



„Cisplatin unfit“ – Wahl der Erstlinientherapie beim metastasierten Urothelkarzinom

Fall: 72 J, männlich, ehemaliger Raucher (25 py), ECOG 0, Vorerkrankungen: KHK mit Z. n. Myokardinfarkt (2014), 1-fach Stent, Arterielle Hypertonie, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Medis: ASS, Bisoprolol, Simvastatin, L-Thyroxin

Spezifische Vorgeschichte:

04/2018: Erstmalige Makrohämaturie

05/2018: Sonographie: Nierenbeckenkelchektasie III° rechts

Cystoskopie: unauffällig

Cytologie: suspekt für high grade Urothelkarzinom

06/2018: Ureterorenoskopie mit Bestätigung eines Urothelkarzinoms des distalen Harnleiters. Biopsie: high grade Urothelkarzinom.



CT-Thorax/Abdomen: Harnstauungsniere III° rechts bei V. a. distalen Harnleitertumor rechts mit iliacalen LK-Metastasen; kein Hinweis auf Organfiliae. Ansonsten unauffälliger thorako-/abdomineller Untersuchungsbefund.

07/2018: Nephroureterektomie mit ipsilateraler pelviner Lymphadenektomie rechts

Histologie: „Ein 5,5:3,5:2,5 cm messendes Fettgewebsstück, dasselbe aufgebaut aus einem Konglomerat von mehreren, bis zu 1,5 cm im größten Durchmesser haltenden Lymphknoten, diese auf der Schnittfläche grauweißlich, teilweise körnig, teilweise auch fokal nekrotisch“

Abschließende Beurteilung: Urothelkarzinom des distalen Harnleiters rechts

TNM: pT1 pN2(3/3) pMx L1 V1 R0 G3

08/2018: Postoperativ eingeschränkte Nierenfunktion (Krea 1,9 mg/dl, GFR 37 ml/min), daher erfolgte keine adjuvante Chemotherapie

11/2018, CT-Thorax/Abdomen: rechts parailiakale Tumorbildung (DD: Lokalrezidiv, LK Metastase) 80 x 59 mm messend, ansonsten keine weiteren metastasenverdächtigen Läsionen.

TUMORBOARD



Priv.-Doz. Dr. med. univ.
Renate Pichler, PhD
Universitätsklinik für
Urologie, Medizinische
Universität Innsbruck



Assoz. Prof. Priv.-Doz.
Dr. Georg C. Hutterer
Universitätsklinik für
Urologie, Medizinische
Universität Graz



Dr. med. Kilian M. Gust, FEBU



Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat

Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Urologie, Allgemeines Krankenhaus Wien

Reihe „MOLEKULARES TUMORBOARD“

Fallpräsentation von
Dr. med. Kilian M. Gust, FEBU
und Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat,
Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Urologie, Allgemeines Krankenhaus Wien

FRAGE 1: Welche weiteren Untersuchungen würden Sie veranlassen?

Georg Hutterer: Ich würde pathologischerseits eine immunhistochemische Testung auf PD-L1-Expression veranlassen – sollte der Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 bzw. der IC-Score $\geq 5\%$ sein, könnte man dem Patienten eine Immuntherapie in Form von Pembrolizumab/Atezolizumab anbieten.

Eine weitere (innovative) Möglichkeit wäre es, den Patienten auf mögliche FGFR-Expression/Mutationen testen zu lassen (Urothelkarzinome des oberen Harntraktes sollen in diesem Pathway gehäuft Alterationen aufweisen) und ihn bei diesbzgl. Positivität in eine klinische Studie mit einem FGFR-Inhibitor einzuschleusen.

Renate Pichler: Bildgebend ist ein Thorax- und Abdomen-CT ausreichend. Einen 24-h-Sammelurin zur Bestimmung der aktuellen Kreatinin-Clearance würde ich trotz eingeschränkter postoperativer Nierenfunktion nochmals veranlassen.

FRAGE 2: Würden Sie von der im CT von 11/2018 beschriebenen Läsion zunächst eine Biopsie veranlassen?

Georg Hutterer: Nein. Eine denkmögliche chirurgische Option wäre allenfalls die Evaluierung der Durchführbarkeit einer pelvinen Metastasenresektion.

