

Highlights ASCO Genitourinary Cancers 2026

Neue Studien zu Kombinationstherapien, Metastasierungsmustern und Biomarkern

Am diesjährigen ASCO GU wurden unter anderem neue Daten zur Behandlung von Urothel-, Prostata- und Nierenzellkarzinom vorgestellt. Ergebnisse zu Kombinationstherapien, Metastasierungsmustern oder zirkulierender Tumor-DNA sollen Therapieentscheidungen im klinischen Alltag unterstützen.

Urothelkarzinom: neue Real-World-Daten zu Avelumab ...

Die Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Erstlinie wurde in Japan im Februar 2021 auf Basis der Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100 zugelassen: Hier zeigte sich ein Überlebensvorteil bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (la/mUC) nach platinbasierter Erstlinientherapie (1).

Am ASCO GU wurden nun die Ergebnisse der Real-World-Analyse JAVEMACS vorgestellt (n = 349) (2). Von Beginn der Chemotherapie bis zum Start der Avelumab-Erhaltungstherapie vergingen median 19,2 Wochen; nach median 34,0 Monaten Beobachtungszeit lag die Dauer der Avelumab-Erhaltungstherapie bei 4,9 Monaten.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) ab Start der Erhaltungstherapie lag bei 30,6 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 7,3 Monaten. Das PFS2 (Zeit von Beginn der Erhaltungstherapie bis zur Progression unter Zweitlinientherapie oder Tod) betrug median 20,2 Monate. Zu den identifizierten unabhängigen Prognosefaktoren für das OS nach Erhaltungstherapie zählten ECOG-Performance-Status, Lebermetastasen zu Beginn der Erstlinientherapie, Serum-C-reaktives Protein sowie das Ansprechen auf die Erstlinientherapie. Laut Autoren unterstützen diese günstigen Langzeitdaten den Routineeinsatz der Erhaltungstherapie, und sie betonen den Wert einer prognostischen Beurteilung bei Therapiebeginn.

... und zu Nebenwirkungen der Erstlinientherapien

Aktualisierte Real-World-Daten der Studie ELEVATE UC-I liefern zudem umfassende Informationen zur Sicherheit moderner Erstlinientherapien beim la/mUC, anhand des Auftretens therapiebedingter unerwünschter Ereignisse im klinischen Alltag (rwTEAEs) (3). Demnach gibt es deutliche Unterschiede in den Nebenwirkungsprofilen zwischen den verschiedenen Behandlungsregimen.

Die Analyse basiert auf Daten von 7984 Patienten, die je nach Erstlinientherapie eingeteilt wurden: Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab (EV + P), Cisplatin- oder Carboplatin-basierte Chemotherapie ($\pm$ Avelumab-Erhaltungstherapie) sowie Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 140 Tage.

Zu den häufigsten rwTEAEs gehörten demnach infusionsbedingte Reaktionen (53%), Anämie (33%), Fatigue (20%) sowie Übelkeit/Erbrechen (18%). Die ICI-Monotherapie zeigte die niedrigsten Gesamt-rwTEAE-Raten, während platinbasierte Chemotherapien mit höheren hämatologischen Toxizitäten verbunden waren. Die Kombination EV + P wiederum war mit höheren Raten an Fatigue, peripherer Neuropathie und Hautausschlag assoziiert.

Diese Ergebnisse sollten zur Patientenaufklärung sowie zur gemeinsamen Therapieentscheidung beitragen, hoffen die Autoren. Zukünftige Analysen könnten die Schätzungen weiter an klinisch-demografische beziehungsweise krankheitsspezifische Faktoren anpassen und zusätzlich den Einfluss auf den Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen untersuchen.

Muskelinvasives Blasenkarzinom

Aus der EV-302-Studie war bereits bekannt, dass die Kombination Enfortumab Vedotin (EV) + Pembrolizumab bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) in der metastasierten Erstlinie der bisherigen platinbasierten Standardchemotherapie klar überlegen ist, mit einem deutlich längeren PFS und OS (4).

Die KEYNOTE-B15 Studie liefert jetzt die Bestätigung, dass dies auch im perioperativen Setting und bei Patienten mit Eignung für Cisplatin gilt (5): Unter EV und Pembrolizumab war im Vergleich zur Standardchemotherapie eine signifikante Verbesserung zu beobachten von ereignisfreiem Überleben ([EFS] median nicht erreicht vs. 48,5 Monate; 24-Monats-EFS 79,4% vs. 66,2%), OS (24-Monats-OS 86,9% vs. 81,3%) sowie pCR-Rate (55,8% vs. 32,5%). Das Sicherheitsprofil war mit früheren Daten konsistent.

