. 2020. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial cancer. *N Engl J Med* [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788.

PD-(L)1 und CTLA-4 als prognostische und prädiktive Biomarker für das klarzellige Nierenzellkarzinom

Für die Auswahl der Patienten, die von einer Therapie mit Immuncheckpoint-Antikörpern profitieren könnten, hat sich bis dato kein verlässlicher prädiktiver Biomarker für sich allein bewährt. Da es sich bei der Immuntherapie um die in der Tumormikroumgebung durch PD-1/PD-L1-Interaktion herunterregulierte T-Zell-Aktivität handelt, wurde die PD-L1-Expression hinsichtlich ihres prädiktiven Werts bei zahlreichen Krebsentitäten überprüft. Im Gegensatz dazu war eine Charakterisierung des CTLA-4 als prognostischer Marker bislang kaum untersucht.

Prädiktiver Wert der PD-L1-Expression bei Patienten mit metastasiertem NZK: In einer Metaanalyse erwies sich die PD-L1-Expression als kein treffsicherer Biomarker, um Patienten mit klarzelligem NZK für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Blockade auszuwählen. Sowohl PD-L1-positive als auch PD-L1-negative Patienten profitierten von der Immuntherapie [1]. Dennoch könnte sich PD-L1 in klinischen Studien zur Untersuchung der PFS eignen. Sein Nutzen für OS scheint weniger ausgeprägt zu sein. Diskrepante Studienergebnisse könnten unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der PD-L1-Positivität beeinflusst sein [1].

Prognosewert von PD-1 und CTLA-4: Retrospektive Daten von nicht mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelten NZK-Patienten zeigten bei PD1-negativen tumorinfiltrierenden mononukleären Zellen (TIMCs) gegenüber Patienten mit PD1-positiven TIMCs signifikant ein verlängertes OS. Die CTLA4-Expression auf TIMCs war signifikant mit verkürztem OS und CSS assoziiert. Das größte Risiko für Gesamtsterblichkeit hatten NZK-Patienten mit kombinierter PD1- und CTLA4-Expression auf TIMCs (Abb.) [2]. Insbesondere innerhalb des ersten Jahres nach einer Resektion schnitten CTLA4-positive Patienten schlechter ab.

In einer kleinen Subgruppe mit sowohl PD1- als auch CTLA4-Expression auf TIMC sind die OS-Erwartung deutlich reduziert.

CTLA-4 als Biomarker des NZK: Um Faktoren zu ergründen, die bei Patienten mit klarzelligem NZK das therapeutische Ansprechen auf CTLA4-Inhibitoren vorteilhaft beeinflussen könnten, wurden der prognostische Wert des CTLA-4 bei klarzelligem NZK, sein Einfluss auf tumorinfiltrierende Lymphozyten und die genetische Landschaft anhand von In-vitro-Experimenten und Data-Mining umfassend analysiert: Bei NZK-Patienten war das CTLA-4 im Tumorgewebe hochreguliert und stand in enger Beziehung zur Tumorprogression mit einer ungünstigen Prognose. Aus weitergehenden Analysen ging hervor, dass CTLA-4 die T-Zellaktivierung reguliert und signifikant mit einer umfangreichen TIL-Population in der TME in Verbindung steht. Interessanterweise ging CTLA-4 mit einem immunsuppressiven Phänotyp einher.

Aus der Mutationsanalyse war ersichtlich, dass CTLA-4 häufiger mit einer BRCA-assoziiertem Protein-1 (BAP1)-Mutation assoziiert war. Ferner bestand eine Korrelation zwischen CTLA-4 mit mehreren Immuncheckpoint-Molekülen. Das lässt darauf schließen, dass Patienten mit klarzelligem NZK und hoher CTLA4-Expression eher von einer kombinierten Immuncheckpoint-Blockade profitieren könnten [3]. CTLA4 könnte sich bei Patienten mit klarzelligem NZK als prognostischer Biomarker und immuntherapeutisches Zielmolekül bewähren [4].

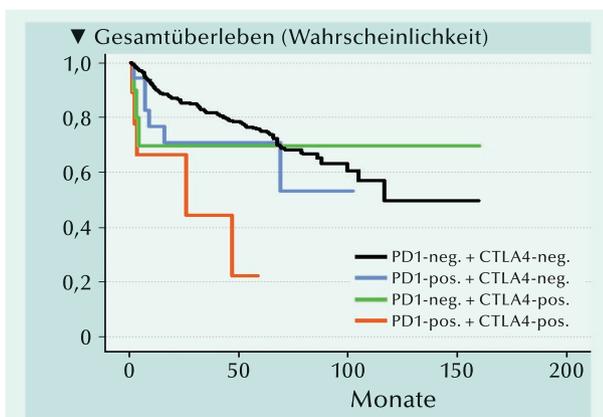


Abb.: Assoziation einer kombinierten PD1- und CTLA4-Expression mit OS in der gesamten Studienpopulation [2].

[1] Carretero-González A, Lora D, Sobrino IM, et al. 2020. The value of PD-L1 expression as predictive biomarker in metastatic renal cell carcinoma patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancers* 12: 1945.

[2] Kahlmeyer A, Stöhr CG, Hartmann A, et al. 2019. Expression of PD-1 and CTLA-4 are negative prognostic markers in renal cell carcinoma. *J Clin Med* 8:743.

[3] Liu S, Wang F, Tan W, et al. 2020. CTLA4 has a profound impact on the landscape of tumor-infiltrating lymphocytes with a high prognosis value in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Cancer Cell Int* 20:519.

[4] Xiao G-F, Yan X, Chen Z, et al. 2020. Identification of a novel immune-related prognostic biomarker and small-molecule drugs in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) by a merged microarray-acquired dataset and TCGA database. *Front Genet* 11:810.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Einstieg in die Behandlung mit Immuncheckpoint-Antikörpern

Inhibitoren des Immuncheckpoints PD-1, dessen Liganden (PD-L1) und von CTLA-4 haben Antitumoraktivität gegen metastasierte klarzellige NZK. Diesbezüglich haben die Erstlinien-Kombinationstherapien Ipilimumab plus Nivolumab und Pembrolizumab plus Axitinib in randomisierten Studien einen Überlebensbenefit nachgewiesen. Mit zielgerichteten Immuntherapien als neuem Eckpfeiler haben sich die Behandlungsoptionen für Patienten mit metastasiertem NZK in den letzten Jahren beschleunigt erweitert. Der rapide ansteigende Stellenwert der Immuncheckpoint-Inhibitoren beim NZK hat die European Association of Urology (EAU) 2019 zu einem Paradigmenwechsel und einer Änderung der EAU-Richtlinien in 2019 durch die Einbeziehung der Kombinationstherapien in die Behandlung von therapienaiven Patienten veranlasst [1, 2].

In Deutschland erkranken nach Schätzung des Robert-Koch-Instituts pro Jahr etwa 14.640 Menschen – davon 9.280 Männer – neu an Nierenkrebs [3]. Die Prognose ist ungünstig: Bei etwa 30% der Patienten liegen bei der Diagnosestellung bereits Metastasen vor und bei nahezu 30% wird es im weiteren Krankheitsverlauf zur Metastasierung kommen [4]. Das NZK ist der mit Abstand häufigste Nierenkrebs. Unter ihnen dominiert mit ca. 75% der klarzellige Typ.

Bei den, dem metastasierten NZK zugrundeliegenden Gen-Aberrationen dominieren Mutationen im von Hippel Lindau (VHL)-Tumorsuppressorgen und im Polybromo-1-Gen (*PBRM1*). Sie sind Hinweise auf Regulationsfunktionen bei der zellulären Sauerstoff-Wahrnehmung und der Angiogenese-steuerung bzw. der Chromatin-Remodellierung [5].

Vaskuläre und immunogene Eigenschaften: Das Nierenzellkarzinom ist ein hochgradig vaskularisierter Tumor. Der Angiogeneseprozess wird durch das häufig inaktivierte *VHL*-Gen und weitere proangiogene Gene befeuert [6, 7]. Hieraus resultiert die Standardtherapie des NZK mit antiangiogenen Substanzen.

Das Nierenzellkarzinom ist ein immunogener Tumor. Das geht zweifelsfrei aus seinem Ansprechen auf Immuncheckpoint-Blockade hervor. Doch im Gegensatz zu den meisten soliden Tumorarten, die auf eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ansprechen, hat das klarzellige NZK nur eine relativ geringe Gesamtmutationslast. Andererseits sollten die gegenüber 18 anderen soliden Malignitäten höhere Infiltration des klarzelligen NZK mit CD8⁺ T-Zellen [8] eine gute Voraussetzung für die Immuntherapie sein. Allerdings war eine hohe Infiltration mit CD8⁺ T-Zellen beim NZK vielfach mit einer ungünstigen Prognose assoziiert worden [9]. Zur Klärung dieser Widersprüche trägt eine neue Untersuchung bei, in der das Wechselspiel zwischen Immunphänotypen und

somatischen Alterationen die therapeutische Effektivität beim NZK der Klärung näher kam [10].

