

FORTBILDUNG

Das Urothelkarzinom der Harnblase

Therapie muskelinvasiver und metastasierter Tumoren

Trotz einer weltweit hohen Inzidenz und einer seit Jahrzehnten unverändert hohen Mortalität, finden die Urothelkarzinome der Harnblase im Vergleich zu deren prominenten Nachbarn in Prostata und Niere nur wenig Beachtung. Die oberflächlichen, auf die Schleimhaut begrenzten Karzinome sind als weitaus häufigste Manifestation einer alleinigen lokalen Therapie zugänglich und nicht Gegenstand des aktuellen Beitrages. Jedoch werden ca. 10–20% der zunächst oberflächlichen Karzinome im klinischen Verlauf muskelinvasiv, ca. 20–30% der Patienten werden bereits mit muskelinvasiver oder metastasierter Erkrankung diagnostiziert.

+ En dépit d'une forte incidence dans le monde entier et une mortalité élevée pendant des décennies sans changement, le carcinome urothélial de la vessie trouve peu d'attention par rapport à ses voisins de premier plan dans la prostate et le rein. Les carcinomes superficiels limités à la muqueuse sont la manifestation la plus commune et sont accessibles à un seul traitement local et ne sont pas le sujet de la contribution actuelle. Cependant, environ 10–20% des carcinomes initialement superficiels deviennent musculo-invasifs dans l'évolution clinique, environ 20–30% des patients sont déjà diagnostiqués avec la maladie musculo-invasive ou métastatique.

Wichtigster Risikofaktor für das Urothelkarzinom ist der Nikotinabusus. Eine Exposition gegenüber beruflichen Noxen oder chronische Infektionen mit Schistosomen spielen in Europa und Nordamerika nur eine untergeordnete Rolle. Vordringlichste Aufgabe muss daher die Prävention des Nikotinabusus sein, bei der die Schweiz leider weit abgeschlagen das Schlusslicht unter den europäischen Nachbarn darstellt.



Prof. Dr. med. Jörg Beyer
Zürich

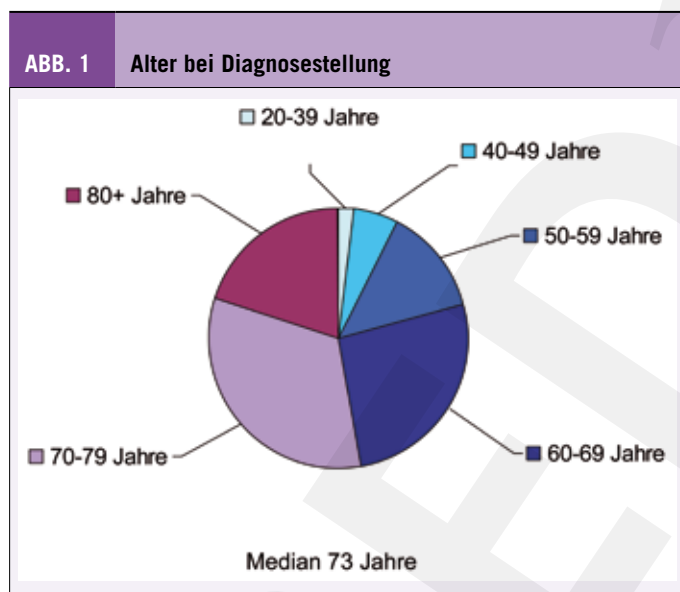
Muskelinvasive, lokal begrenzte Stadien: ein Plädoyer für die neoadjuvante Chemotherapie

Als lokal begrenzte Tumoren werden die klinischen Stadien cT2a-cT4a,cN0,cM0 angesehen, wobei bei der radikalen Zystektomie bei ca. 20% der Patienten lokoregionäre Lymphknotenmetastasen gefunden werden, die im initialen Staging nicht detektiert wurden. Die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie stellt prinzipiell einen Eingriff mit kurativer Intention dar. Dennoch rezidivieren mehr als 50% der Patienten nach radikaler Zystektomie und versterben im Verlauf an ihrer Erkrankung. Aus diesem Grund wird heute als Standard eine perioperative Chemotherapie eingesetzt, welche die Rezidivrate um ca. 5–10% senken kann.

