

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom: Cisplatin-ungeeignete Patienten können von PD-1-Inhibition in der Erstlinie profitieren

Die Keynote-052-Studie zeigte, dass die Immuntherapie mit Pembrolizumab zu hohen Ansprechraten bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit einem fortgeschrittenen Urothelkarzinom und einem hohen Immunscore führt.

Cisplatin-haltige Chemotherapien sind beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinom Therapiestandard, sofern der Allgemeinzustand und Komorbiditäten des Patienten es zulassen. Wenn eingeschränkte -Nierenfunktion, herabgesetzter Allgemeinzustand, Neuropathie, Hörverlust oder Herzinsuffizienz die Therapie nicht erlauben, sind Carboplatin-Kombinationstherapien keine Alternative, weil sie Cisplatin-basierten Therapien hinsichtlich Ansprechrate und Überleben unterlegen sind. Als wirksame Option hat sich in dieser Situation die Immuntherapie etwa mit Pembrolizumab oder Atezolizumab erwiesen.

Für den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (Keytruda®) hat die multizentrische, offene Phase-II-Studie Keynote-052 die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Population demonstriert [1]. Sie schloss 370 Cisplatin--ungeeignete Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ein. Das mediane Alter war 74 Jahre, 77% der Patienten waren Männer. Sie erhielten als Erstlinienbehandlung eine Monotherapie mit Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) über bis zu 24 Monate oder bis zum Auftreten intolerabler Toxizität bzw. bis zum Progress der Erkrankung. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrates (ORR) bewertet mittels verblindeter, unabhängiger und zentraler Befundung (BICR) gemäß RECIST-Kriterien 1.1.

Das Ansprechen war abhängig von der Höhe des Immunscores, wie Prof. Dr. Christian Thomas, Dresden, berichtete. Bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 (n=110; 30%) erreichte die ORR 47% und war damit mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten mit geringerer Expression (CPS < 10), die zu 21% ansprachen. 20% der Patienten mit dem hohen Immunscore entwickelten eine Vollremission und 27% eine Teilremission. Subgruppenanalysen zeigten, dass die Ansprechrate unabhängig vom Alter und vom Performance-Status (PS) war. Patienten ≥ 75 Jahre und ECOG-PS 2 profitierten vergleichbar gut wie Patienten, die jünger waren oder einen besseren PS hatten. Das mediane Gesamt-überleben als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erreichte 19 Monate.

Vorteil der Immuntherapie gegenüber Chemotherapie sei das bessere Nebenwirkungsprofil, so Thomas. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Fatigue mit 18% und Pruritus mit 17%, sowie Rash (12%), Appetitverlust (10%), Hypothyreose (10%), Diarrhoe (9%) und Nausea (8%). Damit entsprach das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab den bisherigen Erfahrungen.

Michael Koczorek

Quelle: Symposium „Immunonkologische Therapie beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom – Überlebenserwartung neu definiert?“, DGU-Kongress, Hamburg, 19.09.2019; Veranstalter: MSD

Literatur:

(1) Vuky J et al. *J Clin Oncol* 2018; 36(suppl): -Abstract 4524.