Immuntherapien auf dem Vormarsch: Um die Eignung des NZK für Immuntherapien zu begründen, wurden bevorzugt spektakuläre spontane Remissionen von Metastasen – insbesondere die der Lungen – angeführt, wie sie gelegentlich in Verbindung mit einer bei der Exzision des Primärtumors induzierten Immunantwort beobachtet werden [11]. Zunächst erfolgte Ende der 1990er Jahre die klinische Anwendung der Zytokine Interleukin-2 und Interferon alfa. Von deren induzierter Antitumoraktivität profitierte eine kleine Minderheit NZK-Patienten. Sie hob sich aber nicht von der Placebo-Anwendung ab [12].

In den letzten 13 Jahren fanden dann gleich zwei grundlegende Umwälzungen in der Behandlung des metastasierten NZK statt. Durch Inhibition des VEGF kann Tumorschrumpfung induziert und ein verlängertes PFS erreicht werden. Dann imponierten Immuncheckpoint-Inhibitoren mit dauerhaftem Ansprechen und einer Ausdehnung des OS [13]. Im Jahr 2015 erwies sich Nivolumab gegenüber dem mTOR-Inhibitor Everolimus als effizienter [14]. Umgehend avancierte Nivolumab zu einer standardgemäßen Zweitlinienbehandlung nach dem Scheitern eines VEGF-Inhibitors.

An die Spitze der Therapiereihenfolge schaffte es 2018 die Kombination mit den zwei Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab durch überlegene Effektivität gegenüber dem Therapiestandard Sunitinib [15]. Danach erwiesen sich auch Kombinationen eines PD-1/PD-L1-Inhibitors mit einer antiangiogenen Substanz einer Erstlinientherapie mit Sunitinib überlegen. Mit der Kombination Pembrolizumab plus Axitinib betraf die Superiorität sowohl die ORR, das PFS als auch das OS [16]. Für Avelumab plus Axitinib wurden überlegene ORR und PFS registriert [17]. Beide Kombinationen wurden für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NZK zugelassen [13].

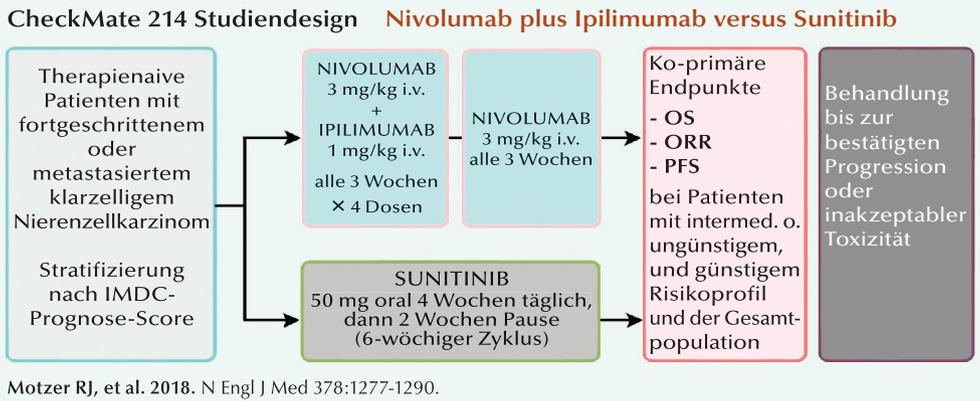


Abb. 1: In der Open-label-Phase-III-Studie CheckMate 214 wurden 1.096 therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem klarzelligem NZK auf die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib randomisiert [15, 18].

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib

Nivolumab plus Ipilimumab hatte gegenüber Sunitinib bei NZK-Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IDCM-Risikoscore wie auch in der Intention-to-Treat-Population anhaltende Überlebensvorteile.

An der Phase-III-Studie CheckMate 214 waren 175 Kliniken und Krebszentren in 28 Ländern beteiligt. In ihnen wurden 1.096 den Eignungskriterien entsprechende zuvor unbehandelte Patienten ≥ 18 Jahre rekrutiert. Patienten mit Hirnmetastasen waren ausgeschlossen. Die Patienten wurden gemäß günstigem, intermediärem und ungünstigem IDCM-Risikoscore kategorisiert und (1:1) auf Nivolumab plus Ipilimumab (NIVO+IPI) oder Sunitinib (SUN) randomisiert (Abb. 1). Die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens und ORR wurden jeweils von einem Komitee für unabhängige radiologische Begutachtung beurteilt [15]. Nachdem NIVO+IPI gegenüber Sun die Superiorität des Gesamtüberlebens unter Beweis gestellt hatte, durften Patienten ab November 2017 von der SUN-Gruppe in die NIVO+IPI-Gruppe wechseln.

Überlebensdaten: Die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib bezüglich PFS basiert auf einer deutlich höheren PFS-Rate bei den Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (Tab. 1). Der Abfall des PFS ging nach 30-monatiger Therapiedauer bei ca. 35% in ein Plateau über [18].

Bei den Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IMDC-Risikoprofil blieb der OS-Vorteil von NIVO+IPI gegenüber SUN seit der Interimsanalyse nach median 25,2 Monaten Follow-up [15] auch über 48 Monate uneingeschränkt bestehen (Tab. 1; Abb. 2). Diese Überlegenheit war derart deutlich ausgeprägt, dass auch für die Intention-to-Treat (ITT)-Population weiterhin ein signifikanter OS-Vorteil resultierte [18].

Diese Überlegenheit war derart deutlich ausgeprägt, dass auch für die Intention-to-Treat (ITT)-Population weiterhin ein signifikanter OS-Vorteil resultierte [18].

Ansprechrate und -dauer: Eine verbesserte Komplettansprechen (CR)-Rate für NIVO+IPI wurde über alle Patienten-Subgruppen registriert (Tab. 1). Die Dauer des Ansprechens bei den Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (Abb. 3) und in der ITT-Population war mit NIVO+IPI erheblich länger als mit SUN. Bei den meisten Patienten beider Gruppen hielt ein Komplettansprechen und partielles Ansprechen mit verlängertem Follow-up an [18].

Sicherheit und Verträglichkeit: Alle mit NIVO+IPI versus SUN behandelte Patienten und eine Subgruppe mit Nieren-Zielläsion(en) hatten in 41,5% vs. 59,3% bzw. 47,9% vs. 64,1% der Fälle Nebenwirkungen der Grade 3–4. Bei Patienten

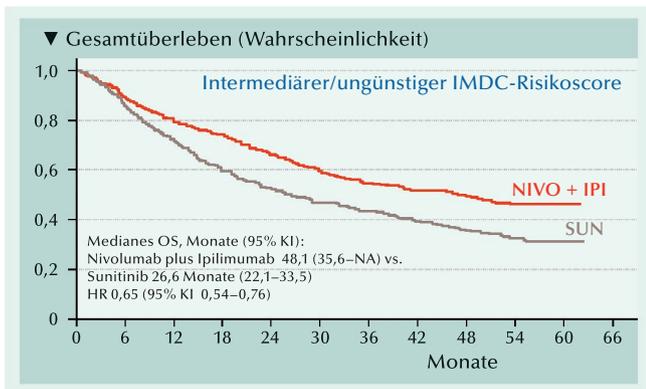


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) in den Behandlungsgruppen mit intermediärem oder ungünstigem IMDC-Risikoscore [18].

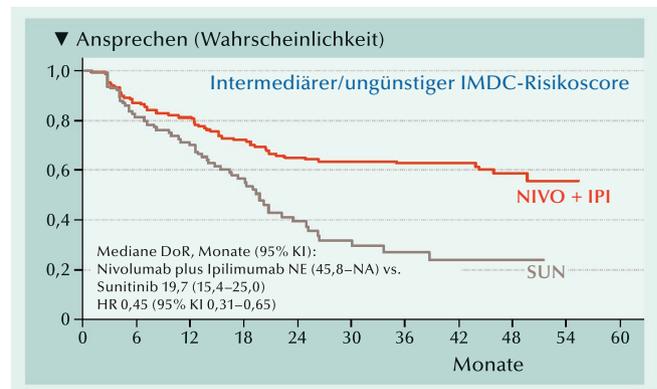


Abb. 3: Dauer des Ansprechens (DoR) in der Nivolumab-plus-Ipilimumab- und Sunitinib-Gruppe. NA = nicht auswertbar, NE = nicht erreicht [18].