Der Nutzen der neoadjuvanten Therapie ist in zwei grossen randomisierten Studien mit langer Nachbeobachtungszeit gut belegt (1). Die Patienten sind vor dem chirurgischen Eingriff zumeist noch in einem guten Allgemeinzustand mit adäquater Organfunktion, sodass mehr als 90% geeigneter Patienten die geplante Chemotherapie auch erhalten kann. Befürchtungen bezüglich einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität sind unbegründet. Auch der Spitalaufenthalt nach radikaler Zystektomie verzögert sich durch die neoadjuvante Chemotherapie nicht. Allerdings muss die Abfolge von Chemotherapie und radikaler Zystektomie gut geplant sein. Eine Verzögerung von mehr als 12 Wochen zwischen

Beginn der Chemotherapie und dem chirurgischen Eingriff geht mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit einher. Die gebräuchlichsten neoadjuvanten Schemata sind drei bis vier Zyklen Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC), «dose-dense» MVAC oder Cisplatin plus Gemcitabin. Ein direkter Vergleich dieser Therapiekombinationen existiert nicht. Die Unterschiede zwischen den Schemata sind aber wahrscheinlich marginal, wenngleich die Phase II Studien mit «dose-dense» MVAC trotz kleiner Fallzahlen sehr gut publiziert werden konnten (2).

Der Nutzen einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie ist deutlich weniger gut belegt. Wenngleich retrospektive Analysen und Registerdaten einen Nutzen im Sinne eines verbesserten Überlebens nahe legen, konnte keine der prospektiven randomisierten Studien einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie nachweisen (3). Dies gilt insbesondere auch für Patienten mit lokoregionären Lymphknotenmetastasen, die in der retrospektiven Subgruppenanalyse der jüngsten EORTC Studie kein besseres Überleben nach adjuvanter Chemotherapie zeigten im Vergleich zur radikalen Zystektomie mit palliativer Chemotherapie im Rezidiv. Dennoch sollte gerade bei nodal-negativen Patienten ohne neoadjuvante Behandlung eine postoperative Chemotherapie erwogen werden (4). Dabei kommen die Schemata zum Zuge, die auch für die neoadjuvante Chemotherapie untersucht wurden.



TAB. 1 Kriterien für «Ineligibility» für Cisplatin nach Galsky et al. J Clin Oncol 2011;17:2432

- Gemessene oder geschätzte Kreatinin Clearance < 60 ml/min
- ECOG Performance Status ≥ 2
- Periphere Polyneuropathie oder Hörminderung ≥ 2 CTCAE
- Herzinsuffizienz NYHA ≥ III
- Ggf. biologisches Alter > 75 Jahre

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group;
 CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NYHA = New York Heart Association

Therapie metastasierter Tumorstadien

Das Urothelkarzinom der Harnblase gilt als Chemotherapie-sensitiv Erkrankung. Die Standardkombinationen MVAC und Cisplatin plus Gemcitabin sind dennoch auch als Erstlinientherapie überwiegend palliativ und resultieren in einer medianen progressions-freien Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) von 8,3 bzw 7,7 Monaten bei medianen Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten (OS) von 15,2 bzw. 14 Monaten (5). Jedoch finden sich bei beiden Schemata ca. 10% Langzeitüberlebende nach 5 Jahren. Die Nebenwirkungsrate ist nach Cisplatin und Gemcitabin geringer, und die Lebensqualität der Patienten besser als nach MVAC. Die Hinzunahme von Paclitaxel zu der Kombination von Cisplatin plus Gemcitabin resultierte zwar in mehr Remissionen, die Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten waren jedoch nicht signifikant (6). In der Zweitlinientherapie wurde eine Vielzahl von Monotherapien und Therapiekombinationen untersucht. Am häufigsten werden derzeit Taxane und Vinflunin als Monotherapie bei Patienten mit gutem ECOG Status eingesetzt (7).

Therapie von Patienten mit Komorbiditäten und fortgeschrittenem Lebensalter

Urothelkarzinome der Harnblase treten überwiegend im höheren Lebensalter auf (Abb. 1). Die Ätiologie Nikotinabusus geht zudem häufig mit entsprechenden Komorbiditäten einher, so dass mehr als 50% der Patienten für eine radikale Zystektomie oder eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht in Betracht kommen (Tab. 1).

