



PATIENTENFALL AVELUMAB- ERHALTUNGSTHERAPIE beim Harnblasenkarzinom

Priv.-Doz. Dr. Hossein Taghizadeh, PhD, MSc
Onkologie – Abteilung für Innere Medizin I
Arbeitsgruppe Gastrointestinale und Urogenitale Onkologie
Universitätsklinikum St. Pölten



Priv.-Doz. Dr. Hossein Taghizadeh, PhD, MSc
Onkologie – Abteilung für Innere Medizin I
Arbeitsgruppe Gastrointestinale und Urogenitale Onkologie
Universitätsklinikum St. Pölten

Patientenfall: Avelumab-Erhaltungstherapie beim Harnblasenkarzinom

In Österreich erkranken jährlich mehr als 1.200 Menschen an Blasenkarzinom. Dies macht circa 4% aller Krebsneuerkrankungen in Österreich aus. Das Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken, ist bei Männern etwa dreimal höher als bei Frauen und das mediane Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Etwa 25% der Fälle treten im fortgeschrittenen Stadium auf, so wie im vorliegenden Fall.^{7,8}

Anamnese

In diesem Fallbericht handelt es sich um einen verheirateten pensionierten Schlosser, der im Alter von 78 Jahren mit einem Harnblasenkarzinom diagnostiziert wurde. Zum Zeitpunkt der Diagnose wog er 97kg und die Körpergröße wurde mit 184cm gemessen, was einem BMI von 28,7kg/m² entsprach. Der Patient raucht seit circa 18 Jahren nicht mehr, davor hat er 30 Jahre circa 1,5 Packungen Zigaretten täglich geraucht, also insgesamt 45 sogenannte pack years. Er trinkt ungefähr 2/8 l Wein pro Woche. Die Familienanamnese des Patienten ist onkologisch unauffällig. Als Komorbiditäten sind Arterielle Hypertonie, Lungenemphysem und eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) bekannt.

Der Patient wurde Mitte 2021 bei seinem Urologen vorgestellt, da er ein Druckgefühl im Bauch verspürte und Blut im Urin bemerkt hatte. In der externen Zystoskopie mit TURBT (transurethral resection of bladder tumor) zeigte sich ein Urothelkarzinom der Harnblase pT2b (Tumor ist muskelinvasiv) und G3/G4. Zudem wurde eine baseline Abdomen-MRT und ein Staging-CT Thorax/Abdomen extern durchgeführt, in der sich zwei suspektere Raumforderungen in der Leber und ein unklarer Herd in der Lunge und pathologische Lymphknoten inguinal rechts zeigten (siehe Abbildung 1). Zur weiteren Abklärung wurde der Patient einer Leberbiopsie durch die interventionelle Radiologie am UK St. Pölten unterzogen, die die Metastasierung des Urothelkarzinoms in der Leber bestätigte. Somit wurde das Harnblasenkarzinom als pT2b N2 M1 – Stadium IV eingestuft. Combined positive score (CPS) war bei 30 und der Tumor war mikrosatellitenstabil (MSS). Ein molekulares Profil wurde damals nicht durchgeführt.

(Nebenbemerkung: Damals war es noch nicht Standard, ein molekulares Profil des Harnblasenkarzinoms zu erstellen. Heutzutage wäre es jedoch klinisch relevant - angesichts der positiven Phase 3 THOR Studie (BLC-3001/NCT03390504) - zur Evaluierung der FGFR2/3 Alterationen, eine molekulare Analyse in Auftrag zu geben, um zu prüfen, ob der Patient für eine Therapie mit Erdafitinib in Frage kommt oder nicht.⁹ Die FDA erteilte bereits die Zulassung für Erdafitinib für das lokal fortgeschrittene/ metastasierte Urothelkarzinom mit FGFR3-Genveränderungen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie.)

Abbildung 1: Lebermetastasierung durch das Harnblasenkarzinom bei Diagnosestellung



Therapie

Zum damaligen Zeitpunkt war es Goldstandard eine platinbasierte Chemotherapie zu verabreichen. Auch in den neuesten ESMO-Richtlinien vom März 2024 hat die platinbasierte Chemotherapie einen festen Stellenwert für das fortgeschrittene/ metastasierte Harnblasenkarzinom, falls die Therapie mit Pembrolizumab+Enfortumab vedotin nicht erhältlich oder kontraindiziert sein sollte¹⁰ (siehe Abbildung 2).

Für eine Therapie mit Cisplatin kam der Patient gemäß den Galsky-Kriterien nicht in Frage, da er bereits eine CNI mit einer GFR von unter 60ml/min hatte.¹¹ Somit wurde anstelle von Cisplatin, Carboplatin gemeinsam mit Gemcitabin verabreicht – gemäß der Phase 2/3 Studie EORTC study 30986 von Maria de Santis et al.¹² Der 1. Zyklus war am 21.08.2020. Insgesamt wurden 6 Zyklen bis zum 24.02.2021 verabreicht und die Therapie wurde unter myelosupportiver Therapie mit G-CSF Support komplikationslos vertragen.

