

Stellungnahme der AUO zur Publikation:

Jocham et al.

Adjuvant autologous renal tumour vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III randomised controlled trial. Lancet 2004

Teil 1: Bewertung des Studienprotokolls vor Studienbeginn

Bei der Begutachtung der Studie 1997 wurde durch die AUO Änderungen des Protokolls in folgenden Punkten gefordert:

1. Die Aufnahme von Tumoren der vormaligen Tumorgrößenkategorie T2 (2,5 bis 5 cm Durchmesser) erschien nicht sinnvoll, da das Metastasierungsrisiko allgemein bei zirka 10 % gesehen wird. Konsequenterweise hat die UICC das TNM-System 1997 geändert und alle Tumore bis 7 Durchmesser ohne Infiltration der Nierenkapsel bzw. der Nierengefäße als T 1 Kategorie zusammengefasst.
2. Es wurde bemängelt, daß die Untersuchungen (sog. Staging) vor Einschluss der Patienten in die Studie unzureichend sind, um das korrekte Stadium der Erkrankung zu erfassen.
3. Weiter wurde bemängelt, daß die Studie auf der Basis nicht publizierter Daten konzipiert wurde. Die erste Publikation hierzu erfolgte 1997.
4. Als widersprüchlich wurde angesehen, daß der Zytokinzusatz zu den Tumorzellen als zu nebenwirkungsreich angesehen wurde – aber de facto in der Präparation (1500 IE Interferon gamma) der Vakzine vorgesehen war. Es wird nicht geklärt, ob die Vakzine letztlich Interferon-frei ist oder nicht.
5. Des weiteren wurde bemängelt, daß der genaue Herstellungsprozess und die erforderlichen Kontrolluntersuchungen (insbesondere bzgl. des MHC I Status vor und nach Interferon gamma Zugabe) nicht entsprechend im Studienprotokoll benannt wurden.
6. Es wurde auf das Fehlen entsprechender Tierversuche hingewiesen.
7. Obwohl es sich von der Anlage her um eine Zulassungsstudie handelt, trat die Firma Macrofarm nicht eindeutig als Sponsor auf (s. Prüfplansynopsis).

Da diesen Änderungswünschen im wesentlichen nicht entsprochen wurde, hat die AUO die Studie abgelehnt.

Teil 2: Kritikpunkte an der jetzt publizierten Studie

1. **Sponsor und Hersteller der Vakzine:** Die Firma LipoNova ist Hersteller der Vakzine, deren detaillierter Herstellungsprozess nicht geschildert wird. Laut Studienprotokoll war die Firma Macrofarm Sponsor der Studie und Hersteller der Vakzine. Letztere Firma hat ihre Geschäfte eingestellt. Nach Kenntnisstand der AUO ist LipoNova nicht Rechtsnachfolger von Macrofarm.
2. **Randomisierungsdesign und „drop-outs“:** Laut Autoren ist die Auswertung eine Intent-to-treat Analyse. 558 Patienten wurde in die Studie aufgenommen - nur 5 zogen ihre Zustimmung zur Studie zurück. Somit hätten die Effekte nach unserer Auffassung anhand 553 Patienten in den beiden Studienarmen untersucht werden müssen. Dies ist nicht erfolgt. Die Autoren betrachten von 276 Patienten, die dem Studienarm zugeordnet wurden, nur 177 Patienten (64 %) in der Analyse des progressionsfreien Überlebens. Unklar bleiben weiterhin eine Reihe von „drop-out“ Gründen: Erst nach der Randomisierung fiel auf, dass das Patientenalter nicht den Einschlusskriterien entsprach; erst postoperativ wurde bemerkt, dass eine Metastasierung bestand (s. Punkt Teil 1.1); weitere Malignome sollen nach Zuteilung der Vakzine aufgetreten sein; 12 Patienten fielen schon in den ersten 6 Monaten aus dem Follow-Up, obwohl sie die Therapie erhielten (die aus wiederholten Immunisierungen über 6 Monaten bestand!). Ebenso unklar ist der hohe Verlust von 75 Patienten im Kontrollarm, da im Protokoll keine Kontrolltherapie vorgesehen war. Auch hier fällt auf, dass viele Patienten sich bereits in den ersten 6 Monaten der Nachsorge entziehen. Das

in der Studie angewandte Vorgehen und die hohe „drop-out“ Rate bergen somit ein hohes Risiko des Selektions-Bias.