MIBC und die Rolle der Tumor-DNA

Laut der 2024 veröffentlichten Phase-III-Studie NIAGARA an 533 MIBC-Patienten verbessert die Zugabe von perioperativem Durvalumab zu neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler Zystektomie signifikant EFS und OS vs. Chemotherapie und Zystektomie alleine (6).

Die nun am ASCO GU vorgestellte explorative Analyse untersuchte den prädiktiven beziehungsweise prognostischen Stellenwert von Tumor-DNA im Urin (utDNA) sowie im Plasma (ctDNA) bei für Cisplatin geeigneten MIBC-Patienten (7). Sie wurden randomisiert auf entweder perioperative

relative Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin sowie anschliessender radikaler Zystektomie (RC) oder die alleinige neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender RC.

Demnach waren niedrige utDNA-Spiegel zur Baseline mit längerem EFS assoziiert (HR 0,65). Eine utDNA-Clearance war mit deutlich verbessertem EFS verbunden (HR 0,24) und trat häufiger im Durvalumab-Arm auf als im Kontrollarm (39% vs. 27%). Der utDNA-Status vor RC korrelierte stark mit der pathologischen Komplettremission (pCR; utDNA-negativ: 72% vs. utDNA-positiv: 18%). Zudem zeigten utDNA und ctDNA unterschiedliche Assoziationen mit dem Tumorstadium bei Operation: utDNA-Positivität war eher mit nicht-invasiver Erkrankung (<T2N0M0) assoziiert, während ctDNA-Positivität mit invasiver oder systemischer Erkrankung ($\geq$ T2N0M0 bzw. N+/M+) korrelierte.

Die geschätzte 24-Monats-EFS-Rate war am höchsten bei Patienten mit doppelt negativem Status (utDNA-/ctDNA-: 90%) und am niedrigsten bei doppelt positiven Patienten (55%).

Niedrige utDNA-Ausgangswerte und deren Clearance sind also mit besseren klinischen Ergebnissen assoziiert und können durch die Zugabe von Durvalumab noch verstärkt werden. Die Kombination aus utDNA- und ctDNA-Analyse könnte künftig zur besserem Therapiemanagement beitragen, erklären die Autoren.

mHSPC: Lebensqualität unter Capivasertib plus Abirateron

Die CAPItello-281 Studie erbrachte für Patienten mit PTEN-defizientem metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) unter Capivasertib (capi) plus Abirateron (abi) eine signifikante Verbesserung des radiologischen PFS vs. Placebo plus Abirateron; nun liegen patientenberichtete Endpunkte (PRO) und Verträglichkeitsdaten dazu vor (8,9).

Demnach waren keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Armen feststellbar hinsichtlich der Veränderung des FACT-P-Gesamtscores (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) sowie der Subskalen körperliches (PWB) beziehungsweise funktionelles Wohlbefinden (FWB). Die Zeit bis zur Verschlechterung des körperlichen Wohlbefindens war im capi+abi-Arm kürzer (HR 1,43), während für den FACT-P-Gesamtscore und FWB keine Unterschiede zwischen den Armen bestanden (HR 1,10 bzw. 1,06).

Typische, mit Capivasertib assoziierte Nebenwirkungen traten früh auf und waren klinisch gut beherrschbar. Patienten im capi+abi-Arm berichteten häufiger über symptomatische Nebenwirkungen wie Diarrhö oder Hautausschlag (was auch mit einer schnelleren Verschlechterung des körperlichen Wohlbefindens einherging), doch dies hatte keinen Einfluss auf andere funktionelle Lebensbereiche oder die Gesamtlebensqualität; die Mehrheit der Patienten konnte die Therapie fortführen.

mCRPC: Strahlentherapie bringt Nutzen

Bietet die Kombination aus Enzalutamid und Radium-223 bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzi-

nom (mCRPC) einen Vorteil gegenüber Enzalutamid allein? Die EORTC1333 PEACE-3 Studie sagt ja: 446 Patienten (BPI <4) mit ≥ 2 Knochenmetastasen erhielten entweder Enzalutamid allein oder in Kombination mit sechs Zyklen Radium-223 (10). Bei finaler Analyse zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Kombination, mit einem medianen OS von 38,2 vs. 32,6 Monaten (HR 0,75). Der Vorteil war in den meisten Subgruppen konsistent, mit Ausnahme von Patienten ≥ 75 Jahre; neue Sicherheitssignale traten nicht auf. Diese Daten unterstützen das synergistische Potenzial dieser Therapie bei mCRPC mit Knochenmetastasen, erklären die Autoren.

mCRPC mit BRCA1/2 oder ATM-Mutationen

Laut BRCAAway-Studie war die Kombination aus Abirateron/Prednison und Olaparib bei mCRPC-Patienten und BRCA1/2- oder ATM-Alterationen gut verträglich und verlängerte das PFS im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien beziehungsweise deren sequenzieller Anwendung (11). Am ASCO GU wurden die OS-Daten zu einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46,2 Monaten präsentiert: Demnach war unter der Kombinationstherapie das längste mediane OS mit 68 Monaten zu erreichen (5,6 Jahre), vs. 28 Monate unter Abirateron/Prednison (HR 0,39) und 37 Monate unter Olaparib (HR 0,51) (12). Auch die 24-, 36- und 60-Monats-Überlebensraten waren im Kombinationsarm am höchsten.

