



Dr. med. Karl-Ernst Ambs

Urologische Privatpraxis & Praxisklinik im Medico Palais

Parkstr. 6 65812 Bad Soden

www.dr-ambs.com

The Journal Club

Immun-Check-Point-Blockade
(I-C-P-Blockade)
Überlebensbenefit bei
kastrationsresistentem Prostatakrebs

Derzeitige Therapieansätze bei CRPC

- Doxetacel
- Cabazitacel
- **(Dreifach-)Hormon-Blockade**
 - mit LH-RH-(Ant)agonisten
 - Bicalutamid, Finasteride, Abirateron
- Enzalutamid
- **Immuntherapien**
 - Sipuleucel T
 - Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab

Immuntherapien

- Das P-Ca ist von Natur aus immunogen.

Deshalb der Versuch durch Stimulation des Immunsystems Tumorwachstum und Metastasierung zu beeinflussen.

- **Sipuleucel T:**

Vakzine aus autologen dendritischen Zellen

– in Deutschland zugelassen

- **Anti-TCLA4-Antikörper Ipilimumab**

- Immun-Check-Point-Inhibition

– in klinischer Phase III-Prüfung

Modulierung der T-Zell-vermittelten Immunantwort durch den Immun-Check-Point

Ort der Immunantwort:

- sekundäre lymphatische Organe
 - hier findet T-Zell-Aktivierung statt.
- Dendritische Zellen
 - präsentieren Antigene
 - nehmen Pathogene bzw. Antigene auf
 - Antigene werden zu Peptiden verarbeitet

Dies geschieht mittels eines Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC-Klasse II)

Zur Auslösung einer Immunantwort auf Antigen-Stimuli benötigen T-Zellen zwei Signale:

- **Signal 1**
 - MHC-Klasse II + T-Zell-Rezeptor (TCR)
- **Signal 2**
 - entsteht durch Verbindung des Membranproteins B7 auf der antigenpräsentierenden Zelle mit dem CD28-Rezeptor der T-Zelle

