

Aktuelles vom ASCO-GU: Update Blasenkarzinom

Matthias Saar

Die Therapie des Blasenkarzinoms hat sich speziell in den letzten 3 Jahren deutlich verändert. Die Zulassung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren im perioperativen Setting als auch als die Maintenance Therapie für Patienten nach einer initialen Chemotherapie im metastasierten Stadium haben das tumorfreie Überleben und das dauerhafte Ansprechen metastasierter Tumore bereits wesentlich verbessert. Und doch kündigen sich grundlegende Veränderungen an, die im Folgenden beschrieben werden.

Wenn man die wichtigsten Neuigkeiten zum Blasenkarzinom, welche auf dem diesjährigen Genitourinary-Cancers-Symposium in San Francisco präsentiert wurden, berücksichtigt, dann muss dieser Artikel in 2 Abschnitte aufgeteilt werden.

Perioperative Systemtherapie

Ein wesentlicher Anteil der Arbeiten beschäftigte sich mit der perioperativen Therapiesituation bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom. Nach der Zulassung von Nivolumab bei PD1/PD-L1 positiven Patienten als adjuvante Therapie [1] ist der Standard in der perioperativen Therapiesequenz beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom abhängig von Vortherapie und Tumorstadium. Patienten, die bereits eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben und nach Zystektomie lediglich ein Tumorstadium \leq ypT1 ypN0 aufweisen, wird eine Nachsorge empfohlen. Die Patienten die in dieser Situation aber noch invasive Tumoranteile (ypT2–4) oder histologisch positive Lymphknoten aufweisen werden bei PD-L1 Status \geq 1 % nach TC-Status mit Nivolumab behandelt. Sofern vor Zystektomie keine neoadjuvante Therapie erfolgte wird Patienten mit einem Tumorstadium \leq pT2 pN0 eine Nachsorge empfohlen, alle anderen Patienten erhalten eine Chemotherapie oder alternativ sofern dies der PD-L1 Status zulässt eine Immuntherapie mit Nivolumab [2]. Im Rahmen die-

ser perioperativen Konzepte erscheint es aber immer wieder besonders elementar zu sein, das Staging der Patienten in Bezug auf befallene Lymphknoten zu verbessern. In diesem Zusammenhang konnten Kollegen aus Mailand die Wertigkeit eines FDG-PET CT genauer beleuchten und an knapp 150 Patienten keinen Vorteil für dieses in der Vorhersage positiver LK im Vergleich zum CT zeigen (85,3 % vs. 86,7 %). Auch die Kombination der beiden Untersuchungen verbesserte die Genauigkeit des Stagings nicht. Allerdings hatten Patienten mit PDG-PET positiven Lymphknoten im Verlauf der weiteren Therapie das schlechteste Ansprechen [3]. Eine im perioperativen Setting wichtige und praxisrelevante Studie untersuchte die adjuvante Gabe von Pembrolizumab nach operativer Therapie eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms [4]. In der Ambassador-Studie zeigte sich nach Gabe von Pembrolizumab 200 mg 3-wöchentlich für ein Jahr im Vergleich zu alleiniger Nachsorge eine signifikante Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens (HR 0,69; 95%-KI 0,54–0,87; $p > 0,001$). Im Gegensatz zur bereits beschriebenen Zulassung von Nivolumab zeigte in der Studie nach Einschluss eines höheren prozentualen Anteil an Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie (64 %) bei gleichbleibend 1/5 der Patienten mit Tumoren des oberen Harntrakts der PD-L1-Status keine Signifikanz für das Ansprechen

(► Tab. 1). Auch wenn die Gesamtüberlebensdaten noch ausstehen und die Testung für Pembrolizumab eine andere ist, muss aktuell davon ausgegangen werden, dass Pembrolizumab nicht abhängig vom Immunstatus in der adjuvanten Situation wirkt und damit diese Therapieoption allen Patienten zugänglich machen wird.