Nach dieser Induktionschemotherapie zeichnete sich in der CT vom 24.02.2021 erfreulicherweise eine komplette remission ab. Somit qualifizierte sich der Patient für eine Erhaltungstherapie mit dem Immune checkpoint inhibitor Avelumab gemäß der Phase 3 Studie JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432) von Thomas Powles et al.^{3,13} Der Patient hatte ein CPS von 30. Es muss jedoch betont

werden, dass die PD-L1 Positivität kein Kriterium für den Einsatz von Avelumab ist und diese Immuntherapie auch bei PD-L1 negativen Tumoren wirkt. Jedoch scheint die PD-L1 Positivität sowohl ein günstiger prädiktiver als auch prognostischer Faktor zu sein, wie aus zwei aktuellen Studien ersichtlich ist.^{14,15} Der 1. Zyklus Avelumab mit 1000mg wurde am 15.06.2021 verabreicht. Avelumab wurde lege artis alle 14 Tage (q2w) bis zum 44. Zyklus am 19.06.2023 fortgeführt.¹⁶ Die Therapie wurde vom Patienten exzellent vertragen und der Patient hatte eine vortreffliche Lebensqualität, sodass er sich auch seinen Hobbys wie Gartenarbeit und Padel-Tennis widmen konnte.

Allerdings zeigte sich unter der Erhaltungstherapie allmählich eine Verringerung der Leukozyten, Erythrozyten und der Thrombozyten, sodass anfangs an eine immuntherapie-assoziierte Panzytopenie als seltene Nebenwirkung gedacht wurde. Jedoch wurde angesichts des Alters des Patienten auch an ein inzipientes MDS (Myelodysplastic Syndrom) gedacht. Bei persistierender Panzytopenie wurde am 01.08.2022 eine Beckenkambiospie direkt an der Onkologie des UK St. Pölten durchgeführt. In Zusammenschau der Befunde der Zytomorphologie, der FACS-Analyse und der Molekulargenetik, offenbarte sich tatsächlich ein MDS mit erhöhten Blasten – Typ 1 (MDS-IB1) mit 6% Blasten und sehr hohem Risiko

nach IPSS-R (>6 Punkte) mit einem komplexen Karyotyp (5q- und Monosomie 7 und TP53/17p-).¹⁷

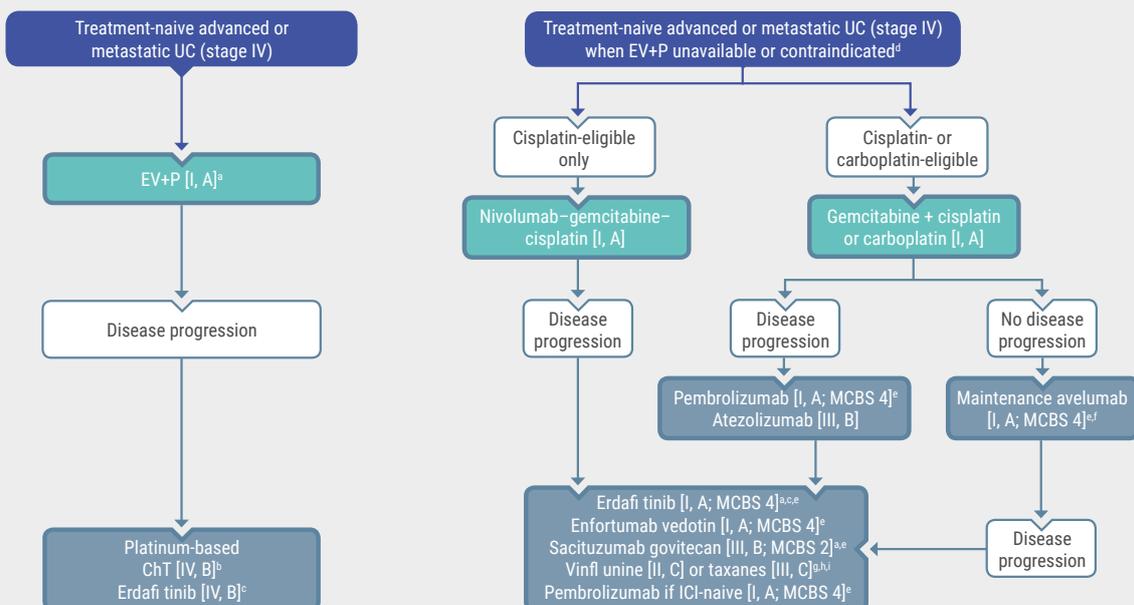
Folglich wurde unter der laufenden Erhaltungstherapie mit Avelumab auch eine Therapie mit Azacitidin subkutan basierend auf zwei voneinander unabhängigen randomisierten Studien initiiert.^{18,19} Der erste Zyklus wurde 18.08.2022 verabreicht. Zudem wurde eine Therapie mit Epoetin theta 30.000 IE subkutan 1x/wöchentlich begonnen.