Tabelle 1: CheckMate 214 – Ergebnisse mit einem Minimum-Follow-up von 4 Jahren

Nivolumab + Ipilimumab versus Sunitinib	ORR Kombination vs. Sunitinib	PFS Kombination vs. Sunitinib	OS Kombination vs. Sunitinib
Gesamte Studienpopulation (ITT)	39,1% vs. 32,4% CR-Rate 59% vs. 14%	Nach 30 Monaten Plateau bei ca. 35% mit NIVO+IPI HR, 0,89 (95% KI 0,76-1,05)	48 Monate 53,4% vs. 43,3%, HR, 0,69 (95% KI 0,59-0,81)
Intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil:	41,9% vs. 26,8% CR-Rate 44% vs. 6% PR-Rate 134% vs. 107% Stab. Krankheit 82% vs. 71%	Nach 30 Monaten Plateau bei ca. 35% mit NIVO+IPI HR, 0,74 (95% KI 0,62-0,88)	48 Monate 50,0% vs. 35,8%, HR, 0,65, (95% KI 0,54-0,78)

Albiges L, et al. 2020. ESMO 2020, Poster 711P.

mit Nieren-Zielläsion(en) war die Inzidenz behandlungsbedingter, etwaig immunbezogener Nebenwirkungen verschiedene Organsysteme (kutan, endokrin, gastrointestinal, pulmonal, hepatisch und renal) übergreifend vergleichbar oder niedriger der in der gesamten Studienpopulation [18].

Das Nebenwirkungsprofil und Angaben der Patienten zur Lebensqualität waren bei NIVO+IPI günstiger als bei SUN [19].

Zulassung: Die Europäische Kommission erteilte der Kombination Nivolumab und Ipilimumab die Zulassung als Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil.

Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib

In der Open-label-Studie KEYNOTE-426 wurden auf Phase-III-Ebene 861 Patienten mit bis dato unbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem NZK auf einen Behandlungsarm mit Pembrolizumab plus Axitinib (Pembro+Axi) und einen Behandlungsarm mit Sunitinib (Sun) randomisiert (Abb. 4) [16].

Endpunkte: Alle Ergebnisse wurden für die Intention-to-Treat (ITT)-Population sowie getrennt für die Patienten mit intermediärem/ungünstigen Risikoprofil und für Patienten mit günstigem Risikoprofil gesondert ausgewertet (Tab. 2). Die dualen

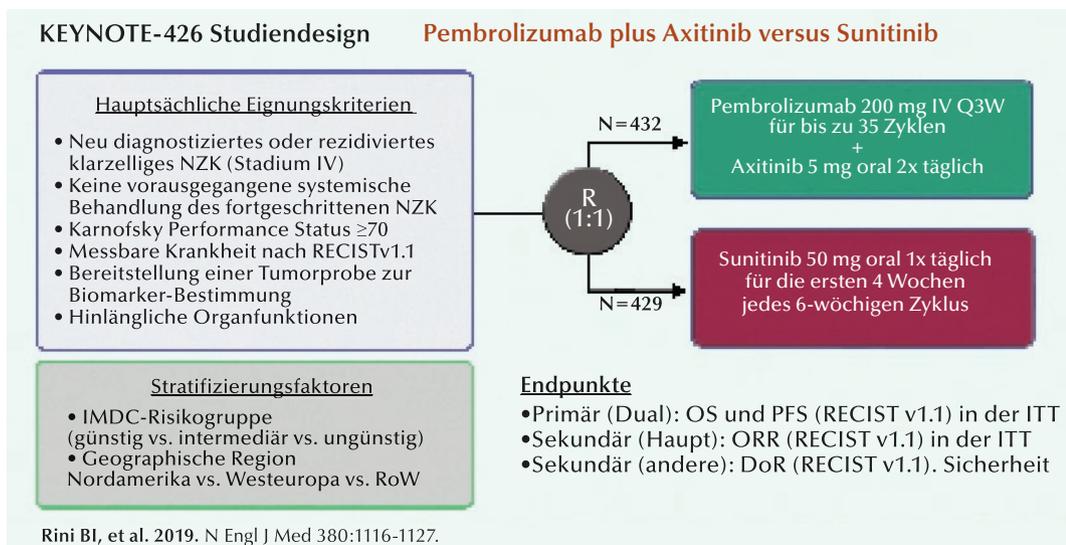


Abb. 4: KEYNOTE-426 ist ein Phase-III-Vergleich der Kombination Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib bei Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom [16].

Tabelle 2: KEYNOTE-426 – Ergebnisse nach medianem Follow-up von 12,8 Monaten			
	ORR Pembro+Axi vs. Sun	PFS Pembro+Axi vs. Sun	OS Pembro+Axi vs. Sun
Gesamte Studienpopulation	59% vs. 36%	median 15,1 vs. 11,1 Monate, HR, 0,69 (95% KI 0,57-0,84)	18 Monate 67% vs. 50% HR, 0,53 (95% KI 0,38-0,74)
Intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil:	56% vs. 30%	median 13 vs. 8 Monate 12 Monate 56% vs. 40%, HR 0,67 (95% KI 0,53-0,85).	12 Monate 87% vs. 71%, HR, 0,52, (95% KI 0,37-0,74)
Günstiges Risikoprofil:	67% vs. 50%	12 Monate PFS 68% vs. 60%, HR, 0,81 (95% KI 0,53-1,24).	12 Monate 95% vs. 94%, HR, 0,64 (95% KI 0,24-1,68)

Rini BI, et al. 2019. N Engl J Med 380:1116-1127.

Mit Pembrolizumab plus Axitinib behandelte Patienten mit therapienaivem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom hatten gegenüber Sunitinib-behandelten Patienten signifikant überlegene OS, PFS und ORR.

primären Endpunkte OS und PFS in der ITT-Population wurden von einem verblindeten unabhängigen zentralen Überprüfungsgremium nach RECIST (Version 1.1) bestimmt. Als hauptsächlich sekundärer Endpunkt war die objektive Ansprechrates festgelegt worden [16].

Überlebensdaten: Patienten mit fortgeschrittenem NZK ohne vorausgegangene systemische Therapie, profitierten von Pembro+Axi gegenüber Sun hinsichtlich verlängerten OS und PFS (Abb. 5; Tab. 2). Vorteile für Pembro+Axi wurden in allen IMDC-Risikokategorien, der PD-L1-Expression und des Karnofsky Performance-Status registriert [16].

Therapieansprechen: Die Ansprechrates (Tab. 2) enthalten in der Pembro+Axi- und der Sun-Gruppe 25 (5,8%) bzw. 8 (1,9%) Patienten mit Komplettan-

sprechen. Für partielles Ansprechen waren es 231 (53,5%) bzw. 145 (33,8%).

Die mediane DoR in der Pembro+Axi- und Sun-Gruppe war noch nicht erreicht bzw. sie betrug 15,2 Monate. Der Anteil Patienten mit anhaltendem Ansprechen nach 1 Jahr betrug 70,6% in der Pembro+Axi-Gruppe und 61,6% in der Sun-Gruppe [16].

Sicherheit und Verträglichkeit: Der Anteil an Patienten mit Grad-≥3-Nebenwirkungen war im Kombinationsarm geringfügig höher als im Sunitinib-Arm (76 vs. 71%). Andererseits waren behandlungsbedingte Nebenwirkungen weitgehend gleichverteilt. Häufigste Nebenwirkungen der Grade ≥3 waren in beiden Gruppen Diarrhoe (9 vs. 5%) und Hypertonie (22 vs. 19%).

Aktualisierte Daten 2020: Auf dem virtuellen ASCO 2020 präsentierte aktualisierte Ergebnisse der KEYNOTE-426-Studie mit einem medianem Follow-up von 27 Monaten bestätigen die Überlegenheit der Kombination von Pembro+Axi in der Behandlung therapienaiver Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom gegenüber dem langjährigen Erstlinienstandard Sunitinib. Die Rate an Patienten mit 24-monatigem OS betrug 74% vs. 66%. Das mediane OS war mit Pembro+Axi noch nicht erreicht. Mit Sun wurden 35,7 Monate registriert.

Die Vorteile der Pembro+Axi-Behandlung waren sowohl in den IMDC-Risiko-Subgruppen als auch den Subgruppen der PD-L1-Expression evident. In einer Post-hoc-Landmark-Analyse nach 6 Monaten erreichten Patienten mit ≥80%iger Reduktion der Zielläsion bei Pembro+Axi-Behandlung den gleichen OS-Benefit wie Patienten mit CR nach RECIST v1.1. [20].

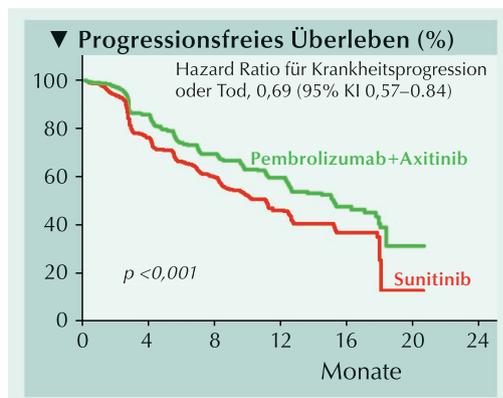


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten, die am Leben und frei von Krankheitsprogression waren.

Intermediäres/hohes Risiko und sarkomatoide Histologie: In der intermediären/ungünstigen Risikogruppe und der Gruppe Patienten mit sarkomatoiden histologischen Merkmalen ergaben die präspezifizierte bzw. die exploratorische Analyse jeweils einen deutlichen Benefit bei Behandlung mit Pembro+Axi. Die dabei ermittelten Vorteile mit der Kombination waren denen in der Gesamtpopulation vergleichbar [21].