Systemische Therapie

Seit dem ESMO 2023 mit der Vorstellung der Daten aus der EV-302 Studie wurde die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms ordentlich durcheinandergewirbelt [5]. Die Kombination aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab hatte zuvor bereits in einer Studie von O'Donnell et al. [6] eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gegenüber der Standardchemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom gezeigt. Diese Daten belegten bereits, nachdem 97,1 % der behandelten Patienten eine Reduktion der Ziel-Läsionen, und 65,4 % der Responder ihre Reaktion nach 12 Monaten aufrecht hielten, welches hohe Potential die Kombination aus zwei bereits beim Urothelkarzinom bekannten Präparaten hat. Die Daten der Phase-III-Studie EV-302 verglichen nun genau diese Kombination aus Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie bei zuvor un-

behandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Bei Patienten, die mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab behandelt wurden, ergab sich ein nahezu halbiertes Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zur Standard-Chemotherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) war mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab deutlich länger und betrug 12,5 Monate im Vergleich zu nur 6,3 Monaten bei alleiniger Chemotherapie. Seither ergab sich bereits die Empfehlung der direkten Anwendung dieser Kombination in der klinischen Praxis. Nachdem erste Subgruppenergebnisse stets für die neue Therapie positive Resultate gezeigt hatten wurden nun ergänzende Analysen bezüglich der Patienteneignung für Cisplatin, dem PD-L1-Status, dem Vorliegen von Lebermetastasen oder viszeralen Metastasen sowie dem von Lymphknotenmetastasen gezeigt [7]. Hier kann kurz zusammengefasst werden, dass auch in diesen Subgruppen die neue Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin (Dosierung von 1,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht i.v. (maximale Gesamtdosis von 125 mg) an Tag 1 und 8 eines 3-Wochen-Zyklus) und Pembrolizumab (Dosierung von 200 mg i.v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus) sowohl im progressionsfreien Überleben (mPFS), als auch im Gesamtüberleben (OS) deutlich besser abschneidet. Der Vorteil im Gesamtüberleben liegt insgesamt für alle Patienten bei 15,4 Monaten (OS 31,5 Mo. vs. 16,1 Mo.; HR 0,47; 95%-KI 0,38–0,58; $p < 0,00001$.) Dabei zeigten sich in den beiden Studienarmen schwere therapieassoziierte Nebenwirkungen bei 27,7 % der Patienten für die neue Kombinationsbehandlung und bei 19,6 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten. Auch wenn fatale Ne-

	Checkmate-274	Ambassador
Substanz	Nivolumab	Pembrolizumab
Zielmolekül	PD-1	PD-1
Patientenmerkmale		
Neoadj. Chemotherapie	43 %	64 %
LK+	47 %	50 %
Tumor oberer HT	21 %	22 %
Medianes DFS (Mo.)	20.8 vs. 10.8	29 vs. 14
PD-L1+ signifikant	ja	nein

Tab. 1: Vergleich der Studien zur adjuvanten Chemotherapie beim Urothelkarzinom; Checkmate-274 (Zulassungsstudie Nivolumab) und Ambassador (aktuelle Ergebnisse Pembrolizumab [1, 4]. HT=Harntrakt; LK=Lymphknoten, Mo.=Monate.

benwirkungen in beiden Behandlungsgruppen mit 0,9 % selten auftraten, wird sich zeigen, wie die klinische Verträglichkeit in der Praxis empfunden wird. Erste Anwendungen im Rahmen von Kostenübernahmeanträgen bei der Krankenkasse zeigen, dass die Therapie einerseits bewilligt und andererseits in erfahrenen Zentren praktisch problemlos implementiert werden kann.