Anfangs reagierte der Patient auf die Therapie mit Azacitidin und das Blutbild konnte partiell rekonstituiert werden, doch bedauerlicherweise ging die Erkrankung nach 11 Monaten in eine bioptisch verifizierte AML (akute myeloide Leukämie) mit über 30% Blasten über. Der letzte Zyklus Azacitidin wurde am 10.07.2023 appliziert. In diesem Setting wurde kurz überlegt, die Therapie mit Azacitidin mit Venetoclax (VenAza oder auch V-Quadrat genannt) gemäß der Phase 3 Studie VIALE-A zu eskalieren, jedoch verschlechterte sich der AZ des Patienten zunehmend, sodass keine antitumorale Therapie mehr verabreicht werden konnte.²⁰

Er verstarb schließlich im Dezember 2023.



Abbildung 2: Aktuelle ESMO Clinical Practice Guidelines zur Behandlung des Harnblasenkarzinoms¹⁰



a FDA approved; not EMA approved. **b** Rechallenge with single-agent ICI is not encouraged without further evidence [V, D]. **c** In tumours with selected FGFR DNA fusions and mutations. **d** EV+P is preferred over platinum-based ChT irrespective of platinum eligibility. **e** ESMO-MCBS v1.110 was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMO-MCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>). **f** This should be assessed within 10 weeks of completion of ChT. **g** Rechallenge with platinum-based ChT may be considered if progression occurred 12 months after the end of previous platinum-based ChT or 12 months after the end of previous platinum-based ChT and maintenance avelumab. **h** Platinum doublets to be considered if the treatment-free interval from the last platinum-based ChT is >1 year.

Fazit

Dieser Fall zeigt, dass die Remission, die durch Carboplatin+Gemcitabin erzielt wurde, mit Avelumab in der Erhaltungstherapie - bei einer insgesamt guten Therapie-Verträglichkeit und guten Lebensqualität – über zwei Jahre nachhaltig erhalten wurde. Letztendlich ist der Patient dann bedauerlicherweise nicht am metastasierten Harnblasenkarzinom sondern an der AML verstorben.

Referenzen

- 1 Powles, T., et al. Abstract No. 2653. Presented at the ESMO Virtual Congress 2020.
- 2 Grivas P, et al. Abstract No. 581. Presented at the 2024 ASCO Genitourinary Cancers Symposium; San Francisco.
- 3 Powles, T., et al., Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2020. 383(13): p. 1218-1230.
- 4 Barthelemy P, et al. Abstract No 561. Presented at the 2024 ASCO Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU)
- 5 Antonuzzo L, et al.; Abstract No 469. Presented at the 2023 ASCO Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU)
- 6 Bakaloudi D, et al. Clin Genitourin Cancer 2023; 215(5): 584-593.
- 7 Statistik Austria, Krebs im Überblick Daten 2022. Abgerufen April 2024.
- 8 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: März 2024).
- 9 Loriot, Y., et al., Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt). Journal of Clinical Oncology, 2023. 41(17_suppl): p. LBA4619-LBA4619.
- 10 Powles, T., et al., ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Annals of Oncology.
- 11 Galsky, M.D., et al., Treatment of patients with metastatic urothelial cancer „unfit“ for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol, 2011. 29(17): p. 2432-8.
- 12 De Santis, M., et al., Randomized phase II/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, 2012. 30(2): p. 191-9.
- 13 Powles, T., et al., Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After >=2 Years of Follow-Up. J Clin Oncol, 2023. 41(19): p. 3486-3492.
- 14 Maiorano, B.A., et al., Significance of PD-L1 in Metastatic Urothelial Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open, 2024. 7(3): p. e241215.
- 15 Climent, M.A., et al., Exploratory analyses of treatment subgroup interaction by PD-L1 status and according to PD-L1 expression in the JAVELIN Bladder 100 trial. Clin Transl Oncol, 2023.
- 16 Fachinformation Bavencio(R), aktueller Stand
- 17 Khoury, J.D., et al., The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia, 2022. 36(7): p. 1703-1719.
- 18 Silverman, L.R., et al., Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol, 2002. 20(10): p. 2429-40.
- 19 Fenaux, P., et al., Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol, 2009. 10(3): p. 223-32.
- 20 DiNardo, C.D., et al., Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med, 2020. 383(7): p. 617-629.



Hier finden Sie die
Kurzfassung der
Fachinformation.

▽ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen in der Fachinformation.