Zulassung: Die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgrund des in der Studie KEYNOTE-426 festgestellten signifikanten Gesamtüberlebensvorteils im Vergleich mit Sunitinib für die Erstlinienbehandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen. Die Zulassung erfolgte für alle IMDC-Risikogruppen.

Avelumab plus Axitinib vs. Sunitinib

Die Kombination mit Avelumab plus Axitinib wurde in der Studie JAVELIN Renal 101 als Erstlinien-therapie des fortgeschrittenen NZK auf Phase-III-Ebene gegen Sunitinib verglichen. Von den 886 rekrutierten Patienten wurden 442 in den Kombinationsarm und 444 in den Sunitinib-Arm randomisiert. In der gesamten Studienkohorte waren 80% mit einem IDCM-Intermediär- oder Hochrisikoprofil behaftet. Zwei unabhängige primäre Endpunkte waren PFS und OS bei den Patienten mit PD-L1-positivem Tumor ($\geq 1\%$ der Immunzellen [63%]). Sekundär rangierten PFS und OS in der ITT-Population. Ferner wurden das objektive Ansprechen und die Sicherheit beurteilt. Die Beurteilung erfolgte durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (blinded independent central review, BICR) [17].

Überlebensdaten und Therapieansprechen: Mit der Kombination von Avelumab plus Axitinib behandelte Patienten hatten ein längeres PFS und eine höhere ORR als diejenigen, die in den Sunitinib-Arm randomisiert worden waren (Tab. 3).

Sicherheit und Verträglichkeit: Nebenwirkungen jeden Grades hatten jeweils mehr als 99% der Patienten in beiden Gruppen. Bei den Nebenwirkungen ≥ 3 waren es jeweils 71%. Bei 33 Patienten mit Kombinationstherapie und bei 59 Patienten mit Sunitinib musste die Behandlung nebenwirkungsbedingt abgebrochen werden. Toxizitätsbedingte Todesfälle betrafen 3 Patienten in der

Avelumab-plus-Axitinib-Gruppe und einen Fall in der Sunitinib-Gruppe.

Von 434 mit Avelumab plus Axitinib behandelten Patienten hatten 166 (38,2%) immunbezogene Nebenwirkungen. Diese waren bei 39 Patienten vom Grad ≥ 3 . Die häufigsten immunbezogenen Nebenwirkungen waren Störungen der Schilddrüsenfunktion (24,7%).

Zulassung: Auf Grundlage der Ergebnisse der Studie JAVELIN Renal 101 erfolgte die Zulassung der Kombination Avelumab plus Axitinib durch die FDA und die Europäische Kommission für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom aller prognostischer IMDC-Risikogruppen unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus.

Tab. 3: Ergebnisse JAVELIN Renal 101 (Follow-up ca. 10 Monate)

	ORR Kombination vs. Sunitinib	PFS Kombination vs. Sunitinib	OS Kombination vs. Sunitinib
Gesamte Studienpopulation	51% vs. 26 % CR-Raten 3% vs. 2%	median 13,8 vs. 8,4 Monate, HR, 0,69 (95% KI 0,56-0,84)	keine signifikante Verbesserung HR, 0,78 (95% KI 0,55-1,08)
Intermediäres Risikoprofil:	51% vs. 25%	HR 0,74 (95% KI 0,57-0,95)	
Ungünstiges Risikoprofil:	31% vs. 11%	HR 0,57 (95% KI 0,38-0,88)	
Günstiges Risikoprofil:	68% vs. 38%	HR, 0,54 (95% KI 0,32-0,91)	
PD-L1-Positivität:	55% vs. 26%	median 13,8 vs. 7,2 Monate, HR, 0,61 (95% KI 0,47-0,79)	

Motzer RJ, 2019. N Engl J Med 380:1103-1115.

Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sunitinib

In einer multizentrischen Open-label-Studie der Phase III wurde die Kombination Atezolizumab plus Bevacizumab gegenüber Sunitinib bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NZK geprüft. Insgesamt 915 Patienten wurden 1:1 in einen Behandlungsarm mit Atezolizumab plus Bevacizumab und einen Arm mit Sunitinib randomisiert. Die Tumore enthielten klarzellige oder sarkomatoide Histologien. Die Patienten hatten günstige (20%), intermediäre (70%) und ungünstige (10%) Risikoprofile. Bei 362 Patienten (40%) lag eine $\geq 1\%$ ige PD-L1-Expression vor [22].

Als ko-primäre Endpunkte waren das vom Untersucher bestimmte PFS gemäß RECIST 1.1 bei Patienten mit PD-L1-positivem Tumor (Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$)

und OS in der Intention-to-Treat (ITT)-Population bestimmt worden [22].

Ergebnisse der PD-L1-positiven Patienten: Bei der primären PFS-Analyse betrug das mediane Follow-up 15 Monate. Mit Atezolizumab plus Bevacizumab erreichte das PFS gegenüber Sunitinib median 11,2 versus 7,7 Monate, (HR 0,74; $p = 0,022$).

Bei den PD-L1-positiven Patienten, bestand mit Atezolizumab plus Bevacizumab der Trend zu einer Verbesserung des OS-Parameters, aber es ergab sich keine statistische Signifikanz (HR 0,84, 95% KI 0,62–1,15; $p = 0,29$) [22].

Sekundäre Endpunkte in der ITT-Population: Das PFS war mit der Kombination signifikant länger als mit Sunitinib (median 11,2 versus 8,4 Monate, HR 0,83).

Das mediane Follow-up bei der OS-Interimsanalyse betrug 24 Monate. Das mediane OS in der ITT-Population erreichte 33,6 Monate gegenüber 34,9 Monaten

in der Sunitinib-Gruppe (HR 0,93, $p = 0,48$). Damit wurde bei der Interimsanalyse des OS die Grenze zur Signifikanz ($\alpha = 0,0076$) nicht überschritten [22].

Therapieansprechen: In der ITT-Population betrug die ORRs mit der Kombination und mit Sunitinib 37% bzw. 33% der Patienten erreicht. Davon fielen 5% bzw. 2% auf die CR-Rate.

In der Subgruppe PD-L1-positiver Patienten betrug die ORR-Rate mit der Kombination 43% vs. 35% mit Sunitinib (CR-Rate 9% vs. 4%) [22].

Verträglichkeit: Insgesamt 182 (40%) der 451 Patienten in der Atezolizumab-plus-Bevacizumab-Gruppe und 240 (54%) der 446 Patienten in der Sunitinib-Gruppe hatten behandlungsbezogene Nebenwirkungen der Grade 3-4. Bei 24 Patienten in der Atezolizumab-plus-Bevacizumab-Gruppe und bei 37 Patienten in der Sunitinib-Gruppe führten auf die Behandlung zurückzuführende Nebenwirkungen irgendeines Grades zum Absetzen der Therapie [22].

Monotherapie mit Pembrolizumab

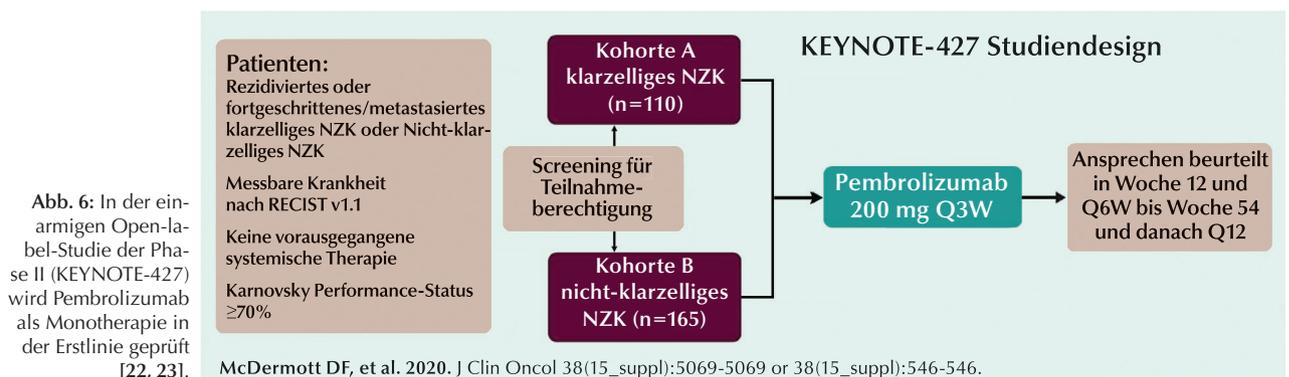
In der gegenwärtig noch laufenden KEYNOTE-427-Studie wird Pembrolizumab als Monotherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Erstlinienbehandlung geprüft. Nach der Tumor-Histologie war eine Kohorte A aus Patienten mit klarzelligem NZK und eine Kohorte B aus Patienten mit nicht-klarzelligem NZK gebildet worden (Abb. 6) [23, 24].