Relevante Fragestellungen für die Zukunft

Bleibt die Frage, wie wir, nachdem zwei wichtige Therapiebestandteile der bisherigen Sequenztherapie nun zukünftig aller Voraussicht nach in der Erstlinie gegeben werden unsere Patienten in weiteren Therapielinien beraten können, bevor neue Daten zur Therapiesequenz vorliegen. Hier wurden einige Ansätze vorgestellt, die trotz niedriger Patientenzahlen relevante Erkenntnisse liefern. Eine deutsche Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Nectin4 nicht nur mittels Immunhistochemie, sondern auch mit einem spezifischen Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs (FISH) Assay in Urothelkarzinomen nachgewiesen werden kann. Zeigt sich dann mittels der Technik auch eine Nectin4-Amplifikation, so war bei 96 % dieser Patienten ein objektives Ansprechen auf Enfortumab Vedotin zu beobachten [8]. Kolle-

gen aus John Hopkins konnten an einer sehr kleinen Gruppe von 27 Patienten, die den an Trop-2 angreifenden antibody drug conjugate (ADC) Sacituzumab Govitecan erhielten nachweisen, dass diese Behandlung nach Gabe von Enfortumab Vedotin wirkt und dass sie dies bei den Patienten die auf den ersten ADC angesprochen haben am besten tut [9]. Auch ist eine Therapie mit Erdafitinib bei Patienten mit FGFR Alteration eine wirksame Option unabhängig davon ob zuvor eine Enfortumab Vedotin Therapie gegeben wurde, was für eine frühzeitige Testung der Patienten auf diese Alteration bei Vorliegen eines metastasierten Urothelkarzinoms spricht [10]. Gefragt werden Untersuchungen sein, die sich mit einer Resistenzbildung gegen ADC's beschäftigen. Erste Ansätze berichten von neuen ADC's, die eine verlängerte Halbwertszeit des Präparates im Plasma ermöglichen und die Konzentration der freien Chemotherapeutika im Plasma zugunsten einer besseren Verträglichkeit reduzieren. Eine Testsubstanz konnte entsprechend auch eine längere Halbwertszeit im Vergleich zu Enfortumab Vedotin und geringere Plasmakonzentration des freien hochpotenten Chemotherapeutikums Monomethylauristatin E in einer Phase 1 Anwendung zeigen [11].

Zusammenfassend ist also davon auszugehen, dass die bisherige Erstlinientherapie für das Urothelkarzinom nicht weiter als Therapiestandard gelten wird. Zwar zeigt diese Kombination zuletzt als das bisherige Maximum eines Ansprechens in der Real-World-Studie AVENANCE bei Patienten mit der Erstliniensequenz aus Chemotherapie und Avelumab Erhaltungstherapie, gefolgt von der Zweitlinie mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Enfortumab Vedotin) ein bemerkenswertes Gesamtüberleben von über 40 Monaten [12]. Doch wird diese Sequenz nur Patienten die Cisplatin erhalten können und einen Allgemeinzustand aufweisen, der eine Sequenz aus mehreren Behandlungslinien zulässt, möglich sein.

Somit ist trotz noch fehlender Zulassung die Anwendung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab nach positivem Kostenübernahmeantrag bei der Krankenkasse zu empfehlen. Ein fast doppelt so langes mPFS und OS, kein wesentlicher Unterschied bei Cisplatin ungeeigneten Patienten und ein Benefit in allen präspezifizierten Subgruppen sprechen für dieses Vorgehen. Hiernach müssen sich erst weitere Therapiepräferenzen herauskristallisieren. In der adjuvanten Therapie nach operativer Entfernung eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms könnte die vom Immunstatus der Patienten unabhängige Anwendung von Pembrolizumab unser Vorgehen hingegen etwas erleichtern. ■



Literatur unter
www.uroforum.de

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Saar
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Uniklinik RWTH Aachen
Center for Integrated Oncology Aachen
Bonn Cologne Düsseldorf (CIO ABCD),
Aachen, Germany
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Univ.-Prof.
Dr. med.
Matthias Saar