- 3. Einschluss ungeeigneter Tumorstadien:** Laut Protokoll, das der AUO vorlag, sollten alle nicht hämatogen metastasierten Patienten eingeschlossen werden, die ein Nierenzellkarzinom größer als die T1 Kategorie von 1993 aufweisen (pT2 und pT3 sowie N0 bis N3, M0). In der Auswertung der Studie wurden überwiegend Patienten der vormaligen pT2-Kategorie (70%) untersucht. Diese entsprechen in der aktuellen Klassifikation ganz überwiegend der pT1 Kategorie. (102/119 „alten“ pT2 Patienten in der Vakzine Gruppe und 116/202 Patienten in der Kontrollgruppe sind pT1 Tumoren nach der 2003 Klassifikation). Das Progressionsrisiko von pT1-Tumoren ist bei 10 bis 20 % anzusetzen (Zisman et al. JCO 2002), das tumorspezifische Überleben liegt zwischen 80 und 95 % nach 5 Jahren (Elmore et al. Cancer 2003). Die Prognose ist nochmals besser, wenn die Tumoren – was heute überwiegend der Fall ist – asymptomatisch sind und zufällig (z.B. per Ultraschall) entdeckt werden (Patard et al. BJU 2002). Die pT2 „Kontrollpatienten“ in der Studie haben eine deutlich schlechtere Prognose, als nach der aktuellen Literatur zu erwarten wäre (Selektion?), während die Prognose der Vakzinepatienten in der Studie der einer unbehandelten Gruppe gleichen Stadiums entspricht. Selbst unter diesen Voraussetzungen zeigt sich für die pT2-Tumoren in der Studie kein signifikanter Vorteil für die Vakzine Gruppe. Die Vorteile der adjuvanten Behandlung und damit die Aussage der Studie beruhen auf 57 bzw. 58 pT3-Patienten pro Gruppe. Bei einer solch kleinen Zahl an Patienten ist das Risiko eines Selektions-Bias entsprechend hoch. Für die Mehrzahl der Studienpatienten, „heutige“ pT1 Tumoren (TNM 2003), ist also schwerlich eine Verbesserung der Prognose durch die Vakzine zu erwarten. Trotzdem empfehlen die Autoren, die adjuvante Vakzinierung ab einer Tumorgröße von 2,5 cm in Betracht zu ziehen!
- 4. Endpunkte:** Progressionsfreies Überleben wird von den Autoren in der Diskussion als absichtlich gewählter Endpunkt bezeichnet. Dieser Endpunkt reflektiert – im Gegensatz zu „overall survival“ – nicht den Nutzen für den Patienten, sondern bestenfalls den Effekt der Therapie. Dies gilt insbesondere, wenn die Progression nicht mit Symptomen (Schmerzen etc.) einhergeht. Darüber hinaus ist die Definition des Progresses von der Beurteilung entsprechender Röntgenuntersuchungen abhängig. Diese wurden laut Aussage unter „procedures“ von den Autoren selbst durchgeführt, welche die Zuordnung des Patienten zum Therapie- bzw. Placeboarm kannten. Richtig in solchen Situationen ist ein „verblindeter“, unabhängiger Beurteiler (Radiologe).

Zusammenfassend hat die Studie eine Reihe von systematischen Schwächen, deren Effekt sich möglicherweise addiert (Problem Selektions-Bias). Eine Empfehlung zur adjuvanten Therapie kann nach Einschätzung der AUO allenfalls für Hochrisiko Patienten (pT3 oder N+) auf individueller Basis abgeleitet werden.

Literatur

Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI. Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2003 Dec 1;98(11):2329-34.

Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int*. 2002 Sep;90(4):358-63.

Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, deKernion JB, Figlin RA, Beldegrun AS. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 1;20(23):4559-66.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.