Renate Pichler: Bei guter Zugänglichkeit der verdächtigen Läsion, welche ja immerhin 8 x 6 cm einnimmt, würde ich vor Planung des weiteren Prozederes und zur histologischen Bestätigung einer Metastase des bekannten Urothel-Ca. eine CT- bzw. sonographisch-gezielte Biopsie veranlassen. Bei histologischer Bestätigung der Urothel-Ca.-Metastase ist auch die zusätzliche Bestimmung der PD-L1-Expression (CPS-Score, PD-L1-

Immunzellen) der Metastase interessant.

FRAGE 3: Welche weitere Therapie würden Sie in Abhängigkeit von den obigen Befunden empfehlen?

Georg Hutterer: Es handelt sich, in mehrerer Hinsicht, um einen definitiv Cisplatin-unfiten Patienten (eingeschränkte Nierenfunktion, kardiale Vorgeschichte und Komorbidität) – sollte er auf PD-L1 negativ getestet worden sein (aber auch bei positiver Testung), könnte man ihm eine Chemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin anbieten. Es gibt jedoch keine Studie, welche Carboplatin/Gemcitabin mit einer Immuntherapie verglichen hätte, somit fehlt letztlich eine stichfeste Evidenz, auf die eine oder andere Therapieform zuerst zurückzugreifen.

Sollte der Patient auf PD-L1 positiv getestet worden sein, würde ich tendenziell eher zu einer Immuntherapie als zu einer Chemotherapie greifen, da bei Lymphknotenmetastasen eine gute Response eher zu erwarten wäre und gleichzeitig doch erhebliche kardiale Vorerkrankungen bekannt sind.

Eine weitere Möglichkeit (s. Antwort 1) wäre es, den Patienten bei Positivität auf FGFR-Expression/Mutationen in eine klinische Studie mit einem FGFR-Inhibitor einzuschleusen.

Renate Pichler: Wenn der Patient als „Cisplatin-unfit“ eingestuft wird und sich im Primärtumor bzw. in der Metastase eine hohe PD-L1-Expression bestätigt, dann kommen die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab (PD-L1-Expression der Immunzellen $> 5\%$) oder Pembrolizumab (CPS-Score > 10) in der Erstlinie in Frage.

Falls sich dennoch ein „Cisplatin-fit“-Status ergeben sollte (was bei einer postoperativen GFR von 37 ml/min eher unwahrscheinlich ist), wäre natürlich eine

Cisplatin-hältige Chemotherapie (Gemcitabin/Cisplatin) die Therapie der 1. Wahl in der Erstlinie.

FRAGE 4: Sehen Sie noch eine Indikation für die Erstlinien-Chemotherapie beim metastasierten Urothelkarzinom beim Cisplatin-ungeeigneten Patienten?

Georg Hutterer: S. Antwort 3.

Renate Pichler: Wenn sich sowohl im Primärtumor als auch in der Metastase eine geringe PD-L1-Expression (CPS-Score < 10 für Pembrolizumab; PD-L1 $< 5\%$ für Atezolizumab) bestätigt, ist eine Immuntherapie in der Erstlinie im Moment nicht zugelassen. Somit ist in diesem Fall eine Carboplatin-haltige Chemotherapie die Therapie der 1. Wahl (Gemcitabin/Carboplatin; M-CAVI).

Retrospektiv betrachtet wäre der Patient nach den rezenten POUT-Daten mit der Histologie (pN2) möglicherweise ein Kandidat gewesen für 4 Zyklen Gemcitabin/Carboplatin im adjuvanten Setting. Die POUT-Studie inkludierte nämlich fortgeschrittene Urothel-Ca. des oberen Harntraktes nach Nephroureterektomie (T2–T4, N0–N3, M0) mit einer 1:1 Randomisierung (Gem/Cis bei GFR > 50 ml/min oder Gem/Carbo bei einer GFR von 30–49 ml/min) versus Surveillance. Die erste Interimsanalyse zeigte nämlich einen signifikanten Benefit bezüglich metastasenfrem Überlebens und krankheitsfreien Überlebens zugunsten der Chemotherapie (Birtle A et al., Eur Urol Suppl 2018; 17 (2); e1431).

FRAGE 5: Gibt es eine Befundkonstellation, in der Sie trotz PD-L1-positivem Tumor eine Erstlinien-Chemotherapie (z. B. Gemcitabin/Carboplatin) durchführen würden?