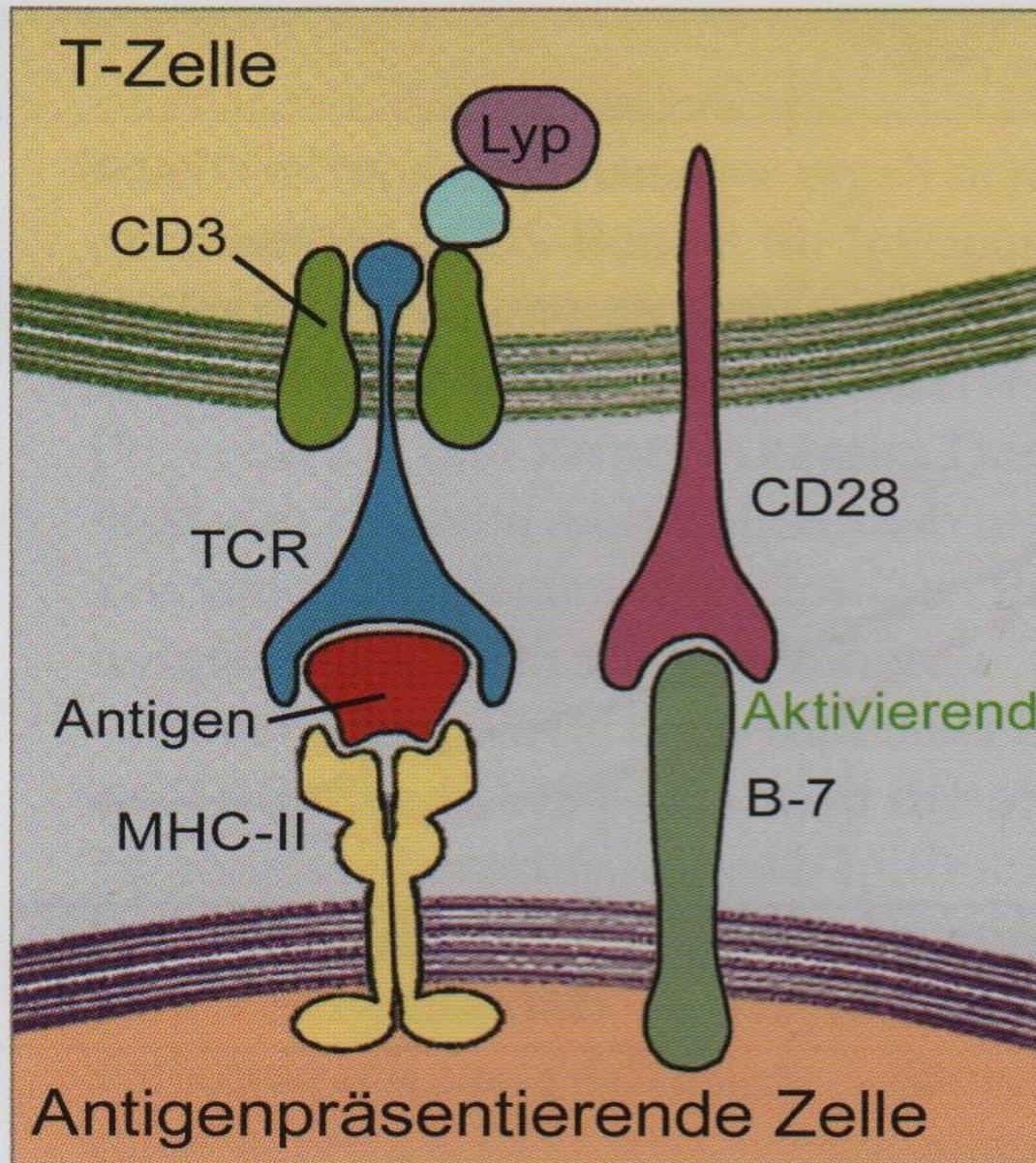


Abb. 1: Der CD-Rezeptor der T-Zellen bindet den B-7-Liganden und koaktiviert die T-Zell-vermittelte Immunantwort.

Problem:

Vermeidung einer überschießenden Abwehrreaktion der T-Zellen und Vermeiden von Angriffen auf körpereigene Zellen durch:

Immunkontrollpunkte

negatives Feed-back zur Hemmung der CD8+-T-Zellen [7]

CTLA4-Rezeptor (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4)

- wird durch T-Lymphozyten an Oberfläche durch T-Zell-Rezeptor gesteigert exprimiert
- **unbedingt nötig um die aktivierte T-Zelle wieder abzustellen**
- Schlüsselmolekül der körpereigenen Immunmodulation
- kann jedoch auch Krebszellen der Immunabwehr entziehen (immune escape) [7]
- CTLA4-Rezeptor ist ein wichtiges Mitglied der Immunoglobulin - Superfamilie, wird spezifisch an der Oberfläche von T-Zellen exprimiert:
 - T-Helferzellen
 - Zytotoxische T-Zellen
 - Regulatorische T-Zellen

Bindungsaffinitäten (BA)

des CTLA4-Rezeptors sowie des CD 28-Rezeptors

Die Bindungsaffinität des CTLA4-Rezeptors zum kostimulierenden B7-Protein ist deutlich höher als die des CD28-Rezeptors.

Folge:

T-Zell-Aktivierung des Komplexes CD28-B7 wird umgewandelt in T-Zell-Inhibition durch CTLA4-B7

- ▶ keine Hyperstimulation der T-Zellen
- ▶ keine Autoimmunreaktion
- ▶ **inhibitorische Starre d.h.: keine Abwehr gegen Tumor**