Die Krankheit war bei allen Patienten messbar und war zuvor nicht systemisch behandelt worden. Bei 38,2% der Patienten lag ein günstiges IDCM-Risikoprofil und bei 61,2% ein intermediäres/ungünstiges

IDCM-Risikoprofil vor. Der PD-L1-Status wurde anhand der Methode des kombinierten Positivscores (CPS) bestimmt. Hierzu wurde die Anzahl der PD-L1-gefärbten Zellen aller Typen durch die Gesamtzahl viabler Tumorzellen $\times 100$ geteilt.

Endpunkte: Kohorte A hatte ORR als primären Endpunkt. Weitere Endpunkte waren DoR, PFS (RECIST v1.1), OS und Sicherheit.

Kohorte B: Primärer Endpunkt war das ORR per RECIST v1.1 durch verblindeten unabhängigen zentralen Review. Sekundärer Endpunkte war DoR. Exploratorische Endpunkte: ORR nach Histologie und PD-L1-Expression CPS ≥ 1 für PD-L1+).



Therapieansprechen: In Kohorte A betrug die ORR 36,4% bei einem Follow-up von 23,1 Monaten (Bereich, 16,7–27,5 Monate) – einschließlich drei CRs und 37 PRs. Eine DoR von ≥ 12 Monaten wurde von 64% der Patienten erreicht. Die ORR war bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil höher als bei Patienten mit einem günstigen Risikoprofil (39,7% bzw. 31,0%) [23].

In Kohorte B betrug die ORR 24,8% (darin enthalten 8 CRs, 33 PRs). Die mediane DoR war noch nicht erreicht. Bei den papillären chromophoben und nicht klassifizierten Histotypen wurden für die ORR 25,4%, 9,5% bzw. 34,6% registriert. Bei günstigem IMDC-Risikoprofil betrug die ORR 28,3% und bei intermediärem/ungünstigem IMDC-Risikoprofil 23,2%. Bei einem CPS ≥ 1 und einem CPS < 1 waren es 33,3% bzw. 10,3% [24].

Überlebensanalysen: In Kohorte A betrug das mediane PFS 7,1 Monate. Das mediane OS war noch nicht erreicht. Die 18-Monate-PFS- und -OS-Raten beliefen sich auf 26,6% bzw. 80,0%. Bei 69,1% der Patienten kam es zur Reduktion der Zielläsionen. Patienten mit $> 60\%$ iger Reduktion der Zielläsionen hatten eine vorteilhaftere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit einer $\leq 60\%$ igen Reduktion.

Toxizität: In Kohorte A waren bei 81,8% der Patienten behandlungsbedingte Nebenwirkungen (TRAEs) zu verzeichnen. Diese betrafen in erster Linie Fatigue (29,1%) und Pruritus (28,2%). Grad- ≥ 3 -TRAEs traten bei 29,1% der Patienten auf und ein Patient starb an TRAEs.

In Kohorte B traten Grad-3/5-TRAEs bei 11% der Patienten auf, und 6% brachen aus diesem Grund die Behandlung ab. Aufgrund unerwünschter Ereignisse traten sechs Todesfälle auf – zwei davon waren TRAEs (Pneumonie und Asystolie).

Assoziation von Genexpressionssignaturen mit ORR und PFS: Bei Patienten mit klarzelligem NZK, die Pembrolizumab als Erstlinientherapie erhielten, waren auf RNA-Sequenzierung basierende infiltrierende T-Zellen-Genexpressionsprofile mit der ORR assoziiert. Keine andere Expressionssignatur der Tumormikroumgebung war mit ORR oder PFS korreliert [25].

Schlussfolgerungen: Die Pembrolizumab-Monotherapie hatte bei Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem NZK erfolgversprechende Wirksamkeit und annehmbare Verträglichkeit. Auch bei den Patienten mit nicht-klarzelligem NZK zeigte die Monotherapie mit Pembrolizumab eine bemerkenswerte antitumorale Aktivität.

Monotherapie mit Nivolumab

Nivolumab wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem NZK und Progress unter einer Erstlinientherapie mit einem VEGFR-Inhibitor in einer randomisierten Open-label-Studie der Phase III mit Everolimus verglichen [26]. Als Standarddosierung für die Nivolumab-Monotherapie kommen entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen in Frage.

In der Phase-III-Open-label-Studie CheckMate 025 waren 821 Patienten in einen Behandlungssarm mit Nivolumab (3 mg/kg zweiwöchentlich) und in einen Behandlungssarm mit Everolimus (10 mg/Tag) randomisiert worden. Alle Patienten hatten bereits eine oder zwei antiangiogene Therapien hinter sich. Die Prüfung wurde aufgrund überlegener OS bei einer vorgesehenen Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen.

Nach einem Follow-up von zumindest 13 Monaten mit der Nivolumab-Monotherapie wurden folgende Ergebnisse im Vergleich zu Everolimus erzielt [26]:

- Überlegenes OS (median 25,0 vs. 19,6 Monate, HR 0,73; 95% KI 0,57–0,93) – unabhängig von der PD-L1-Expression und anderen Prognosefaktoren.
- Vergleichbares PFS (median 4,6 vs. 4,4 Monate, HR 0,88; 95% KI 0,75–1,03).
- Höhere ORR 25% vs. 5%, CRs 4 vs. 2, PRs 99 (24%) vs. 20 (5%).
- Seltenerer Grade- ≥ 3 -Toxizität (19% vs. 37%), mehr Lebensqualität. In beiden Behandlungssarmen waren Fatigue und Anämie die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 (jeweils 2%).

Ansprechen auf Nivolumab nach Prozess: Bei einigen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wurde bei Fortsetzung der Behandlung mit Nivolumab nach Progression gemäß RECIST-Kriterien eine Schrumpfung des Tumors und verlängerte Überlebensdauer festgestellt. Bei 406 mit Nivolumab behandelten Patienten kam es in 316 Fällen zum Progress. Von diesen Patienten wurden 316 nach dem ersten Prozess für ≥ 4 Wochen mit Nivolumab weiterbehandelt. Bei 13% dieser Patienten kam es zu einer $\geq 30\%$ igen Reduktion der Tumorlast beim ersten Progress. Exploratorische Daten weisen darauf hin, dass insbesondere ein günstiger MSKCC-Risiko-Score und Lungenmetastasen für die Weiterbehandlung prädestinieren könnten [27].

Zulassung: Die Europäische Kommission hat die Nivolumab-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NZK nach vorheriger Therapie zugelassen.

Eingliederung von Immuncheckpoint-Inhibitoren in die EAU-Therapieleitlinien des Nierenzellkarzinoms

Mit den neuen Kombinationstherapien haben sich Immuncheckpoint-Inhibitoren fest in das Therapieschema des Nierenzellkarzinoms integriert. Ihren Platz in der ersten Reihe der Therapieoptionen bei bis dahin unbehandelten Patienten verdanken die Kombinationstherapien Nivolumab plus Ipilimumab und Pembrolizumab plus Axitinib ihrer Überlegenheit hinsichtlich ORR, PFS und OS gegenüber dem vorn angesiedelten Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib [7].

Vorweg stellte die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab ihre Überlegenheit gegenüber Sunitinib unter Beweis. Im Vordergrund stand die Studienpopulation der intermediären und ungünstigen IMDC-Risikokategorien. In diesem Kreis erreichte die Kombination einen OS Benefit und erhielt die behördliche Zulassung. Der hiermit verbundene Paradigmenwechsel in der Therapie des Nierenzellkarzinoms schlug sich auch in modifizierten EAU-Richtlinien des Jahres 2019 nieder [28]. Die Berechtigung dieser Maßnahme kommt bei den Patienten mit intermediärem und ungünstigem IMDC-Risikoprofil auch in den aktualisierten Daten mit 30-monatigem Follow-up zum Ausdruck. Andererseits hat sich bei der günstigen IMDC-Ri-

sikogruppe die Überlegenheit von Sunitinib weiter fortgesetzt [29]. Daher gilt die Empfehlung für Nivolumab plus Ipilimumab weiterhin für Tumore mit intermediärem und ungünstigem IMDC-Risiko [1].

In einer weiteren randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurde die Kombination aus Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib an behandlungsnaiven Patienten mit neu diagnostiziertem oder rezidiviertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (Stadium IV) getestet [30]. Die primären Endpunkte mit überlegenen PFS und OS in der ITT-Population wurden bei der ersten Interimsanalyse nach einem medianen Follow-up von 12,8 Monaten und 305 Ereignissen erreicht. Damit wurde die Studie beendet. Das mediane OS war zwar in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht worden, doch das Mortalitätsrisiko war im Pembrolizumab-plus-Axitinib-Arm 47% niedriger als im Sunitinib-Arm. Die Effektivität der Kombination war von der IMDC-Risikogruppe und dem PD-L1-Status unabhängig. Angesichts dieser Ergebnisse erfolgte wiederum ein Update der EAU-Empfehlungen (Abb. 7) [1].