Georg Hutterer: S. Antwort 3. Sollte der Patient auf PD-L1 positiv getestet worden sein, würde ich tendenziell eher zu einer Immuntherapie greifen, da bei

Lymphknotenmetastasen eine gute Response eher zu erwarten wäre und gleichzeitig bei besagtem Patienten doch erhebliche kardiale Vorerkrankungen bekannt sind. Nichtsdestotrotz wäre bei ausgeprägter Metastasenlast und rasch erwünschtem Therapieansprechen auch

eine Cisplatin-freie Chemotherapie eine mögliche Therapieoption.

Renate Pichler: Bei Patienten mit möglichen Kontraindikationen für Checkpoint-Inhibitoren (z. B. floride chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, aktive

Hepatitis B/C, HIV, Autoimmunerkrankungen mit laufender Kortisontherapie > 10 mg Tagesdosis) ist trotz PD-L1-positivem Status eine Erstlinien-Chemotherapie zu bevorzugen und die Indikation zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren als sehr kritisch zu stellen. ■

KOMMENTAR

Die Implementierung der Checkpointinhibitoren (CPI) hat die Therapie des Urothelkarzinoms revolutioniert. Insbesondere zeichnen sich diese durch ein bisher nie beobachtetes Langzeitansprechen aus – jedoch nur bei einer Minderheit in unselektionierten Patientenkohorten im Rahmen der klinischen Studien in der Erst- und Zweitlinientherapie. Im Zeitalter der zielgerichteten Therapien wird klar, dass die Etablierung von prädiktiven Biomarkern unabkömmlich ist.¹ Nach initialer Euphorie über PD-L1 als potentiell Biomarker, basierend auf Daten aus frühen Phase-I/II-Studien, zeigten die Daten aus den nachfolgenden Phase-II/III-Studien in den unterschiedlichen Therapielinien hinsichtlich des prädiktiven Werts von PD-L1 sehr variable und teils sogar widersprüchliche Ergebnisse^{2, 3}. Insgesamt scheint eine PD-L1-Positivität jedoch mit einem verbesserten Ansprechen auf eine CPI-Therapie verbunden zu sein. Erschwerend für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien erwiesen sich die unterschiedlichen Antikörper, Färbepattformen und Auswertungsalgorithmen, welche Anwendung fanden. Dies führte dazu, dass der Stellenwert von PD-L1

teils sehr kontrovers diskutiert wurde. Die PD-L1-Expression ist sehr variabel, und zwar sowohl innerhalb eines Tumors wie auch zwischen Primärtumor und Metastase. Zudem kann sich die Expression auch über die Zeit und durch vorhergehende Therapien verändern.⁴⁻⁶ Im Rahmen der klinischen Studien wurde zum Großteil auf archivierte Tumorproben zurückgegriffen, was die Analyse des prädiktiven Werts in diesem Kontext beeinflussen kann.

Letztendlich erfolgte die initiale Zulassung der Substanzen sowohl durch FDA und EMA unabhängig vom PD-L1-Status im Rahmen der Erst- und Zweitlinientherapie. Zuletzt erfolgte die Zulassungsbeschränkung von Atezolizumab und Pembrolizumab in der Erstlinientherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten. So wird hier nun sowohl von der EMA als auch der FDA die positive PD-L1-Testung vor Beginn einer Therapie gefordert, wobei hierbei die jeweilige substanzspezifische Auswertungsmethodik zu beachten ist.^{7, 8}

IC (Atezolizumab): Es werden positiv färbende tumorinfiltrierende Immunzellen (Lymphozyten, Makrophagen, dend-



Dr. med. Kilian M. Gust, FEBU

Facharzt für Urologie
Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Urologie
Allgemeines Krankenhaus Wien

ritische Zellen und Granulozyten) als Prozentwert der Tumorfläche bestimmt. Dieser Score findet nach Färbung mit dem SP142-Antikörper in Zusammenhang mit einer Atezolizumab-Therapie Verwendung.

CPS (Pembrolizumab): Der Combined Positive Score, getestet in den Studien für Pembrolizumab mit dem Antikörperklon 22C3, ist eine kombinierte Auswertung von Tumor- und Immunzellen.

