



Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

**Kombinierte Strahlen-Immuntherapie beim
lokal fortgeschrittenen Blasenkarzinom**



Prospektive, einarmige, multizentrische Phase-II Studie zur Erhebung von Sicherheit und Wirk- samkeit einer präoperativen Radio-Immunt- herapie gefolgt von radikaler Zystektomie beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom (RACE IT) – AB 65/18 der AUO

Korrespondierender Autor

H. Rexer*, PD Dr. S. Schmid**, Prof. Dr. A. Merseburger***

* AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz,

**Leiter der klinischen Prüfung (LKP), TU München, Klinikum r. d. I., Urologische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Str. 22, 81675 München

*** Organgruppensprecher der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin,

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom (cT3/4 cN0/N+, cM0) haben trotz radikaler Zystektomie und perioperativer Chemotherapie eine sehr schlechte Prognose. Aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion ist zudem fast die Hälfte aller Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet. Folglich ergibt sich der dringende Bedarf einer effektiveren Therapiemöglichkeit für Patienten in diesem Stadium der Erkrankung.

In der Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (MIBC) zeigen Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab beeindruckende Ergebnisse, was zur Zulassung dieser Medikamente in der Erst- und Zweitlinientherapie des MIBC führte. Die Kombination von Strahlentherapie und immunmodulierenden Medikamenten zeigt in präklinischen und frühen klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse. Dabei kommt es zu einer synergistischen Wirkung der beiden Therapiemodalitäten. Zusätzlich sind auch sogenannte „abscopale“ Effekte beschrieben, bei denen es auch außerhalb des Bestrahlungsfeldes zu einem Therapieansprechen kommen kann.

Aufgrund dieses vielversprechenden Potentials sowie der verhältnismäßigen Häufigkeit des MIBC wurde die RACE-IT-Studie an der Technischen Universität München entwickelt. Hierbei handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, offene und einarmige Phase II Studie, in der die präoperative Kombination aus Strahlentherapie und Immuntherapie mit Nivolumab untersucht wird. Die Patienten erhalten insgesamt 4 Zyklen Nivolumab 240 mg i.v. (q14d), begleitend mit einer täglichen Bestrahlung des Beckens inklusive Harnblase von insgesamt 50,4 Gy für ca. 5 Wochen.

Nach Abschluss der Immun- und Strahlentherapie erfolgt 3 bis 6 Wochen später die radikale Zystektomie, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase von einem Jahr.

Primäre Endpunkte der Studie sind die Durchführbarkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie. Dabei wird die Rate an Patienten mit abgeschlossener Behandlung (bestehend aus Radio-Immuntherapie und radikaler Zystektomie) zum Ende von Woche 15 analysiert. Als sekundäre Endpunkte werden Akut- und Spättoxizität sowie immunvermittelte Toxizität beurteilt. Daneben werden krankheitsfreies, krebsspezifisches und Gesamtüberleben, R-Status nach OP, radiologische Ansprechrate und ypT0-Rate nach Zystektomie untersucht.

Insgesamt ist eine Patientenzahl von 33 Patienten in 3 Studienzentren (München, Ulm, Würzburg) geplant. Kontaktdaten für die teilnehmenden Zentren in Deutschland für etwaige Patientenzuweisung finden sich in Tabelle 1. In Tabelle 2 sind die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien gelistet. Abbildung 2 zeigt die bisherige Rekrutierung in die Studie.

Leiter der klinischen Studie (LKP) ist PD Dr. Sebastian Schmid; seine Aufgaben liegen in der medizinischen Durchführung der Studie, der Abwägung von Nutzen-Risiko der Studie, Umsetzung des Prüfplans in ärztlichen Belangen. Er ist Ansprechpartner für Ethikkommission und Behörden und mit zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Sponsor der Studie ist die Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München. Die Studie ist unter der Nummer NCT03529890 bei clinicaltrials.gov registriert.

Tabelle 1: Teilnehmende Zentren für Patientenzuweisungen:

Ort	Kontaktaten
München	PD Dr. Sebastian Schmid, Tel.: 089/41 40-84 44, Email: sebastian.schmid@tum.de
Ulm	Prof. Dr. Christian Bolenz, Tel.: 0731/500-58 000 Email: christian.bolenz@uniklinik-ulm.de
Würzburg	Prof. Dr. Hubert Kübler, Tel.: 0931/201-32 001, Email: Kuebler_H@ukw.de

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (Auswahl):

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Histologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom (cT3/4 cN0/N+ cM0) mit mindestens 10%iger urotehlialer Differenzierung - ungeeignet für neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin oder verweigern eine Chemotherapie - ECOG 0-2 - Lebenserwartung > 6 Monate - Adäquate Funktion von Knochenmark, Leber und Gerinnung - Einwilligungsfähigkeit - Körpergewicht 35 – 160 kg 	<ul style="list-style-type: none"> - Metastasierung (Fernmetastasen oder suspekter Lymphknoten außerhalb des Beckens gemäß RECIST 1.1) - Vorherige Chemotherapie (ausgenommen intravesikale Chemotherapie) - Vorherige Strahlentherapie des Beckens - Autoimmunerkrankung (mit Ausnahmen) - Immunsuppressive Therapie mit Corticosteroiden - Diagnose einer Immunschwäche oder Einnahme von systemischer Steroidtherapie (>=10 mg/d) - Vorherige Therapie mit Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2- oder anti-CTLA-4-Antikörpern etc.

Abbildung 2: Bisherige Rekrutierung in die Studie

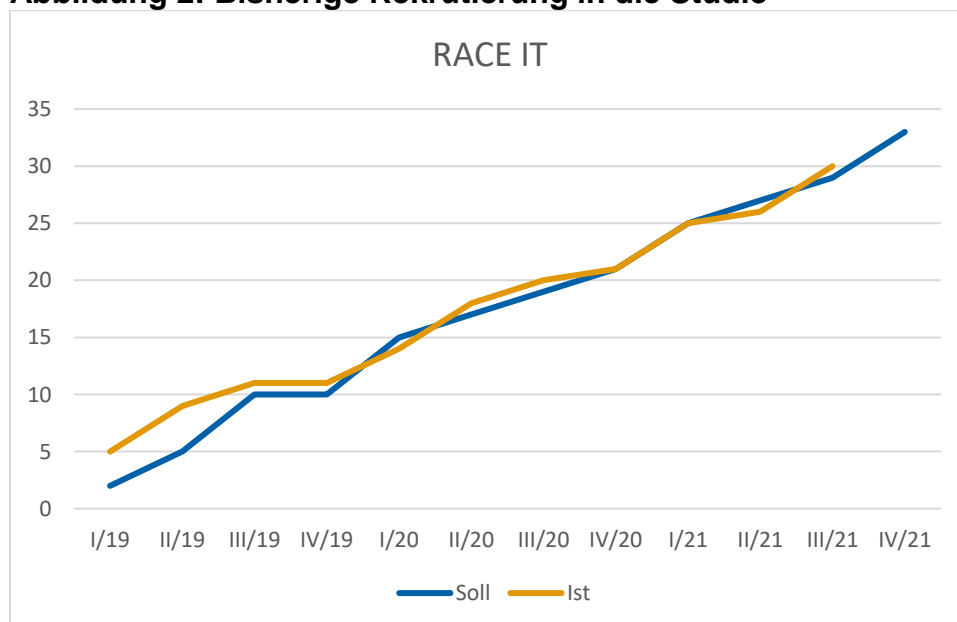


Abbildung 1: Teilnehmende Studienzentren

