



NAC auch bei Urothelkarzinom im oberen Harntrakt effektiv

Urothelkarzinome des oberen Harntrakts (UCOH) sind relativ selten und haben eine schlechte Prognose. Ob in dieser Situation wie bei Blasenkrebs eine neoadjuvante Chemotherapie (NAC) wirksam und tolerabel ist, untersuchte eine Phase-III-Studie.

Eine NAC mit modifizierter Gemcitabin/Cisplatin-Therapie ist nach den Ergebnissen der Studie eine wirksame und tolerable Option für Patientinnen und Patienten mit einem UCOH und hohem Risiko (histologisch High-Grade-Karzinom und/oder invasive Erkrankung mit positiver Urinzytologie). Das modifizierte Gemcitabin/Cisplatin-Regime bestand aus einer geteilten Cisplatin-Gabe und einer Reduktion der Gemcitabin-Gabe auf Tag 1+8 eines 21-tägigen Zyklus. In früheren Studien war so eine bessere Tolerabilität bei guter Wirksamkeit erreicht

worden. In der Studie wurden 57 Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-UCOH betrachtet, die diese NAC vor der geplanten OP mit Lymphknotendissektion erhalten hatten. 33 Patientinnen und Patienten (58 %) benötigten toxisitätsbedingt eine Dosismodifikation, 8 (14 %) beendeten die Therapie deswegen vorzeitig. Höhergradige Toxizitäten (\geq Grad 3) traten bei 74 % der Behandelten auf, 7 % entwickelten eine febrile Neutropenie. 89 % der Studienteilnehmenden hatten mindestens 3 Zyklen der NAC toleriert, 47 % alle 4 Zyklen. Alle Behandelten konnten operiert werden. Den primären Endpunkt, ein pathologisches Ansprechen, erreichten 63 %, bei 19 % fand sich ein komplettes Ansprechen (ypT0N0).

Nach median 3,1 Jahren betrug die 2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens (PFS) 89 %, die 5-Jahres-PFS-Rate 72 %. Die Raten des Gesamtüberlebens (OS) lagen bei 93 % nach 2

und 79 % nach 5 Jahren. Ein pathologisches komplettes oder partielles Ansprechen nach NAC war mit einem verbesserten PFS und OS im Verlauf assoziiert. Die 2-Jahres-PFS-Rate betrug bei Komplettansprechen 100 %, bei partiellem Ansprechen 95 % und ohne Ansprechen 76 %. Die 2-Jahres-OS-Rate lag bei Komplett- wie partiellem Ansprechen bei 100 % und ohne Ansprechen bei 80 %.

Fazit: Im Vergleich zu historischen Daten sind die Behandlungsergebnisse mit der NAC mit dem modifizierten Gemcitabin/Cisplatin-Regime in dieser Studie deutlich besser. Daher sieht die Studien- gruppe die NAC als neuen Therapie- standard bei UC des oberen Harntrakts mit hohem Risiko an. *Frederike Klein*

Coleman JA et al. Multicenter Phase II Clinical Trial of Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1618-25

Radioligandentherapie des mCRPC erhält Lebensqualität

Lutetium-177-PSMA-617 als Add-On zur Standardtherapie verbessert beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) nicht nur die Überlebenschancen, der Radioligand zögert auch die Verschlechterung der Lebensqualität hinaus.

An der VISION-Studie (NCT03511664) waren 581 Patienten mit PSMA-positivem mCRPC beteiligt, die mindestens eine Therapie mit einem Androgenrezeptor-Inhibitor und 1 oder 2 taxanhaltige Therapien hinter sich hatten. Im Verhältnis 2:1 randomisiert erhielten 385 Männer eine Radioligandentherapie (RLT) mit Lutetium-177(¹⁷⁷Lu)-PSMA-617 (4 Zyklen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 i.v. q6w und optional 2 weitere Zyklen). Alle Studienteilnehmer erhielten eine Standardtherapie. Sie beinhaltete Hormontherapien, Bisphosphonate und Radiotherapie (aber

keine Chemotherapie). In der aktuellen Analyse wurden gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Schmerz und symptomatische skelettale Ereignisse im Therapieverlauf betrachtet. Gemäß dem FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) trat eine relevante Verschlechterung der Prostatakrebs-bezogenen Lebensqualität mit RLT median nach 5,7 Monaten, ohne RLT nach 2,2 Monaten ein ($p < 0,001$), eine statistisch signifikante Differenz. Auch eine Verschlimmerung der Schmerzen, erfasst mit dem BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form), wurde deutlich hinausgezögert, sie trat im Median nach 6,9 statt 2,6 Monaten ein. Dazu passend wurde auch beim kombinierten Endpunkt aus symptomatischen Skelett ereignissen, wie Frakturen oder Rückenmarkskompression, und Tod der Median in der RLT-Gruppe signifikant später erreicht (11,5 vs. 6,8 Monate). Die Verzögerung von Skelettkomplikationen oder Tod war unabhängig davon, ob

die Patienten auf die Knochen zielende Therapien erhielten oder nicht.

Fazit: Die Forschenden sehen in den Daten zu den sekundären Endpunkten der VISION-Studie ein weiteres Argument für den Einsatz von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 als Therapieoption bei mCRPC. In der deutschen Leitlinie von 2021 heißt es dazu: „Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.“ *Beate Schumacher*

Fizazi K et al. Health-related quality of life and pain outcomes with [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(6):597-610