Die Problematik liegt darin, dass die Beschränkung der Zulassung auf einer Zwischenanalyse bisher unveröffentlichter Daten der aktuell laufenden Phase-III-Erstlinienstudien basiert (IMvigor 130, KEYNOTE-361), welche Atezolizumab und Pembrolizumab als Monosubstanzen im Vergleich zur Standardchemotherapie oder einer kombinierten Immunchemotherapie untersuchen.^{9, 10} Die bisher vorliegenden Ergebnisse aus den einarmigen Phase-II-Studien für die Erstlinientherapie (IMvigor 210/Kohorte 1 und KEYNOTE-052) waren hinsichtlich des prädiktiven Wertes von PD-L1 nicht konklusiv.¹¹⁻¹⁴ Während der CPS unter Therapie mit Pembrolizumab zu einer Erhöhung der Ansprechrate und einem verlängerten Gesamtüberleben führte, ergab sich für IC unter Atezoli-

Tab. 1: Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms

	IMvigor210/Kohorte 1 (n = 119) ^{12, 14}			KEYNOTE-052 (n = 370) ^{11, 13}			Gem/ Carbo ¹⁶
	alle	IC < 5%	IC ≥ 5%	alle	CPS < 10	CPS ≥ 10	
ORR (%)	23	21	28	29	21	39	24–67
mOS (Mon.)	16,3	19,1	12,3	11,5	10,0	18,5	3,3–20

zumab-Gabe keine klinisch verlässlich nutzbare Prädiktion. Zwar zeigte sich bei PD-L1-positiven Patienten eine Erhöhung der objektiven Ansprechrate, welche jedoch nicht zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens bei PD-L1-positiven Patienten führte.

Betrachtet man die Ergebnisse der Phase-II-Erstlinienstudien mit Checkpointinhibitoren beim Cisplatin-ungeeigneten Patienten, so finden sich je nach Kohorte und PD-L1-Status objektive Ansprechraten bei bis zu 39 %, bei einem verbesserten Ansprechen von Patienten mit PD-L1+ Tumoren. Vergleicht man jedoch das mediane Gesamtüberleben, so sind die Ergebnisse für den prädiktiven Stellenwert von PD-L1 kontrovers, da zumindest in den bisher publizierten einarmigen Phase-II-Studien eine positive Testung für PD-L1 nur in einer der beiden Studien zu einem verlängerten Gesamtüberleben führte (im Vergleich zu Patienten mit PD-L1- Tumoren) (Tab. 1). Vergleicht man die Erstlinien-Therapie mit Checkpointinhibitoren mit historischen Ergebnissen der Kombinationschemotherapie Gemcitabin/Carboplatin (Gem/Carbo), so liegen vergleichbare, wenn nicht niedrigere Ansprechraten vor, bei jedoch vergleichsweise längerem medianen Gesamtüberleben (Tab. 1). Subgruppenanalysen der IMvigor210/Kohorte1 und KEYNOTE-052-Studie ergeben insbesondere für Patienten mit alleinig vorliegender Lymphknotenmetas-

Tab. 2: Vorschlag zur aktuellen systemischen Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms

Erstlinientherapie			Zweitlinientherapie	Drittlinientherapie
Cisplatin-geeignet	Gemcitabin/Cisplatin (dd)MVAC		Pembrolizumab Atezolizumab Nivolumab	Vinflunin Docetaxel Paclitaxel
Cisplatin-ungeeignet	PD-L1-	Gemcitabin/ Carboplatin		
	PD-L1+	IC \geq 5%: Atezolizumab CPS \geq 10: Pembrolizumab	Gemcitabin/ Carboplatin	

tasierung eine erhöhte Ansprechrate und ein verlängertes medianes Gesamtüberleben im Vergleich zur unselektionierten Gesamtpopulation.

