



**University of
Zurich** ^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Urogenitale Tumoren („non-prostate“)

Beyer, J

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-131463>
Journal Article
Published Version

Originally published at:
Beyer, J (2016). Urogenitale Tumoren („non-prostate“). *Leading Opinions*, 4:56-58.

Urogenitale Tumoren („non-prostate“)

Urogenitale Tumoren waren auf der Jahrestagung der amerikanischen Krebsgesellschaft ASCO eines der zentralen Themen. Neben dem Schwerpunkt Prostatakarzinom standen auch die übrigen urogenitalen Tumoren im Mittelpunkt des Interesses, die im angloamerikanischen Sprachgebrauch als „non-prostate“ zusammengefasst werden.



J. Beyer, Zürich

Klarzellige Nierenzellkarzinome – Auswahl in der Zweitlinie

Eines der Highlights des diesjährigen ASCO war die Präsentation der Daten der METEOR-Studie.¹ In der überwiegend in Europa und den USA durchgeführten prospektiven randomisierten Phase-III-Studie bei 658 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom zeigten sich 60mg Cabozantinib per os pro Tag der Einnahme von Everolimus 10mg per os pro Tag sowohl hinsichtlich des primären Endpunktes Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens (PFS) als auch in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (OS) signifikant überlegen. Der Unterschied betrug fast 4 Monate für das PFS (7,4 vs. 3,9 Monate; HR: 0,51) und fast 5 Monate für das OS

(21,4 vs. 16,5 Monate, HR: 0,66) zugunsten von Cabozantinib. Das Ergebnis ist klinisch relevant. Zugelassen waren Patienten unabhängig von der Art und Anzahl der Vorbehandlungen, ein vorhergehender Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren war zugelassen. Der Vorteil zugunsten von Cabozantinib gegenüber Everolimus zeigte sich in allen Subgruppen und war unabhängig vom Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center(MSKCC)-Risikoscore. Die Rate an schweren Nebenwirkungen Grad III und IV war allerdings bei Cabozantinib mit 68% höher als bei Everolimus mit 58%, ebenso die Zahl der erforderlichen Dosisreduktionen (60% vs. 25%). Diese aktuell auf dem ASCO-Kongress vorgestellten Daten deckten sich erwartungsgemäss mit denjenigen der Publikation der Studie,

die bereits 2015 veröffentlicht worden war.² Für Nivolumab und die Kombination aus Lenvatinib und Everolimus scheinen sich auch mit längerer Nachbeobachtung die Erfahrungen zu bestätigen, die auf dem letztjährigen ASCO bereits präsentiert worden waren.^{3, 4} Damit stehen für die Zweitlinientherapie klarzelliger Nierenzellkarzinome mit Axitinib, Cabozantinib, Nivolumab und der Kombination aus Lenvatinib und Everolimus prinzipiell vier Substanzen bzw. Kombinationen zur Verfügung, die in Studien allesamt mit einem medianen OS von mehr als 20 Monaten einhergingen, der jeweiligen Vergleichssubstanz Sorafenib bzw. Everolimus überlegen waren, sich jedoch hinsichtlich Nebenwirkungsprofil und Preis ganz erheblich unterscheiden (Tab. 1). Ein direkter Vergleich einer oder mehrerer dieser vier Therapien untereinander wurde bislang nicht unternommen.

KeyPoints

- Der neue Tyrosinkinaseinhibitor Cabozantinib verlängert das Überleben im Vergleich zu Everolimus in der Zweitlinientherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms.
- Erste klinische Studien zeigen Erfolge mit dem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren bei Urothelkarzinomen.
- Es gibt hohe Überlebensraten bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodenkrebs bei Zentrumsbehandlung.
- Die mittleren Medikamentenkosten für intravenöse Tumorthérapien überschreiten 12 000 US-Dollar pro Monat, was für die meisten Gesundheitssysteme nicht mehr tragbar ist.