Bei lokal begrenzten Stadien erzielt eine trimodale Therapie mit ausgiebigem transurethralen «Debulking» des Primärtumors gefolgt von einer wenig toxischen Chemotherapie mit Mitomycin und Fluorouracil und simultaner Radiatio vergleichbare Ergebnisse zur radikalen Zystektomie. In einer hochrangig publizierten Studie zur trimodalen Therapie lag das mediane OS nach 5 Jahren bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen bei 48% (8).

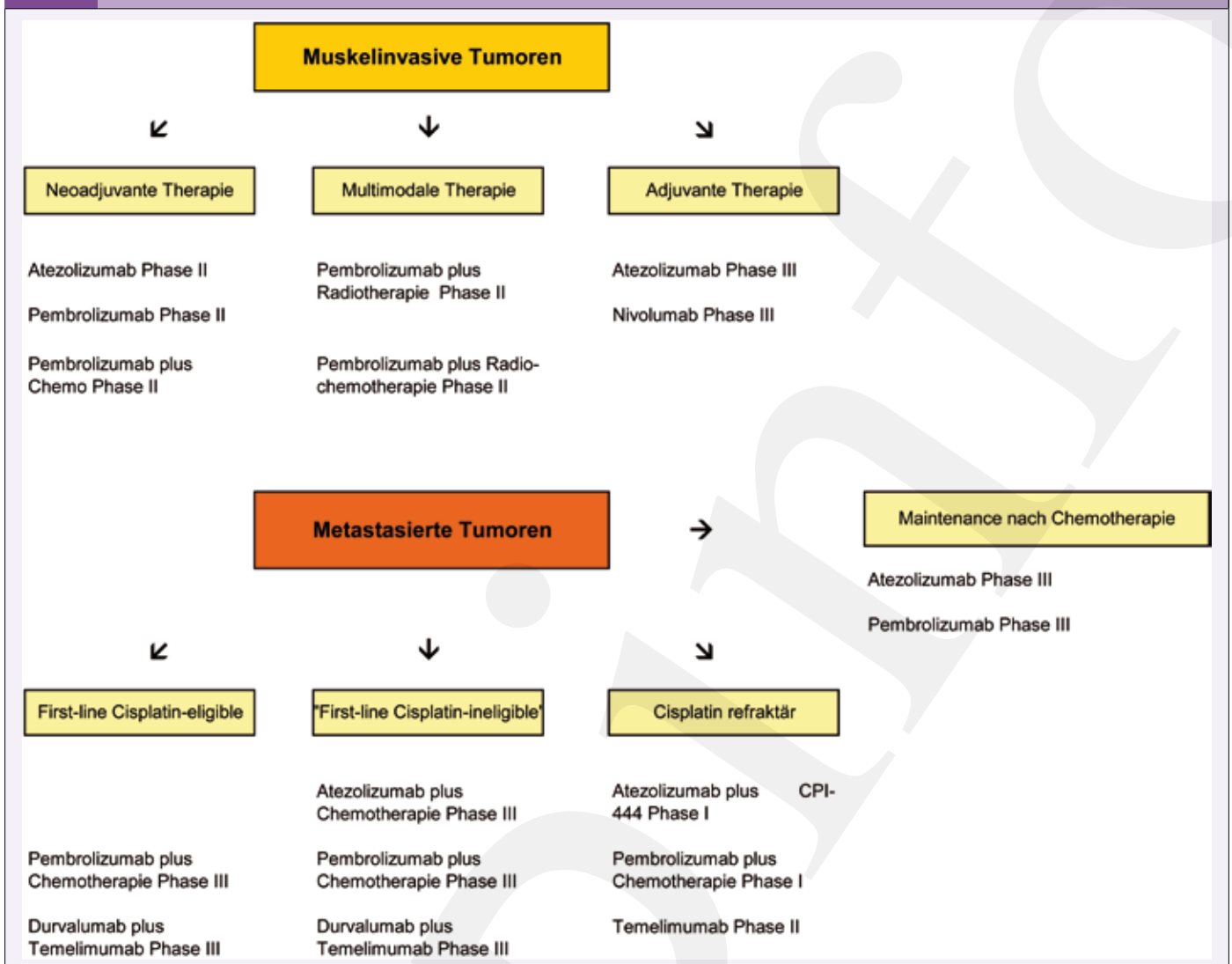
Bei Patienten mit metastasierten Tumoren kommt bei «Ineligibility» für Cisplatin die weniger toxische Kombination aus Carboplatin mit Gemcitabin zum Einsatz – allerdings auch mit deutlich schlechterem Ergebnis. Das mediane PFS liegt nur noch bei 5,8 Monaten, das mediane OS bei 9,3 Monaten (9).