Angesichts der Verschiedenheit, die die einzelnen Studien bezüglich ihrer Studienpopulation aufweisen, und der zum Teil noch nicht ganz reifen OS-Daten, kann sich die Wahl der Erstlinientherapie für NZK-Patienten unter Umständen schwierig gestalten.

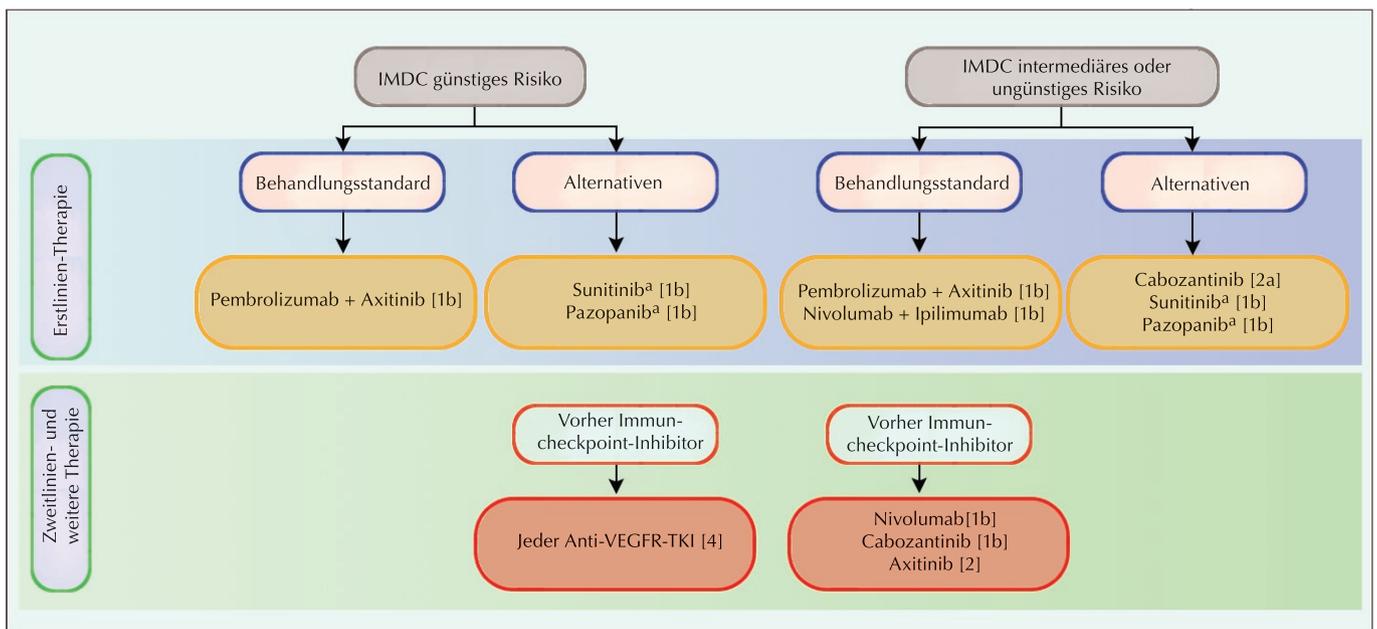


Abb. 7: European Association of Urology (EAU)-Richtlinien zum Nierenzellkarzinom. IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Oxford-Evidenzlevel: [1b] = auf einer randomisierten kontrollierten Phase-3-Studie basierend; [2a] = auf einer randomisierten kontrollierten Phase-2-Studie basierend; [2b] = Subgruppenanalyse einer randomisierten kontrollierten Phase-3-Studie; [4] = Expertenmeinung. a = kein OS-Benefit nachgewiesen [1, 7].

Bislang stützen sich Therapierichtlinien bei der Stratifizierung von Patienten mit unbehandeltem metastasiertem NZK oder zuvor mit zielgerichteten Therapien in der ersten Therapielinie behandelten Patienten auf den IMDC-Risikoscore für das metastasierte Nierenzellkarzinom [1, 2]. Allerdings hat die Bedeutung dieser Klassifizierung mit dem Aufkommen der ICI-Kombinationstherapien Klärungsbedarf. Ohne prospektiv validierte Biomarker bleiben Patientencharakteristika die hauptsächlichen Indikatoren. Zahlreiche signifikante Komorbiditäten könnten durchaus die Wahl der Behandlung beeinflussen und sollten dem Sicherheitsprofil der Immuncheckpoint-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren gegenübergestellt werden [7].

In der Therapie des Nierenzellkarzinoms spielen weiterhin sowohl Tyrosinkinase-Inhibitoren als auch Immuncheckpoint-Inhibitoren eine Rolle als Monotherapien. Die Kombinationstherapien sind der zukunftsreiche neue Behandlungsstandard in der Erstliniensituation [2]. ◀

[1] Albiges L, Tom Powles T, Staehler M, et al. 2019. Updated European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: Immune checkpoint inhibition is the new backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 76:151-156.

[2] Lalani A-KA, McGregor BA, Albiges L, et al. 2019. Systemic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: Current paradigms, use of immunotherapy, and future directions. *Eur Urol* 75:100-110

[3] Zentrum für Krebsdaten im Robert Koch-Institut. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs_node.html

[4] Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. 2011. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 60:615-621.

[5] The Cancer Genome Atlas Research Network. 2013. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 499:43-49.

[6] Kammerer-Jacquet S-F, Deleuze A, Saout J, et al. 2019. Targeting the PD-1/PD-L1 pathway in renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 20, 1692.

[7] Deleuze A, Saout J, Dugay F, et al. 2020. Immunotherapy in renal cell carcinoma: The future is now. *Int J Mol Sci* 21: 2532; doi: 10.3390/ijms21072532

[8] Şenbabaoglu Y, Gejman RS, Winer AG, et al. 2016. Tumor immune microenvironment characterization in clear cell renal cell carcinoma identifies prognostic and immunotherapeutically relevant messenger RNA signatures. *Genome Biol* 17:231.

[9] Bruni D, Angell HK, Galon J, 2020. The immune contexture and in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer* doi: 10.1038/s41568-020-0285-7. Online ahead of print.

[10] Braun DA, Hou Y, Bakouny Z, et al. 2020. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat ure Medicine* 26:909-918.

[11] Vogelzang NJ, Priest ER, Borden L, 1992. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year followup. *J Urol* 148:1247-1248.

[12] Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, et al. 1998. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group. *N Engl J Med* 338:1265-1271.

[13] Escudier B, 2019. Combination therapy as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 380:1176-1178.

[14] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. 2015. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803-1813.

[15] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. 2018. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378:1277-1290.

[16] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. 2019. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 380:1116-1127.

[17] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. 2019. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 380:1103-1115.

[18] Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. 2020. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in CheckMate 214: 4-year follow-up and subgroup analysis of patients without nephrectomy. Presented at: European Society of Medical Oncology virtual congress; September 19-21, 2020. Abstract 711P.

[19] Cella D, Grünwald V, Escudier B, et al. 2019. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:297.

[20] Plimack ER, Rini BI, Stus V, et al. 2020. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 38(5_suppl):5001-5001.

[21] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. 2019. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. *J Clin Oncol* 37(15_suppl):4500-4500.

[22] Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. 2019. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 393: 2404-2415.

[23] McDermott DF, Lee J-L, Bjarnason GA, et al. 2020. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort A. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):5069-5069.

[24] McDermott DF, Lee J-L, Ziobro M, et al. 2020. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Results from KEYNOTE-427 cohort B. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):546-546.

[25] McDermott DF, Lee J-L, Donskov F, et al. 2020. Association of gene expression with clinical outcomes in patients with renal cell carcinoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-427. *J Clin Oncol* 38(5_suppl):5024-5024.

[26] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. 2015. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803-1813.

[27] Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, et al. 2017. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol* 72:368-376.

[28] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. 2019. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 75:799-810.

[29] Tannir NM, Arén Frontera O, Hammers HJ, et al. 2019. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N + I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 37:547.

[30] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. 2019. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 380:1116-1127.

Immunonkologie – Real-World-Daten bei Blasen- und Nierenzellkarzinom

Eine neue Ära

Abseits der Studienlandschaft begann die Ära der Immuntherapie im Jahre 2011 mit der Zulassung von Ipilimumab für das metastasierte maligne Melanom. Mittlerweile stehen Immuntherapien in über einem Dutzend unterschiedlicher Indikationen abhängig von Tumorentität, Therapielinie und teilweise Immunscore zur Verfügung. Seit der Zulassung von Nivolumab für das Nierenzellkarzinom in April 2016 wurden immunonkologische Therapeutika bei Nierenzellkarzinom wie auch Urothelkarzinom zugelassen [1]. Dem damit einhergehenden breitflächigen Einsatz von Immuntherapien folgt auch im medizinischen Alltag ein deutlich häufigerer Kontakt zu Patienten unter Immuntherapien aber auch immunvermittelten Nebenwirkungen.