Checkpoint-Inhibitoren in der Therapie von Urothelkarzinomen

Urothelkarzinome der Harnblase standen im Fokus gleich zweier Präsentationen der IMvigor-210-Studie zum Einsatz des neuen Checkpoint-Inhibitors Atezolizumab beim Urothelkarzinom.^{5, 6} In diese Phase-II-Studie waren zwei unterschiedliche Kohorten von Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Urothelkarzinomen des gesamten

Urogenitaltraktes – also nicht nur der Harnblase, sondern auch des Nierenbeckens, des Ureters und der Urethra – eingeschlossen worden.

Die Kohorte bestand aus 119 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen, die für eine Cisplatin-basierte Therapie zu meist aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht in Betracht kamen – also ein Patientenkollektiv, das an vielen Zentren mit der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin behandelt werden würde.^{5, 7} Diese Kombination stellt somit den Hintergrund dar, vor dem sich die neuen Atezolizumab-Daten präsentieren. In IMvigor 210 wurde eine Ansprechrate von 24% («overall response rate», ORR) erreicht, mit 7% kompletten Remissionen (CR) und 17% partiellen Remissionen (PR). Das mediane OS lag bei 14,8 Monaten. Überraschend war, dass bei den chemotherapienaiven Patienten sowohl das Ansprechen als auch die Überlebenswahrscheinlichkeiten unabhängig von der immunhistologischen Anfärbung des PD-L1-Rezeptors im Tumorfiltrat war. Dies steht im Gegensatz zu den von Powles et al publizierten Daten der vorangegangenen «extended» Phase-I-Studie und den nachfolgend dargestellten Ergebnissen der Kohorte II.⁸ Zusammenfassend erscheinen die Ergebnisse mit Atezolizumab in der Kohorte I im Vergleich zu der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin günstig, bei sehr guter Verträglichkeit des neuen Checkpoint-Inhibitors (Tab. 2).

Die grössere Kohorte II bestand aus 310 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinomen, die bereits eine Cisplatin-haltige Therapie erhalten hatten und erneut progredient waren.⁶ In dieser Kohorte II mit chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten wurde eine ORR von nur 16% erzielt, bei einem medianen OS von nur noch 7,9 Monaten. Passend zu den von Powles et al publizierten Daten unterschieden sich jedoch die Ergebnisse bei den Patienten in Abhängigkeit von der immunhistologischen Anfärbung des PD-L1-Rezeptors im Tumorfiltrat erheblich. Patienten mit einem hohen Score von 2 und 3 hatten ein deutlich besseres

Medikament	Vergleichspräparat	Medianes Überleben	Nebenwirkungen*	Mehrkosten*
Axitinib	Sorafenib	20,1 Mo vs. 19,2 Mo	ca. 10% höher	ca. 10%
Nivolumab	Everolimus	25,0 Mo vs. 19,6 Mo	ca. 97% niedriger	ca. 43%
Cabozantinib	Everolimus	21,4 Mo vs. 16,4 Mo	ca. 10% höher	ca. 18%
Lenvatinib plus Everolimus	Everolimus	25,5 Mo vs. 15,4 Mo	>100% höher	ca. 158%

* Insgesamt im Verhältnis zum Vergleichspräparat (modifiziert nach Figlin, ASCO 2016)

Tab. 1: Zweitlinientherapie beim Nierenzellkarzinom

Therapie	Patienten	ORR	Ansprechen	Überleben
Atezolizumab ¹	n=119	24%	CR 7% PR 17%	14,8 Mo
Carboplatin plus Gemcitabin ²	n=119	41%	CR 3% PR 34%	9,3 Mo

ORR: «overall response rate»; CR: komplette Remissionen; PR: partielle Remissionen
¹ Balar AJ et al: J Clin Oncol 2016; 34 (suppl; abstr LBA4500)
² De Santis M et al: J Clin Oncol 2011; 30: 191-199

Tab. 2: Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom – «cisplatin-ineligibile»