Neue Entwicklungen – «Checkpoint Inhibitoren sind überall»

Nachdem bei Urothelkarzinomen der Harnblase Tyrosinkinaseinhibitoren und zielgerichtete Therapien gegenüber Her2Neu und dem EGFR Rezeptor keine Wirksamkeit zeigten, scheint mit den Checkpoint-Inhibitoren (CKI) bei den muskelinvasiven und metastasierten Stadien erstmals eine Substanzklasse über die klassische Chemotherapie hinaus wirksam zu sein. Die ersten Daten zum CKI Atezolizumab wurden von Powles et al. für die Zweitlinientherapie im Rahmen einer «extended phase I» Studie publiziert (10). Dabei profitierten vor allem Patienten, deren Tumoren ein lymphozytäres Infiltrat mit immunhistochemischer Positivität für den Oberflächenmarker «PD-L1 Rezeptor» aufwiesen. Die Ansprechraten und Überlebenswahrscheinlichkeiten bei «PD-L1 Rezeptor negativen» Tumoren war deutlich geringer und nicht besser als es mit herkömmlicher Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre.

Eine Phase II Studie mit dem CKI Atezolizumab wurde aktuell auf dem ASCO Kongress 2016 vorgestellt und in der Zeitschrift Lancet Oncology publiziert (11). Eingeschlossen waren zwei unter-

ABB. 2 Laufende Studien zur Therapie muskelinvasiver Tumoren und metastasierter Tumoren



TAB. 2 Therapie lokal fortgeschrittener oder metastasierter Patienten und Progress nach Cisplatin-haltiger Chemotherapie

Therapie	Patienten	Score	ORR	Ansprechen	Überleben
Atezolizumab (11)	n=210	IHC 0/1	9 %	CR 2% PR 7%	6,7 Monate
Atezolizumab (11)	n=100	IHC 2/3	26 %	CR 11% PR 15%	11,4 Monate
Docetaxel (12)	n=30	–	13%	CR 0% PR 13%	9 Monate
Vinflunin (6)	n=253	–	8%	CR 0% PR 8%	6,9 Monate

IHC = Immunhistochemie;
CR = komplette Remissionen;
PR = partielle Remissionen;
k.A. = keine Angaben

schiedliche Kohorten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Urothelkarzinomen des gesamten Urogenitaltraktes – also nicht nur der Harnblase, sondern auch des Nierenbeckens, des Urethers und der Urethra.

Die Kohorte I bestand aus 119 lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie zumeist aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht in Betracht

kamen – also ein Patientkollektiv, das an vielen Zentren mit der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin behandelt werden würde. Dabei wurde eine Ansprechrate von 24 % erreicht, mit 7% kompletten Remissionen (CR) und 17% partiellen Remissionen (PR). Das mediane OS lag bei 14,8 Monaten. Die Ergebnisse mit Atezolizumab sind somit im Vergleich zu der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin günstig, bei sehr guter Verträglichkeit des

neuen CKI. Überraschend war bei den Chemotherapie-naiven Patienten der Kohorte I, dass sowohl das Ansprechen als auch das OS unabhängig von der immunhistologischen Anfärbung des PD-L1 Rezeptors im Tumorfiltrat war.

Die grössere Kohorte II bestand aus 310 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Patienten, die bereits eine Cisplatin-haltige Therapie erhalten hatten und erneut progredient waren. In dieser Kohorte chemotherapeutisch vorbehandelter Patienten wurde nur noch eine ORR von 15 % erzielt, bei einem medianen OS für die gesamte Kohorte von nur noch 7,9 Monaten. Passend zu den von Powles et al. publizierten Daten unterschieden sich jedoch die Ergebnisse in Abhängigkeit von der immunhistologischen Anfärbung des PD-L1 Rezeptors im Tumorfiltrat erheblich. Patienten mit einem hohem Score von 2 und 3 hatten ein deutlich besseres Ansprechen als Patienten mit einem niedrigen Score von 0 und 1 (26% versus 9%). Auch das mediane OS war für Patienten mit hohen Scorewerten von 2 und 3 deutlich besser als für Patienten mit niedrigen Scorewerten von 0 und 1 (11,4 Monate versus 6,7 Monate). Damit stellt für Cisplatin-vorbehandelte Patienten Atezolizumab vor allem für diejenigen Patienten eine Option dar, deren Tumoren ein Infiltrat mit hoher immunhistologischer Anfärbbarkeit für den PD-L1 Rezeptor aufweisen. Bei den übrigen Patienten mit niedrigen Scorewerten von 0 und 1 erscheint die Erfolgsquote mit Atezolizumab nicht höher zu sein als dies mit herkömmlicher Zweitlinien-Chemotherapie zu erwarten wäre (Tab. 2).