Nierenzellkarzinom: Therapiewahl nach Metastasierungsmuster

Die unterschiedliche Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)-Kombinationen und ICI-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Kombinationen in Abhängigkeit vom Metastasierungsort war der Fokus einer Studie zum metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC); die Studie basierte auf Daten von 579 Patienten mit mRCC, die eine Erstlinienbehandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab (ICI-ICI) oder ICI-TKI-Kombinationen erhielten (13).

Bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen (n=38), Lungenmetastasen (n=141) und Hirnmetastasen (n=18) waren hinsichtlich OS beziehungsweise PFS keine signifikanten Unterschiede zwischen den ICI-ICI- und ICI-TKI-Gruppen zu beobachten. Bei Patienten mit Knochenmetastasen (n=85) hingegen zeigte sich ein Trend zu einem verbesserten OS im ICI-TKI-Arm im Vergleich zum ICI-ICI-Arm, während bei Auftreten von Lebermetastasen (n=24) das OS im ICI-TKI-Arm signifikant länger war (nicht erreicht vs. 15,8 Monate).

Die Autoren schliessen daraus, dass für diese mRCC-Patienten mit Knochen- oder Lebermetastasen die ICI-TKI-Kombinationstherapie die geeignetere Behandlungsoption darstellt. Die hier gewonnenen Erkenntnisse sollten nun zur Optimierung der personalisierten Therapie beitragen. □

Lydia Unger-Hunt

Referenzen:

1. Powles T et al, Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or metastatic Urothelial Carcinoma, *N Engl J Med* 2020;383:1218-1230
2. Takashi K, Poster Session B, Real-world effectiveness and treatment patterns in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma receiving avelumab first-line maintenance in Japan: Long term follow-up from the JAVEMACS chart review study, *J Clin Oncol* 2026;44(suppl 7; abstr 674)
3. Nizam A, Real-world (rw) safety of first-line (1L) systemic regimens for locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC): Updated results from the ELEVATE UC-1 study. *J Clin Oncol* 2026;44(suppl 7; abstr 680)
4. Powles T et al, Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med* 2024 Mar 7;390(10):875-888
5. Galsky M, Neoadjuvant and adjuvant enfortumab vedotin (EV) plus pembrolizumab (pembro) for participants with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) who are eligible for cisplatin: Randomized, open-label, phase 3 KEYNOTE-B15 study. *J Clin Oncol* 2026;44(suppl 7; abstr LBA630)
6. Powles T et al, Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer, *N Engl J Med* 2024;391(19):1773-1786
7. Van der Heijden M, Urinary tumor DNA (utDNA) and circulating tumor DNA (ctDNA) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) who received perioperative durvalumab (D) in NIAGARA *J Clin Oncol* 2026;44(suppl 7; abstr 636)
8. George DJ et al, Patient reported outcomes (PRO) and tolerability of capivasertib (capi) plus abiraterone (abi) versus placebo (pbo) plus abi in patients (pts) with PTEN-deficient metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): CAPItello-281. *J Clin Oncol* 2026;44:14-14
9. Fizazi K et al, Capivasertib plus abiraterone in PTEN-deficient metastatic hormone-sensitive prostate cancer: CAPItello-281 phase III study; *Ann Oncol* 2026;37(1):53-68
10. Gallardo E, Final overall survival results from the EORTC 1333/PEACE-3 trial: Enzalutamide with or without radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. Final overall survival results from the EORTC 1333/PEACE-3 trial: Enzalutamide with or without radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer, *J Clin Oncol* 2026;44,15-15
11. Hussain MHA et al, BRCAAway: A randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) bearing homologous recombination-repair mutations (HRRm), *J Clin Oncol* 2024;42:19-19
12. Hussain MHA et al, Overall survival from the phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with DNA repair defects (BRCAAway), *J Clin Oncol* 2026;44, 16-16
13. Minami T, Comparative efficacy of immune checkpoint inhibitor combination therapies by metastatic site in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 44, 2026 (suppl 7; abstr 440)