Therapie	Patienten	Score	ORR	Ansprechen	Überleben
Atezolizumab ¹	n=100	IHC 0/1	28%	CR 15% PR k.A.	11,9 Mo
Atezolizumab ¹	n=210	IHC 2/3	10%	CR 3% PR k.A.	6,7 Mo
Docetaxel ²	n=30	–	13%	CR 0% PR 13%	9,0 Mo
Vinflunin ³	n=253	–	8%	CR 0% PR 8%	6,9 Mo

IHC: Immunhistochemie, CR: komplette Remissionen, PR: partielle Remissionen, k.A.: keine Angaben
¹ Dreicer R et al: J Clin Oncol 2016; 34 (suppl; abstr LBA4500)
² McCaffrey JA et al: J Clin Oncol 1997; 15: 1853-1857
³ Bellmunt J et al: J Clin Oncol 2009; 27: 4454-4461

Tab. 3: Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinomen und Progress nach Cisplatin-haltiger Chemotherapie

Ansprechen als Patienten mit einem niedrigen Score von 0 und 1 (ORR 38% vs. ORR ca. 10%). Auch das mediane OS war für Patienten mit einem hohen Score von 2 und 3 deutlich besser als für Patienten mit einem niedrigen Score von 0 und 1 (11,9 Monate vs. 6,7 Monate). Damit stellt Atezolizumab vor allem für diejenigen mit Cisplatin vorbehandelten Patienten eine Option dar, deren Tumoren ein Infiltrat mit hoher immunhistologischer Anfärbbarkeit des PD-L1-Rezeptors aufweisen. Bei den übrigen Patienten mit einem niedrigen Score von 0 und 1 erscheint die Erfolgsquote mit Atezolizumab nicht höher zu sein, als dies mit herkömmlicher Zweitlinienchemo-

therapie zu erwarten wäre (Tab. 3).^{9, 10} Die Erfahrungen mit den Checkpoint-Inhibitoren Durvalumab und Nivolumab scheinen die Erfahrungen mit Atezolizumab bei Patienten mit Urothelkarzinomen zu bestätigen. Durvalumab kam in einer «basket study» unter anderem bei Urothelkarzinomen als Zweitlinientherapie nach Cisplatin-Vorbehandlung zum Einsatz, Nivolumab in einer vergleichbaren «basket study» ebenfalls nach Vorbehandlung mit Cisplatin.^{11, 12} Bis zum Vorliegen der Ergebnisse aus Phase-III-Studien und der Zulassung der neuen Checkpoint-Inhibitoren bleibt die herkömmliche Chemotherapie Standard in der Therapie von

Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinomen. Allerdings könnten eines Tages die Checkpoint-Inhibitoren bei insgesamt guter Verträglichkeit für bestimmte Patientengruppen eine wirksame und nebenwirkungsarme Alternative zur Chemotherapie darstellen. Studien zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren bei Urothelkarzinomen sind bei einer Vielzahl von Indikationsgebieten in Vorbereitung oder bereits aktiviert. Die Akzeptanz der Checkpoint-Inhibitoren wird allerdings auch erheblich von deren Preis nach Zulassung abhängen. In einem wichtigen Beitrag in der Plenary Session des diesjährigen ASCO wies Deborah Schrag, Gesundheitswissenschaftlerin und Professorin an der Harvard University, USA, darauf hin, dass die mittleren Kosten für intravenöse Systemtherapien in den USA bereits bei 12 000 US-Dollar pro Monat liegen, ein Betrag, der für kein Gesundheitssystem auf die Dauer finanzierbar sein wird.