Bindungsaffinität

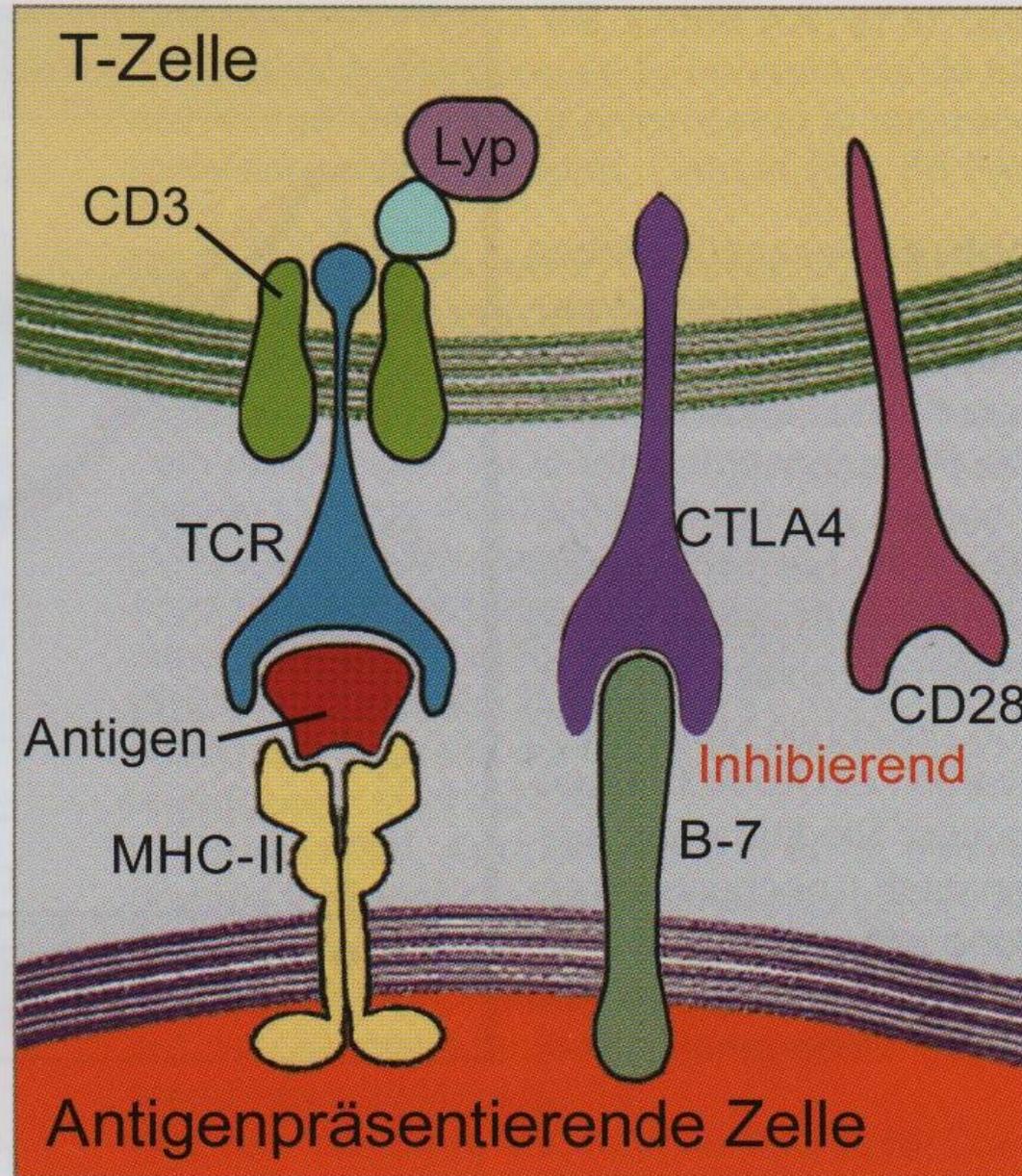


Abb. 2: Der CTLA4-Ligand auf T-Zellen bindet mit hoher Affinität an B-7-Ligand und hat einen inhibierenden Effekt auf die T-Zell-Aktivierung.

Immun-Check-Point-Blockade

Durch Mutation von Krebszellen kommt es zu

Änderungen der Oberflächeneigenschaften und Funktionsänderungen der Immun-Check-Points (immune escape)

- ▶ dadurch können Krebszellen vom Immunsystem nicht mehr
 - erkannt,
 - eliminiert oder
 - kontrolliert werden.

Durch Check-Point-Blockade kommt es zur Rückgewinnung der Kontrolle über den Tumor:

- Durch Anti-CTLA4-AK (**Ipilimumab**)

Ipilimumab ist ein Antagonist des CTLA4-Rezeptors auf der Oberfläche von T-Helferzellen und regulatorischen T-Zellen.

