

Nierenzellkarzinom

Patientenselektion für immuntherapeutische Optionen

Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren plus VEGF-gerichtete Therapie sind die neue Strategie in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Mit den erweiterten Optionen werden auch Kriterien zur Patientenselektion bedeutungsvoller. Bei Patienten mit Hirnmetastasen ist die Immuntherapie nach Versagen der Tyrosinkinase-Inhibitoren eine eher moderate Therapieoption, wie beim ESMO-Kongress in München gezeigt wurde.

Phase III: Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib

In der Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101 wurde die Kombination des monoklonalen Antikörpers Avelumab (10 mg/kg, q2w) mit dem Tyrosinkinasehemmer (TKI) Axitinib (5 mg, bid) gegen die Behandlung mit Sunitinib (50 mg, qd), den Erstlinienstandard, verglichen (1). 886 therapie-naive Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 63% PD-L1-positive Tumoren aufwiesen. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS), jeweils in der PD-L1-positiven Studienpopulation.

Im Ergebnis wurde eine Verlängerung des medianen PFS sowohl für die PD-L1-positive Gruppe (13,8 vs. 7,2 Monate; HR = 0,61; $p < 0,0001$) als auch für die gesamte Studienpopulation (13,8 vs. 8,4 Monate; HR = 0,69; $p = 0,0001$) gezeigt. Es sprachen 55% der PD-L1-positiven Patienten auf Avelumab plus Axitinib versus 26% auf Sunitinib an, sowie 51% und 26% der gesamten Studienpopulation (Tabelle). Die mediane Dauer des Anspre-

chens wurde bei Auswertung in keinem der Studienarme «erreicht». Die kombinierte Therapie wurde gut vertragen, und therapieassoziierte Nebenwirkungen führten nur bei 4% der Patienten zum Abbruch der Studienmedikation – versus 8% der Patienten unter Sunitinib.

Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sunitinib

Auch die Kombination des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab hatte in der Phase-III-Studie IMmotion151 ein verbessertes PFS gegenüber Sunitinib gezeigt (medianes PFS 11,2 vs. 7,7 Monate; HR = 0,74; $p = 0,02$). Genomische Analysen der Phase-II-Studie IMmotion150 konnten nun anhand der Daten der IMmotion151-Studie validiert werden (2).

Patientenselektion durch genomische Biomarker

Die prospektiv erhobenen Biomarkerdaten wurden bezüglich der Angiogenese-Gensignatur (hoch vs. niedrig), der T-Effektorzell-Gensignatur (hoch vs. niedrig)

und der PD-L1-Expression (positiv vs. negativ) ausgewertet.

Bei Patienten mit niedriger Angiogenese-Gensignatur (HR = 0,68) sowie bei Patienten mit hoher T-Effektorzell-Gensignatur (HR = 0,76) war die Kombinationstherapie der Sunitinib-Therapie bezüglich des PFS überlegen. Innerhalb des Sunitinib-Arms zeigte sich ein verbessertes PFS bei Patienten mit hoher versus niedriger Angiogenese-Gensignatur. Patienten mit einer guten Prognose laut MSKCC-Kriterien liessen sich durch prädominierende hohe Angiogenese-Gensignaturen charakterisieren. Das sarkomatoide Nierenzellkarzinom wies niedrige Angiogenese-Gensignaturen, eine hohe T-Effektorzell-Gensignatur und eine erhöhte PD-L1-Expression sowie einen verbesserten Therapieerfolg unter der Therapie mit Atezolizumab plus Bevacizumab auf. Damit werden Hinweise auf eine mögliche Patientenselektion gegeben, die den Therapiealltag verändern könnten.

Fokale Therapie vor Immuntherapie erwägen

In der Phase-II-Studie GETUG-AFU 26-NIVOREN wurde untersucht, ob Nivolumab, für die Therapie nach TKI-Versagen zugelassen, auch bei Patienten mit Hirnmetastasen wirksam ist (3). In 2 Kohorten mit beziehungsweise ohne vorangegangene fokale Therapie erhielten insgesamt 73 Patienten den PD-1-Inhibitor. Es

Tabelle:

Ansprechraten unter Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib laut unabhängigem Komitee (mod. nach [1])

	PD-L-positive Gruppe (n = 560)		Gesamtpopulation (n = 886)	
	Avelumab + Axitinib (n = 270)	Sunitinib (n = 290)	Avelumab + Axitinib (n = 442)	Sunitinib (n = 444)
Objektive Ansprechrate (%)	55 (49,0; 61,2)	26 (20,6; 30,9)	51 (46,6; 56,1)	26 (21,7; 30,0)
Bestes Gesamtansprechen (%)				
Komplettes Ansprechen	4	2	3	2
Partielles Ansprechen	51	23	48	24
Stabile Erkrankung	27	43	30	46
Fortschreitende Erkrankung	11	22	12	19
Nicht evaluierbar	4	7	6	8
Patienten mit fortwährendem Ansprechen	73	65	70	71

wurde ein objektives intrakranielles Ansprechen bei 4 der 34 auswertbaren Patienten (11,8%) gesehen. Alle 4 Patienten wiesen bei Studienbeginn nur eine Läsion von ≤ 10 mm auf und erreichten ein komplettes Ansprechen. Eine vorangegangene Strahlentherapie war mit einem verbesserten intrakraniellen PFS assoziiert (HR = 0,51). Das mediane PFS bei Patienten mit vorangegangener fokaler Therapie betrug 2,7 Monate, bei Patienten ohne fokale Therapie 6,9 Monate. Symptome aufgrund der Hirnmetastasierung traten bei 48% der Patienten mit und bei 32% der Patienten ohne Bestrah-

lung auf. Bei 51% der Patienten (versus 26,5% der Patienten ohne fokale Therapie) war die Gabe von Kortikosteroiden notwendig. 72% (bzw. 21%) der Patienten beider Kohorten erhielten eine nachfolgende lokale Therapie (Bestrahlung oder Operation). Aufgrund der begrenzten Effektivität von Nivolumab auf die Hirnmetastasierung bei Patienten mit Nierenzellkarzinom sollten Bildgebung und eine fokale Therapie vor Gabe der Immuntherapie erwogen werden, so die Schlussfolgerung der Autoren. ■

Ine Schmale

Quelle:

Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO), 19. bis 23. Oktober 2018

Referenzen:

1. Motzer RJ et al.: JAVELIN Renal 101: Randomized phase 3 trial of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. ESMO 2018, Abstr. LBA6_PR.
2. Rini BI et al.: Molecular correlates differentiate response to atezolizumab + bevacizumab vs sunitinib: Results from a phase III study (IMmotion151) in untreated metastatic renal cell carcinoma. ESMO 2018, Abstr. LBA31.
3. Flippot R et al.: Brain metastases response to nivolumab in patients with renal cell carcinoma: Prospective analysis from the GETUG-AFU 26-NIVOREN trial. ESMO 2018, Abstr. 868PD.