

Paradigmenwechsel bei urologischen Tumoren

Neue Therapieoptionen bei Blasen- und Nierenzellkrebs

Fortschritte brachte der Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) auch für Patienten mit urologischen Tumoren: So führt die zusätzliche Gabe des Angiogenesehemmers Ramucirumab zu Docetaxel bei Patienten mit platinrefraktärem Urothelkarzinom zu einer deutlichen Verbesserung von progressionsfreiem Überleben (PFS) und der Ansprechrates. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und intermediärer oder schlechter Prognose hat sich die Checkpoint-Blockade mit Nivolumab/Ipilimumab der Erstlinientherapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) als überlegen erwiesen.

Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom haben nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie eine schlechte Prognose. Sie erhalten in der 2. Linie meist eine Monochemotherapie, überleben aber dennoch nur etwa sieben Monate. Erst in jüngster Zeit hat die Zulassung von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren für diese Patienten Fortschritte gebracht, erinnerte Prof. Dr. **Daniel Petrylak**, New Haven/USA. Mit der Kombination des gegen den VEGF-Rezeptor 2 gerichteten Antikörpers Ramucirumab plus Docetaxel wurde in der RANGE-Studie ein anderer Ansatz erprobt. RANGE ist die erste Phase-III-Studie beim platinrefraktären Blasenkarzinom, in der sich eine Kombination der Monochemotherapie als überlegen erwies, betonte Petrylak (1). Sie umfasste 530 Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Tumor und Progress nach platinbasierter Chemotherapie, die randomisiert mit Docetaxel plus Placebo oder plus Ramucirumab behandelt wurden. 80 % der Teilnehmer besaßen mindestens einen Risikofaktor wie Lebermetastasen, niedrigen Hämoglobinwert (< 10 g/dl) oder kurzes Intervall von < 3 Monaten seit der letzten Therapie. Damit handelte es sich um ein Hochrisikokollektiv.

Effektive Kombi beim platinrefraktären Blasen-Ca

Durch die zusätzliche Gabe von Ramucirumab zum Taxan wurde das Progressionsrisiko um etwa ein Viertel gesenkt: Gemäß der Auswertung durch die Prüfarzte lebten Placebopatienten median 2,76 Monate ohne Progress,

Patienten im Ramucirumab-Arm dagegen 4,07 Monate (HR 0,757; $p=0,0118$). Die 1-Jahres-Rate des PFS verbesserte sich von nur 4,5 % unter Docetaxel auf 11,9 % unter der Kombination. Die unabhängige verblindete Analyse kam mit einem PFS von 4,04 Monaten im Verum- und 2,46 Monaten im Placeboarm sowie einer 1-Jahres-Rate von 8,3 % bzw. 5,1 % auf ein ähnliches Resultat (HR 0,672; $p=0,0005$).

Auch die Ansprechrates wurde verbessert und stieg von 14 % unter Placebo auf 24,5 % mit Ramucirumab. Petrylak wies darauf hin, dass die zusätzliche Angiogenesehemmung gut vertragen wurde und die Lebensqualität nicht beeinträchtigte. Nach seinen Worten ist das Regime Docetaxel/Ramucirumab daher als neue Therapieoption beim fortgeschrittenen platinrefraktären Blasenkarzinom anzusehen. Die Ergebnisse der RANGE-Studie wurden zeitgleich mit der Vorstellung der Daten auf einem Presidential Symposium des ESMO-Kongresses in „Lancet“ publiziert (2).

Immuntherapie als RCC-Erstlinientherapie

Seit rund zehn Jahren sind zielgerichtet auf den VEGF-Signalweg wirkende Substanzen, insbesondere Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen RCC. Die Phase-III-Studie CheckMate-214 hat jetzt eine neue Option aufgezeigt (3). Die Studie schloss fast 1100 nicht vorbehandelte RCC-Patienten ein, die randomisiert mit Sunitinib behandelt wurden oder eine kombinierte Immuntherapie mit vier Ga-

ben Nivolumab/Ipilimumab (Nivo/Ipi) gefolgt von Nivolumab mono erhielten. Koprimäre Endpunkte waren Responserates, PFS und Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose.

Nach 17,5-monatigem Follow-up war der primäre Endpunkt Ansprechen in dieser Kohorte erreicht, berichtete Prof. Dr. **Bernard Escudier**, Villejuif/Frankreich: Die Responserates verbesserte sich von 26,5 % im Sunitinib-Arm auf 41,6 % bei kombinierter Immuntherapie ($p<0,0001$). Im experimentellen Arm sprachen 9,4 %, unter Sunitinib 1,2 % der Patienten mit einer Komplettremission an. Zudem hielten die durch Nivo/Ipi induzierten Remissionen langfristig an: Die mediane Ansprechdauer unter Sunitinib beträgt 18,2 Monate; bei kombinierter Immuntherapie ist der Median noch nicht erreicht. Das PFS verlängerte sich von 8,4 Monaten mit Sunitinib auf 11,6 Monate im Nivo/Ipi-Arm (HR 0,82; $p=0,03$). Das OS im Sunitinib-Arm beträgt median 26 Monate; im experimentellen Arm ist der Median ebenfalls noch nicht erreicht.

Besonders stark profitierten Patienten mit intermediärer und ungünstiger Prognose sowie einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ von der Immuntherapie: In dieser Subgruppe stieg die Gesamtansprechrates von 25 % unter Sunitinib auf 58 % mit Nivo/Ipi, das PFS von 5,9 Monaten auf 22,8 Monate. Prognostisch günstige Patienten waren durch eine niedrigere PD-L1-Expression im Tumor charakterisiert: Nur gut 10 % besaßen bei Studienbeginn einen PD-L1-Level $\geq 1\%$. In dieser Subgruppe war Sunitinib effektiver als die Immunkombination: Auf den TKI sprachen 52 %, auf Nivo/Ipi 29 % der Teilnehmer an; das mediane PFS war etwa zehn Monate länger als unter Nivo/Ipi (25,2 vs. 15,3 Monate; HR 2,17; $p<0,0001$). Im Ge-

Fazit für die Praxis

Die Nivo/Ipi-Kombination stellt eine neue Option in der Erstlinientherapie des RCC-Patienten mit intermediärer bis schlechter Prognose und insbesondere für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ dar, erklärte Escudier abschließend. Bei prognostisch günstigen Patienten bleiben TKIs jedoch aufgrund der Daten von CheckMate-214 weiterhin Standard.

samtkollektiv waren Ansprechen und PFS in beiden Therapiegruppen ähnlich. Beim OS erwies sich allerdings die Kombination mit einer Reduktion des Sterberisikos um relativ 32 % als signifikant überlegen (HR 0,68;

$p=0,0003$). Auch in puncto Verträglichkeit schnitt die Immuntherapie günstiger ab als der TKI.

Ine Schmale, Westerbürg

Literatur

1. Petrylak DP et al. ESMO 2017, Abstract LBA4_PR.
2. Petrylak DP et al. Lancet 2017; 390(10109): 2266–2277.
3. Escudier B et al. ESMO 2017, Abstract LBA5.

Quelle: Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO), 8. bis 12. September 2017, Madrid/Spainien.