Immun-C-P-Blockade

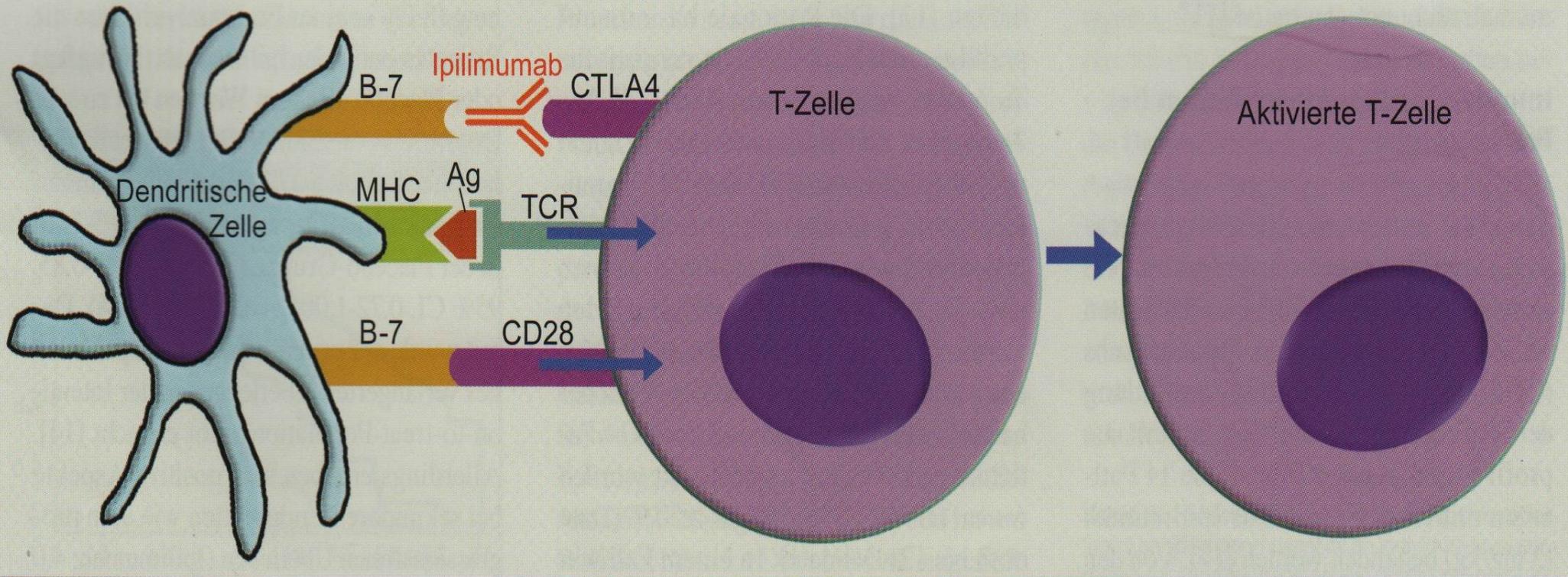


Abb. 3: Der Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab wirkt als Immun-Checkpoint-Inhibitor, indem er die inhibierende Bindung von B-7 an den CTLA4-Rezeptor blockiert.

Wirksamkeit der I-C-P-Blockade

- Gut erforscht beim **Melanom**
- Gesamtüberleben wird hier mit **Ipilimumab** verlängert [9,10]
- Nebenwirkungen mittelschwer bis schwer [10]
- FDA-Zulassung bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom [11]

Immun-C-P-Inhibition beim Prostatacarzinom

Ipilimumab wurde bei Patienten mit CRPC geprüft [12]:

- Nebenwirkungen GI:
 - Arthralgien
 - Nausea
 - Knochenschmerzen
 - Rückenschmerzen
 - Fatigue
 - Appetitlosigkeit
- PSA-Abfall $\geq 50\%$ unter und nach Therapie (135 und 60 Tage bei zwei Kollektiven) [13].

Ergebnisse basieren auf synergistischen Effekten von Strahlentherapie und Anti-CTLA4-Antikörper-Gabe.

