

Literatur des Monats April 2013

Niedriger PSA-Ausgangswert ist mit einem besseren Gesamtüberleben innerhalb der Studie mit einer Sipuleucel-T-Immuntherapie beim Prostatakarzinom (IMPACT) assoziiert

Schellhammer PF et al., Urology 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2013.01.061>

Einleitung: Ziel der Untersuchung war die Auswertung der prognostischen Bedeutung verschiedener Ausgangsvariablen bei 512 Patienten, die innerhalb der Phase III-Studie IMPACT entweder Sipuleucel-T oder die Kontrolle erhielten.

Material und Methoden: Die prognostisch bedeutendste der untersuchten Ausgangsvariablen, PSA, wurde in Quartilen unterteilt und mit dem Therapieeffekt korreliert. Mittels Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss der Variablen auf das Gesamtüberleben (OS) und die Korrelation der PSA-Quartilen mit dem Sipuleucel-T-Therapieeffekt berechnet. Das mediane OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt.

Ergebnisse: Der PSA-Wert war der stärkste prognostische Ausgangsfaktor ($p < 0,0001$). Darüber hinaus scheint der Sipuleucel-T-Therapieeffekt mit niedrigeren PSA-Ausgangswerten größer zu sein. Die OS-Hazard-Ratio war bei den Patienten in der niedrigsten PSA-Quartile ($\leq 22,1$ ng/ml) 0,51 (CI 95%, 0,31-0,85) im Vergleich zu 0,84 (CI 95%, 0,55-1,29) bei Patienten mit der größten PSA-Quartile (> 134 ng/ml). Die geschätzte Verbesserung des medianen OS variierte von 13,0 Monaten in der niedrigsten PSA-Quartile bis 2,8 Monaten in der höchsten Quartile. Das geschätzte 3-Jahres-Überleben lag in der niedrigsten PSA-Quartile bei 62,6% für die Sipuleucel-T-Patienten und bei 41,6% in der Kontrollgruppe, das eine relative Verbesserung um 50% bedeutet.

Schlussfolgerung: Der größte Therapieeffekt unter einer Sipuleucel-T-Therapie wurde bei Patienten mit besseren prognostischen Ausgangsfaktoren, insbesondere bei denen mit niedrigem Ausgangs-PSA, beobachtet. Diese Beobachtung impliziert, dass Patienten mit einer geringeren Tumorlast am stärksten von einer Sipuleucel-T-Therapie profitieren könnten. Dies wäre die Rationale für die Immuntherapie als frühe Therapieoption in der Sequenztherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC).

Kommentar: Der vorliegende Artikel ist eine interessante Subanalyse der IMPACT-Studie, die zur Zulassung von Sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon Corporation, USA) durch die US-Gesundheitsbehörde (FDA) für Männer mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem mCRPC geführt hat.

Sipuleucel-T wurde entwickelt, um eine Immunantwort gegen die prostataspezifische saure Phosphatase (PAP) zu stimulieren. Die PAP ist ein Antigen, das in den meisten Prostatakarzinomen exprimiert wird. Bei den Patienten werden in den Therapiewochen 0,2 und 4 durch Leukopherese periphere mononukleäre Blutzellen (PBMCs) isoliert, die dann mit PA2024, einem rekombinanten Protein, das PAP enthält, und Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor inkubiert wurden. Im Durchschnitt wird nach drei Tagen Sipuleucel-T reinfundiert. IMPACT zeigte eine 22,5% Reduktion des Versterberisikos der mit Sipuleucel-T behandelten Patienten (HR 0,78; CI 95%; 0,61-0,98; p=0,03). Die mediane Verbesserung des Überlebens betrug 4,1 Monate – 25,8 versus 21,7 Monate für den Kontrollarm – (Kantoff PW et al., New England Journal of Medicine 2010; 363: 411-422).

Bisher ist Sipuleucel-T in Europa nicht zugelassen, ein entsprechender Zulassungsantrag bei der EMA ist aber kurzfristig zu erwarten. Damit wäre eine weitere Therapieoption in der Sequenztherapie des mCRPC mittelfristig auch in Europa verfügbar. Der vorliegende Artikel zeigt interessante Hinweise auf, wo eine Therapie mit Sipuleucel-T in der Sequenztherapie einzuordnen wäre. Die Autoren sehen eine Rationale für den Einsatz in einem frühen Krankheitsstadium des mCRPC, da der größte Benefit der Therapie bei Patienten mit einer niedrigen Tumorlast gesehen wurde. Neben einem niedrigen PSA-Ausgangswert korrelierten andere Faktoren wie der Hb-Wert, ECOG Performance Status, LDH usw. signifikant mit dem OS und gelten als Surrogatfaktoren für die Tumorlast. Die Hypothese zum besseren Therapieeffekt von Sipuleucel-T in einem frühen Erkrankungsstadium beruht auf der Annahme, dass bei einer geringen Tumorlast eine geringere Immunsuppression der Patienten vorliegt und so die Patienten mehr Zeit haben, eine effektivere und robuste Immunantwort aufzubauen.

Diese interessanten Ergebnisse unterliegen allerdings einigen Limitationen. Es handelt sich um eine Subanalyse an einer relativ geringen Patientenzahl. Die Statistik der ursprünglichen Phase III-Studie war für diese Fragestellung nicht gepowert.