Hodenkrebs: Schwerpunkt auf zwei Subgruppen

Die hohen Heilungsraten bei Patienten mit Hodenkrebs sind legendär.¹³ Dennoch existieren zwei Subgruppen mit ungünstiger Prognose, die im Mittelpunkt zweier Präsentationen des diesjährigen ASCO standen. Patienten mit primär extragonadalen Tumoren, mit extrapulmonalen Organmetastasen und/oder hohen Tumormarkern haben trotz adäquater Primärtherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin vergleichsweise schlechte Heilungsaussichten. Die Langzeitdaten der Studie GETUG 13 zeigen erstmals prospektiv, dass vor allem Patienten mit verzögertem Abfall ihrer initial erhöhten Tumormarker eine Therapieintensivierung benötigen.¹⁴ Ob sich dabei allerdings das stark neurotoxische Schema der GETUG-13-Studie durchsetzen wird, bleibt abzuwarten. Eine Alternative stellt die frühe Intensivierung der Primärbehandlung mit sequenzieller Hochdosischemotherapie und autologer Stammzellreinfusion dar. Bei Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Cisplatin-basierter Primärtherapie stellt die Hochdosischemotherapie

einen vielerorts praktizierten Therapiestandard dar. Die Analyse von 364 an der Indiana University in den USA behandelten Patienten unterstützt dieses Vorgehen.¹⁵ Das OS lag für die Gesamtgruppe der Patienten bei 66% und war stark von prognostischen Einflussfaktoren abhängig. Insgesamt bestätigen die Daten aus Indiana die Ergebnisse der International Prognostic Factor Study Group, welche aus einem deutlich grösseren Patientenkollektiv gewonnen worden waren.¹⁶ Eine prospektive, randomisierte Studie (TIGER-Studie) wird hoffentlich ab Ende 2016 Patienten mit Hodentumoren nach Versagen einer Cisplatin-basierten Primärtherapie sowohl in der Schweiz als auch in Deutschland rekrutieren. Beide diesjährigen ASCO-Präsentationen zu Hodentumoren bestätigen, dass selbst in einem Patientenkollektiv mit hohem kurativem Potenzial Subgruppen existieren, die in Therapiestudien und an Zentren behandelt werden müssen. Nur bei entsprechender Erfahrung werden Behandlungsergebnisse erzielt, die einem internationalen Vergleich standhalten können. Diese Aussage kann eigentlich für alle Patienten mit urogenitalen Tumoren gelten. ■

Literatur:

- ¹ Choueiri TK et al: Overall survival (OS) in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (Cabo) versus everolimus (Eve) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). 2016 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session, Abstract 4506
- ² ?
- ³ McDermott DF et al: Long-term overall survival (OS) with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. 2016 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session, Abstract 4507
- ⁴ Hutson TE et al: Subgroup analyses and updated overall survival from the phase II trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN+EVE in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2016 ASCO Annual Meeting, Poster Session, Abstract 4553
- ⁵ Balar AV et al: Atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): primary analysis of IMvigor210 cohort 1. 2016 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session, Abstract LBA4500
- ⁶ Dreicer R et al: Updated efficacy and > 1-y follow up from IMvigor210: Atezolizumab (atezo) in platinum (plat) treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). 2016 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session, Abstract 4515

⁷ De Santis M et al: Randomized phase III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* 30; 2011: 191-199

⁸ Powles T et al: MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 515; 2014: 558-562

⁹ McCaffrey JA et al: Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 15; 1997: 1853-1857

¹⁰ Bellmunt J et al: Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-4461

¹¹ Massard C et al: Safety and efficacy of durvalumab (MED14736), a PD-L1 antibody, in urothelial bladder cancer. 2016 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session, Abstract 4502

¹² Sharma P et al: Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): results from the phase III CheckMate 032 study. 2016 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session, Abstract 4501

¹³ Beyer J et al: Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 878-888

¹⁴ Fizazi K et al: Mature results of the GETUG 13 phase III trial in poor-prognosis germ-cell tumors (GCT). 2016 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session, Abstract 4504

¹⁵ Andra N et al: High-dose chemotherapy (HDCT) and autologous peripheral-blood stem cell transplant (PBSCT) for relapsed metastatic germ-cell tumors (mGCT): The Indiana University (IU) experience. 2016 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session, Abstract 4505

¹⁶ The International Prognostic Factors Study Group et al: Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4906-4911

Autor:
Prof. Dr. med. Jörg Beyer
Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
E-Mail: joerg.beyer@usz.ch
■1506