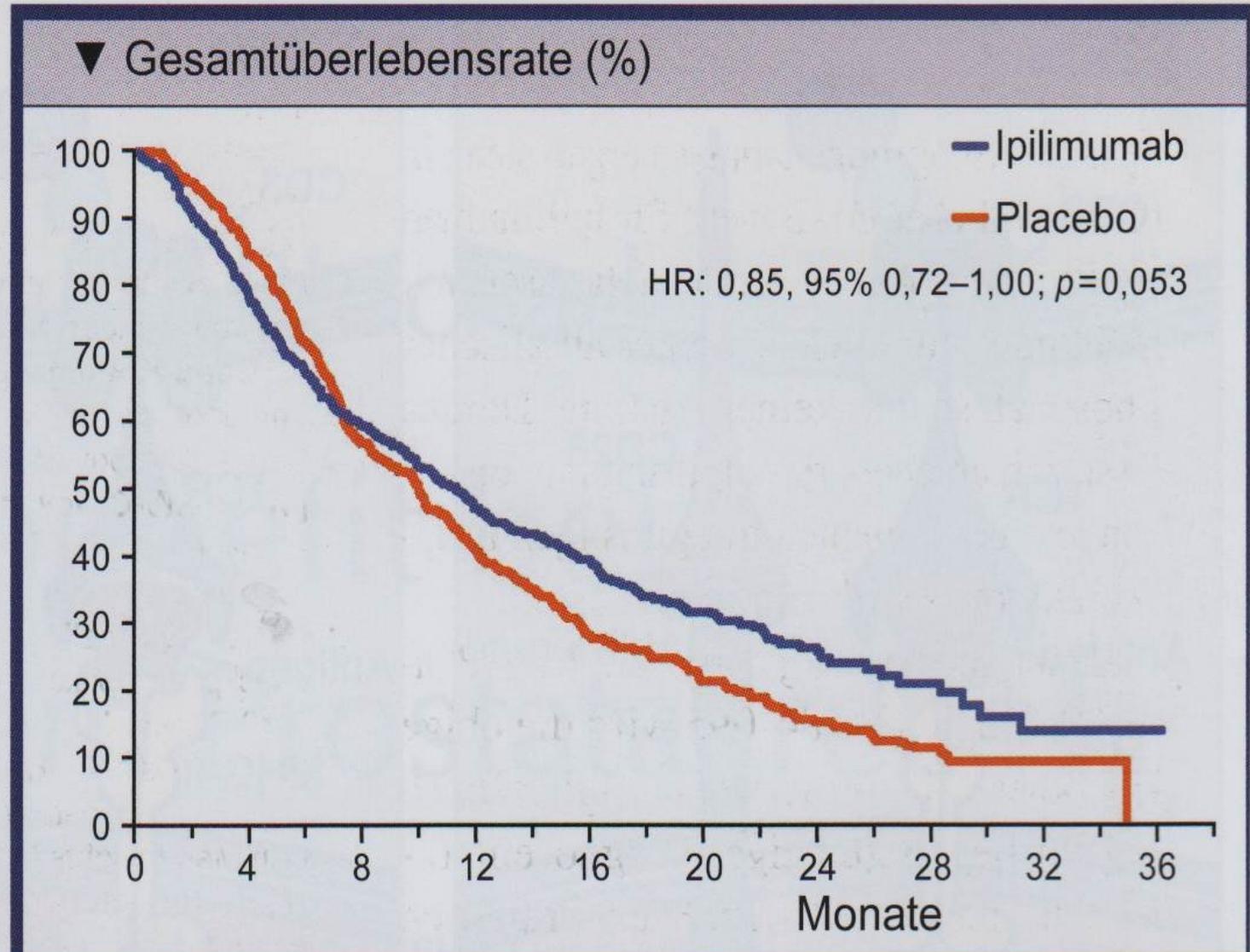
Ergebnisse:

- Bei 4 von 16 Pat., die nur mit **Ipilimumab** behandelt wurden, sank das PSA um $\geq 50\%$ (Dauer 3-13 Monate). In einem Fall Komplettremission (Dauer 11,3 Monate)
- Bei insgesamt 50 Pat., die **Ipilimumab** erhielten, gab es NW Grad I: Haut, MDT, Leber.
- In einer multizentrischen Studie (CA184-043) wurden Pat. mit mindestens einer Knochenmetastase nach Doxetacelversagen mit **Ipilimumab** behandelt.
 - ↳ medianer OS mit **Ipilimumab** 11,2 Monate
 - ohne **Ipilimumab** 10,0 Monate

▶ kein signifikanter OS [14]

Ipilimumab versus Placebo

Abb. 4: Gesamtüberleben der Intention-to-treat-Population (n=799) in der Phase-III-Studie CA184-043. Die Prüfung wurde mit Patienten durchgeführt, deren CRPC bei der Progression unter Docetaxel in die Knochen metastasiert hatte. Viszerale Metastasen waren kein Ausschlusskriterium. Die Männer erhielten nach Knochenbestrahlung entweder Ipilimumab (10 mg/kg, n=399) oder Placebo (n=400) [14].