Bald fünf Jahre nach Einzug der Immuntherapie in die Therapielandschaft der urogenitalen Tumore stellt sich die Frage, ob die hohen Erwartungen von Patienten und Behandlern an die neuartige Therapie auch außerhalb von selektionierten Studienpopulationen erfüllt werden könnten. Retrospektive und prospektive Beobachtungsstudien aus dem Behandlungsalltag können helfen unsere Behandlungsrealität besser abzubilden. Im Folgenden skizzieren wir die bis dato veröffentlichten Real-World-Daten und vergleichen diese im Hinblick auf die Erwartungen und Erfahrungen aus den Zulassungsstudien.

Nierenzellkarzinom

In der Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms sind neben der Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab für Patienten mit intermediären oder ungünstigen Risikoprofil seit Ende 2019 auch Kombinationen aus Checkpoint-Inhibition (Avelumab bzw. Pembrolizumab) und dem TKI Axitinib zugelassen [2–4]. Absehbar ist auch die Zulassung für die PD-1/TKI Kombination Nivolumab/Cabozantinib im Erstliniensetting zu erwarten. Aufgrund der erst kürzlich erfolgten Marktreife sind Daten aus dem Behandlungsalltag dabei jedoch nur eingeschränkt bzw. gar nicht verfügbar. In der Zweitlinientherapie hingegen

ist die Monotherapie mit Nivolumab seit April 2016 zugelassen, sodass hier die insgesamt größten Erfahrungswerte vorliegen [1].

Die prospektive nicht-interventionelle Studie NORA der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie zeigt die ersten Real-World-Daten zum Einsatz von Ipilimumab/Nivolumab. Die bisher publizierten Tumor- und Patientencharakteristika weisen dabei keine nennenswerten Unterschiede zur Zulassungsstudie (CheckMate 214) auf [1, 5, 6]. Allerdings werden in der Behandlungsrealität erwartungsgemäß auch Patienten mit Hirnmetastasen und/oder nicht-klarzelligen Tumoren mit Ipilimumab/Nivolumab behandelt, die sich aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien in der CheckMate 214 Studie gar nicht wiederfinden. Mit knapp 20% bilden die nicht-klarzelligen Tumore dabei einen veritablen Anteil, sodass die ersten Auswertungen hinsichtlich Effektivität der Immundoublette bei den nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen mit Spannung zu erwarten ist (Tabelle 1) [6].

Die NORA-Studie bietet aufgrund der prospektiven Erfassung auch zur Monotherapie mit Nivolumab ein repräsentatives Abbild der Behandlungsrealität in Deutschland. In Übereinstimmung mit anderen Real-World-Daten, unter anderem aus Japan, Italien und Kanada, sind die Patienten in der Realität älter und weisen einen schlechteren Performance-Status auf [4, 6–9]. Dennoch zeigen sie bezüglich der Effektivität gemessen am Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und Ansprechraten der Zulassungsstudie (CheckMate 025) keinen relevanten Unterschied [4, 6–9]. Erneut ist dabei auch die Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen und nicht-klarzelligen Tumoren in den Real-World-Analysen zu beobachten, die im Gegensatz zur Zulassungsstudie erlaubt waren und vorerst zu keiner merklichen Verschlechterung der Effektivität in der Gesamtpopulation geführt haben (Tabelle 1).

Die bisherigen Real-World-Daten zum Einsatz der Immuntherapie beim Nierenzellkarzinom sind damit insgesamt zunächst ermutigend und bestätigten

die Effektivität der Therapie ohne Überraschungen hinsichtlich der Toxizität. Real-World- Daten zu den Kombinationstherapien werden folgen.

Urothelkarzinom

Für das Urothelkarzinom ergibt sich ein komplexer Zulassungsstatus im Hinblick auf die Checkpoint-Inhibition. In der Erstlinie sind bei Platin-Ineligibilität Pembrolizumab bei einem Combined Prognostic Score (CPS) >10% und Atezolizumab bei einem Tumor Prognostic Score (TPS) über 5% zugelassen. In der Zweitlinie nach Platin-basierter Chemotherapie sind Atezolizumab, basierend auf einer negativen Phase-3-Studie, sowie Nivolumab und Pembrolizumab, jeweils basierend auf positiven Phase-2-Studien, zugelassen [10–14].

Während eine große retrospektive Analyse aus Großbritannien mit ca. 1.800 Patienten, die von 2011 bis 2016 eine Erstlinientherapie erhalten hatten, erwartungsgemäß mit anteilig 1,3% nur einen sehr geringen Anteil von Patienten mit Immuntherapie aufweist, existieren dennoch bereits eine Reihe von Real-World-Daten zur Erst- und Zweitlinientherapie des Urothelkarzinoms [15].

Im Vergleich von Zulassungsstudien und Real-World-Daten fallen sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitliniensituation meist keine klinisch relevanten Unterschiede auf. Die Tumor- und Patientencharakteristika sind in Bezug auf die meisten prognostisch relevanten Parameter ebenso vergleichbar, wie die Daten zu schweren und leichten Toxizitäten. Bezüglich der Effektivität in der Erstliniensituation bleiben die Real-World-Daten zwar insgesamt etwas hinter den Zulassungsstudien zurück, berücksichtigt man die teilweise fehlenden Angaben zum Immunscore oder geringe Unterschiede im Performance-Status bzw. der Patientenpopulation, so ist die Effektivität in den Zulassungsstudien und Beobachtungsstudien dennoch vergleichbar und plausibel [10, 11, 16, 17]. Eindrücklich zeigt dabei zum Beispiel die amerikanische Arbeit von Ali Raza Khaki et al. die prognostische Bedeutung des Performance-Status. Patienten mit ECOG ≤ 1 zeigen darin ein medianes Gesamtüberleben von 15,2 Monaten im Vergleich zu 7,2 Monate bei Patienten mit ECOG ≥ 2 und das trotz nahezu gleichem Gesamtansprechen (31% vs. 33%) in der Erstliniensituation [17]. Das etwas bessere Gesamtüberleben unter dem Einsatz von Immuntherapie in der Erstlinie im Vergleich zur Zweitlinie lässt sich auch in den Real-World-Daten vor dem Hintergrund des Patientenguts mit hohem Alter, schlechtem Performance-

Status und eingeschränkter Therapiefähigkeit bzw. Platineligibilität erklären (Tabelle 2).

Die Phase-3b-Studie zur Sicherheit von Atezolizumab bei vorbehandelten Patienten (Zweitlinien) bietet aufgrund des prospektiven Designs einen der hochwertigsten Datensätze zur Behandlungsrealität (SAUL-Studie) [18]. Hier wurden unter anderem auch 35 Patienten mit präexistenten Autoimmunerkrankungen eingeschlossen, die entgegen den Erwartungen keine erhöhte Anzahl an Toxizitäten zeigten (69% Grad ≥ 1 , 26% Grad ≥ 3 Toxizitäten). Folglich werden die Ergebnisse zu Effektivität und Sicherheit auch hier als vergleichbar zur Zulassungsstudie (Imvigor 211) bewertet [12, 18]. In Bezug auf das Gesamtüberleben trifft dies auch auf einen Vergleich mit den beiden anderen zugelassen Immuntherapien zu, obwohl das Gesamtansprechen mit 13% (Atezolizumab) vs. 21% (Nivolumab, Pembrolizumab) etwas niedriger imponiert (Tabelle 2) [12–14, 16–19]. Zusammenfassend stehen mit den verfügbaren Real-World Studien zur Behandlung des Urothelkarzinoms mit Immuntherapie ausreichend Daten zur Verfügung, die zeigen, dass zwischen der Behandlungsrealität und den Zulassungsstudien kein relevanter Unterschied besteht.

Fazit

Das Fazit für den Real-World-Vergleich fällt letztlich insgesamt positiv aus. Es sind weder unerwartete oder häufigere Toxizitäten dokumentiert noch müssen augenscheinlich Einschränkungen in der Effektivität hingenommen werden, obwohl sich das behandelte Patientengut teilweise von den Studienpopulationen unterscheidet. Interessanterweise erweist sich dabei insbesondere der Einsatz der Monotherapie indikationsübergreifend auch bei älteren und kränkeren Behandlungspopulationen als sicher. Das Wissen um die Sicherheit der Therapie dürfte sich bei dem zukünftig anstehenden Wandel der Therapielandschaft mit neuen Substanzen und Behandlungsalgorithmen als besonders wertvoll erweisen. Mit Spannung sind aber auch die Real-World-Daten zu den Kombinationstherapien beim Nierenzellkarzinom zu erwarten.