Dies könnte Hinweis darauf geben – auch wenn dies lediglich kleine Patientengruppen innerhalb der Studien sind –, dass genau diese von einer CPI-Therapie profitieren könnten. Hingegen ist der Nutzen einer CPI-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie mit Gem/Carbo, insbesondere in unselektionierten Patienten, nicht derartig eindeutig. Zusammenfassend bleibt die aktuelle Empfehlung der EMA und FDA zu beachten, dass lediglich Cisplatin-ungeeignete Patienten mit PD-L1+ Tumoren in der Erstlinie mit CPI behandelt werden sollten, jedoch Patienten mit PD-L1- Tumoren eine Erstlinienchemotherapie erhalten sollten. Zusätzlich stellt sich die Frage, ob sich Pa-

tienten mit hohem Risikoprofil und rascher Tumorprogression nicht auch einer initialen Chemotherapie unterziehen sollten, um eine möglichst rasche Tumorkontrolle zu erzielen (Tab. 2).

Abzuwarten bleiben die endgültigen Ergebnisse der Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie sowie insbesondere der neoadjuvanten Studien, um den Stellenwert von PD-L1 zu evaluieren, da diese einen direkten Vergleich von gepaarten prä- und posttherapeutischen Tumorproben erlauben. Vorläufige Ergebnisse dieser Studien (PURE-01, ABACUS) zeigen aktuell sehr vielversprechende Ergebnisse für den Nutzen dieser Substanzen bei muskelinvasiven Blasenkarzinomen und unterstreichen durch eine verbesserte histologische komplette Ansprechrate in PD-L1+ Tumoren den Stellenwert als potentielle Biomarker.^{18, 19}

1 Krabbe LM, Margulis V, Schrader AJ, Shariat SF, Gust KM, Boegemann M. Moleculare-driven precision medicine for advanced bladder cancer. *World J Urol* 2018; 36: 1749–57

2 Powles T, Morrison L. Biomarker challenges for immune checkpoint inhibitors in urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol* 2018; 15: 585–7

3 Shariat SF, Gust KM. Immune therapy meets precision medicine. *Lancet Oncol* 2017; 18: 271–3

4 Kim S, Koh J, Kwon D, Keam B, Go H, Kim YA, et al. Comparative analysis of PD-L1 expression between primary and metastatic pulmonary adenocarcinomas. *Eur J Cancer* 2017; 75: 141–9

5 Kluger HM, Zito CR, Turcu G, Baine M, Zhang H, Adeniran A, et al. PD-L1 Studies Across Tumor Types, its Differential Expression and Predictive Value in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (15): 4270–4279

6 Li M, Li A, Zhou S, Xu Y, Xiao Y, Bi R, et al. Heterogeneity of PD-L1 expression in primary tumors and paired lymph node metastases of triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2018; 18: 4

7 EMA. EMA/364553/2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/05/WC500249798.pdf. 2018

8 FDA. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm>. 2018

9 Galsky MD, Grande E, Davis ID, Santis MD, Ariza JAA, Kikuchi E, et al. IMvigor130: A randomized, phase III study evaluating first-line (1L) atezolizumab (atezo) as monotherapy and in combination with platinum-based

chemotherapy (chemo) in patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J Clin Oncol* 2018; 36: TPS4589-TPS4589 (2018)

10 Powles T, Gschwend JE, Loriot Y, Bellmunt J, Gecci L, Vulsteke C, et al. Phase 3 KEYNOTE-361 trial: Pembrolizumab (pembro) with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: TPS4590-TPS4589 (2018)

11 Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1483–92

12 Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389: 67–76

13 Vuky J, Balar AV, Castellano DE, O'Donnell PH, Grivas P, Bellmunt J, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: A single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2018; 36: 4524–4524 (2018)

14 Balar AV, Dreicer R, Loriot Y, Perez-Gracia JL, Hoffman-Censits JH, Petrylak DP, et al. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC):

Long-term efficacy from phase 2 study IMvigor210. *J Clin Oncol* 2018; 36: 4523–4523 (2018)

15 Balar AV, Castellano DE, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: Results from the total KEYNOTE-052 study population. *J Clin Oncol* 2017; 35: 284–

16 Necchi A, Pond GR, Raggi D, Giannatempo P, Vogelzang NJ, Grivas P, et al. Efficacy and Safety of Gemcitabine Plus Either Taxane or Carboplatin in the First-Line Setting of Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15: 23–30 e2

17 Vuky J, Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Bellmunt J, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: A single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *ASCO Abstract #4524*. 2018

18 Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Luciano R, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2018; JCO1801148

19 Powles T, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, Heijden MSVD, Pous AF, et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS). *J Clin Oncol* 2018; 36: 4506–4506 (2018)