Allerdings ergaben sich Vorteile bei

- symptomfreiem Überleben sowie bei der
- PSA-Ansprechrates (Ipilimumab 13,1%, Placebo 5,2%)

Bei Patienten ohne Metastasen läßt sich ein OS-Vorteil nachweisen.

- ▶ **Ipilimumab** könnte bei Patienten mit relativ günstiger Prognose von Vorteil sein, was die Lebensqualität betrifft (Phase III -Studie CA 185-095).

Die Patienten mit metastasiertem P-Ca ohne Chemotherapie sind bis dato unter Ipilimumab asymptomatisch [15].

Zusammenfassung

- **Ipilimumab** wirkt nicht unmittelbar, sondern erst nach ca. 6 Wochen (Wolchock et al.)
 - Danach zeigt sich kein einheitliches Bild:
 - Der Tumor kann schrumpfen oder weiterwachsen, d.h. der Tumor kann von unzähligen T-Zellen durchwandert sein und somit radiologisch größer erscheinen
 - oder
 - die Therapie schlägt nicht an.
- **Das Bewertungskriterium ist die Überlebenszeit.**

Ipilimumab ist in Deutschland seit 2011 für das fortgeschrittene Melanom zugelassen.

- Bei Patienten mit metastasiertem Melanom kann hier ein Stillstand der Erkrankung für durchschnittlich 3 Jahre erreicht werden (Beobachtungszeitraum 10 Jahre) [10,11].

Immuntherapie mit Ipilimumab

4 Infusionen im Abstand von 3 Wochen

3mg oder 10mg / Kg Körpergewicht

Die Ergebnisse der Phase III-Studie für das kastrationsresistente Prostata-Carcinom stehen noch aus sprechen jedoch für einen Gewinn an Lebensqualität [12,13,14,15].

„Immuntherapie zeigt auch in einem späten Stadium deutliche Wirkung“

(Zit. M. Krainer, Onkologie der Medizinischen Universität Wien.)

Quelle: Urologen.info Ausgabe 5 • Oktober • 2015

- [1] **Locke JA, Guns ES, Lubik AA, et al. 2008.** Androgen Levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer, *Cancer Res* 68:6407-6415.
- [2] **Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. 2013.** Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213-223.
- [3] **Saad F, Miller K, 2015.** Current and Emerging Immunotherapies for Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology* 85:976-986.
- [4] **Tse BW-C, Jovanovic L, Nelson CC, et al. 2014.** From bench to bedside: immunotherapy for prostate cancer. *Biomed Res Int* doi: 10.1155/2014/981434
- [5] **Cha E, Small EJ, 2013.** Is there a role for immune checkpoint blockade with ipilimumab in prostate cancer? *Cancer Med* 2:243-252.
- [6] **Boikos SA, Antonarakis ES, 2012.** Immunotherapy for prostate cancer enters its golden age. *Clin Med Insights Oncol* 6:263-273.
- [7] **Petrausch U, Pestalozzi BC, 2014.** Der Krebs auf dem Bremspedal des Immunsystems. *Schweiz Med Forum* 2014;14:32-34.
- [8] **Phan TG, Long GV, Scolyer RA, 2015.** Checkpoint inhibitors for cancer immunotherapy. Multiple checkpoints on the long road towards cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol* 93:323-325.
- [9] **Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. 2010.** Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711-723.
- [10] **Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. 2011.** Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364:2517-2526.
- [11] **Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. 2015.** Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 33:1889-1894.
- [12] **Eric J. Small E, Tchekmedyian NS, Rini BI, et al. 2007.** A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13:1810-1815.
- [13] **Slovin SF, Higano CS, Hamid O, et al. 2013.** Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol* 24:1813-1821.
- [14] **Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. 2014.** Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:700-712.
- [15] **Beer TM, Logothetis C, Sharma P, et al. CA184-095. 2013.** A randomized, double-blind, phase 3 trial to compare the efficacy of ipilimumab vs placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer. Presented at: annual meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 31-June 4, 2013; Chicago, IL. Poster TPS5093.