Verfasser: Dr. med. Hendrik Eggert, PD Dr. med. Philipp Ivanyi
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; Interdisziplinäre Immun-Onkologische Arbeitsgruppe des CCC-N, Hannover

Korrespondenz an:
PD Dr. med. P. Ivanyi, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland. Tel.: +49 511-532-3020, Email: ivanyi.philipp@mh-hannover.de

Tabelle 1: Übersicht von Zulassungsstudien (rot) und Beobachtungsstudien (blau) des Nierenzellkarzinoms

Linie	Studie	Substanz	Patienten n	Alter Median (Range), Jahre	Karnofsky ≤70% %	IMDC-Score Good/ intermediate/ poor (%)	Gesamtüberleben Median (95%-KI), Monate	Progressionsfreies Überleben Median (95%-KI), Monate	ORR n (%)	CR-Rate n (%)	AE-Rate %	SAE-Rate %	Abbruchrate [§] %	Todesfälle [§] %
		Pembrolizumab +												
	Keynote426	Axitinib	432	62 (30-89)	n.d.	32 / 55 / 13	n.e.	15,1 (12,6-17,7)	256 (59)	25 (6)	99	76	11	3
	Javelin101	Avelumab + Axitinib	442	62 (29-83)	n.d.	22 / 66 / 12	n.e.	13,8 (11,1-n.e.)	227 (51)	15 (3,4)	99	71	8	1
	Checkmate214 ^o	Ipilimumab + Nivolumab	425	62 (26-85)	10	0 / 79 / 21	n.e. (35,6-n.e.)	8,2 (6,9-10,0)	178 (42)	48 (11)	94	47	22	1
	NORA	Ipilimumab + Nivolumab	62	64 (44-85)	17	2 / 75 / 23	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Checkmate025	Nivolumab	410	62 (23-88)	6	13 / 59 / 23	25,8 (22,2-29,8)	4,6 (3,7-5,4)	103 (25)	4 (1)	79	19	8	0
	Hinata 2020	Nivolumab	208	67 [Mittelwert]	52*	10 / 67 / 23	n.e.	7,1 (5,3-9,7)	40 (23)	4 (2)	76	43	n.d.	n.d.
	Verzoni 2019	Nivolumab	389	65 (34-85)	53*	47 / 47 / 6	n.e.	4,5 (3,7-6,2)	84 (23)	2 (<1)	32	7	4	0
	Stukalin 2019	Nivolumab	225	n.d.	n.d.	13 / 68 / 19	22,1 (17,2-n.e.)	n.d.	28 (21)	2 (1)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	NORA	Nivolumab	232	71 (44-86)	18	17 / 65 / 19	26,9 (16,7-n.e.)	n.d.	63 (27)	0 (0)	45	14	n.d.	<1

1stL = Erstlinientherapie; 2ndL = Zweitlinientherapie oder Einsatz ab der Zweitlinie; ORR = Overall Response Rate; CR = Complete Remission; AE = Adverse Event; SAE = Severe Adverse Event; n.e. = nicht erreicht; n.d. = nicht dargestellt; *ECOG ≥1; †therapiebedingt; ‡Darstellung der per-Protokoll Analyse

Tabelle 2: Übersicht von Zulassungsstudien (rot) und Beobachtungsstudien (blau) des Urothelkarzinoms

Linie	Studie	Substanz	Patienten n	Alter Median (range), Jahre	ECOG ≥1 %	Gesamtüberleben Median (95%-KI), Monate	Progressionsfreies Überleben Median (95%-KI), Monate	ORR n (%)	CR-Rate n (%)	AE-Rate %	SAE-Rate %	Abbruchrate [§] %	Todesfälle [§] %
	Keynote052	Pembrolizumab	370	74 (34-94)	78	11,3 (9,7-13,1)	2,2 (2,1-3,4)	106 (29)	33 (9)	67	21	9	<1
	Imvigor210	Atezolizumab	119	73 (51-92)	20 [#]	15,9 (10,4-n.e.)	2,7 (2,1-4,2)	27 (23)	11 (9)	66	16	8	<1
	Ali Raza Khaki 2020	alle	206	70 [Mittelwert]	78	n.d.	n.d.	n.d. (ca. 32)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Boyd 2020	alle	393	74 (42-90)	24 [#]	10,6 (9,7-13,2)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Imvigor211	Atezolizumab	467	67 (33-88)	53	8,6 (7,8-9,6)	2,1 (2,1-2,2)	62 (13)	16 (3)	69	20	3	1
	Keynote045	Pembrolizumab	270	67 (29-88)	56	10,3 (8,0-11,8)	2,1 (2,0-2,2)	57 (21)	n.e.	61	15	6	<1
	Checkmate275	Nivolumab	270	66 (38-90)	46	8,7 (6,1-11,3)	1,9 (1,7-2,0)	56 (21)	17 (6)	64	18	5	1
	Saul-Study	Atezolizumab	997	68 (n.d.)	57	8,7 (7,8-9,9)	2,2 (2,1-2,4)	n.d. (13)	29 (3)	53	13	8	<1
	Fuhrmann 2020	alle	28	68 (53-80)	56	10,0 (8,0-n.e.)	5,8 (2,3-n.e.)	6 (21)	1 (4)	71	39	n.e.	0
	Ali Raza Khaki 2020	alle	189	68 [Mittelwert]	75	n.d.	n.d.	n.d. (ca. 25)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Boyd 2020	alle	366	70 (29-90)	23 [#]	9,4 (7,1-11,5)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

1stL = Erstlinientherapie; 2ndL = Zweitlinientherapie oder Einsatz ab der Zweitlinie; ORR = Overall Response Rate; CR = Complete Remission; AE = Adverse Event; SAE = Severe Adverse Event; n.e. = nicht erreicht; n.d. = nicht dargestellt; †therapiebedingt; ‡ECOG ≥ 2

Bibliographie:

- [1] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. 2015. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1803–1813.
- [2] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. 2018. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 378(14):1277–1290.
- [3] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. 2019. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 380(12):1103–1115.
- [4] Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. 2019. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 380(12):1116–1127.
- [5] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF et al. 2019. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(10):1370–1385.
- [6] Müller-Huesmann H, Bedke J, Grünwald V et al. 2020. Nora: Real World Evidence in Renal Cell Carcinoma; A National, Prospective, Non-Interventional Study in Patients with Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma Starting 1st Line Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy or Nivolumab Monotherapy After Prior Therapy. *Oncol Res Treat* 2020.
- [7] Hinata N, Yonese J, Masui S et al. 2020. A multicenter retrospective study of nivolumab monotherapy in previously treated metastatic renal cell carcinoma patients: interim analysis of Japanese real-world data. *Int J Clin Oncol* 25(8):1533–1542.
- [8] Verzoni E, Carteri G, Cortesi E et al. 2019. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer* 7(1):99.
- [9] Stukalin I, Wells JC, Graham J et al. 2019. Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Curr Oncol* doi:10.3747/co.26.4595.

- [10] 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(11):1483–1492.
- [11] 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(10064):67–76.
- [12] Powles T, Durán I, van der Heijden MS et al. 2018. 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* 391(10122):748–757.
- [13] 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(3):312–322.
- [14] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. 2017. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The N Engl J Med* 376(11):1015–1026.
- [15] Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K et al. 2019. Treatment patterns and overall survival in metastatic urothelial carcinoma in a real-world, US setting. *Cancer Epidemiol* 60:121–127.
- [16] Boyd M, Annavarapu S, Doshi GK et al. 2020. Real-world outcomes in patients (pts) with metastatic urothelial carcinoma (mUC) who received first- or second-line immunotherapies (IO) in the United States (US). *J Clin Oncol* 2020.
- [17] Khaki AR, Li A, Diamantopoulos LN et al. 2020. Impact of performance status on treatment outcomes: A real-world study of advanced urothelial cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer* 126(6):1208–1216.
- [18] Sternberg CN, Loriot Y, James N et al. 2019. Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. *Eur Urol* 76(1):73–81.
- [19] Fuhrmann C, Struck JP, Ivanyi P et al. 2020. Checkpoint Inhibition for Metastatic Urothelial Carcinoma After Chemotherapy—Real-World Clinical Impressions and Comparative Review of the Literature. *Front Oncol* doi:10.3389/fonc.2020.00808.

urologen.info

18. Jahrgang 2020

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Verfasser/Autor dieser Sonderausgabe:
Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler

Herausgeber:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
PD Dr. med. Jörn H. Witt
Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Chefredakteur (v.i.S.d.P.)
Malgorzata Klafke (mk)
Dr. (PhD) Nadja Klafke (nk)
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer
PD Dr. med. Andreas Eisenhardt
PD Dr. med. Tobias Jäger
Dr. Renate Leinmüller (le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky
Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
Prof. Dr. med. Armin Heufelder
Dr. med. Ulrike Hohenfellner
Prof. Dr. med. Theodor Klotz
Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt
Dr. med. Stefan Machters
Prof. Dr. med. Matthias Oelke
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
PD Dr. med. Markus Schenck
Prof. Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer
PD Dr. med. Jörn H. Witt
Prof. Dr. med. Vahudin Zigor
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 000



IA-MED

Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2020

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,-- (inkl. Porto und Versand),
für Studenten Euro 45,--
Einzelheft: Euro 15,--
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder
per E-Mail: abo@pro-anima.de

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungs-hinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.
Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.
Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

Anzeige