Diese ersten Ergebnisse haben eine Vielzahl von weiteren Studien mit unterschiedlichen CKI stimuliert (Abb. 2). Bis zum Vorliegen der Ergebnisse aus Phase III Studien und der formalen Zulassung dieser neuen Medikamente bleibt die herkömmliche Chemotherapie Standard in der Therapie muskelinvasiver oder metastasierter Patienten. Allerdings könnten eines Tages die CKI bei insgesamt guter Verträglichkeit für bestimmte Patientengruppen eine wirksame und nebenwirkungsarme Alternative zur Chemotherapie darstellen. Die Akzeptanz dieser neuen Medikamente wird allerdings auch erheblich von deren Preis abhängen.

Prof. Dr. med. Jörg Beyer, Zürich

Leitender Arzt Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
joerg.beyer@usz.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. International Collaboration of Trialists. International Phase III Trial Assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2171-2177.
2. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2015; 121:2586-2593.
3. Sternberg C, Skoneczna I, Kerst JM et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:76-86.
4. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:825-832.
5. Van der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, coxirubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4602-4608.
6. Bellmunt J, Van der Maase H, Mead GM et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC intergroup study 30987. *J Clin Oncol* 2012; 30:1107-1113.
7. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; 27:49-61.
8. James ND, Hussain SA, Hall E et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder cancer. *New Engl J Med* 2012; 366:1477-1488.
9. De Santis M, Bellmunt J, Mead G 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* 30, 2011:191-199
10. Powles T, Eder JP, Gregg GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 515:558-562.
11. Rosenberg JE, Hoffmann-Censits J, Powles T et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 387:1909-1920.
12. McCaffrey et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1997 May;15:1853-1857

Take-Home Message

- ◆ In den lokal begrenzten Tumorstadien stellt die radikale Zystektomie die Standardtherapie dar und sollte wenn immer möglich angestrebt werden
- ◆ Eine perioperative Chemotherapie kann die hohe Rezidivrate nach radikaler Zystektomie senken und sollte vorzugsweise neoadjuvant erfolgen. Die multimodale Therapie ist heute Standard in der Behandlung der lokal begrenzten Tumorstadien.
- ◆ Bei Patienten, die aufgrund von Komorbidität und/oder Alter für eine radikale Zystektomie nicht in Frage kommen, kann eine trimodale Therapie bestehend aus transurethraler Resektion und Radiochemotherapie vergleichbare Ergebnisse zur radikalen Zystektomie erzielen
- ◆ Metastasierte Tumorstadien werden vorzugsweise mit einer Kombinationschemotherapie behandelt. "Checkpoint Inhibitoren" stellen jedoch eine neue und vielversprechende Substanzklasse dar, und werden derzeit in allen Tumorstadien untersucht
- ◆ Aufgrund der zunehmenden Komplexität sollte die Behandlung ausschliesslich im interdisziplinären Team und an Zentren mit hoher Fallzahl erfolgen
- ◆ Die Reduktion des Nikotinabusus ist als Primärprävention die wichtigste medizinische Intervention

Messages à retenir

- ◆ Dans les stades localisés de tumeur, la cystectomie radicale, est le traitement standard et doit être poursuivie chaque fois que cela est possible
- ◆ La chimiothérapie périopératoire peut réduire le taux élevé de récurrence après cystectomie radicale et doit être faite de façon néoadjuvante de préférence. Le traitement multimodal est maintenant standard dans le traitement des stades tumoraux localisés
- ◆ Chez les patients qui ne sont pas admissibles pour une cystectomie radicale en raison de comorbidités et / ou l'âge, une thérapie trimodale consistant en résection transurétrale et radiochimiothérapie peut obtenir des résultats comparables à la cystectomie radicale
- ◆ Les stades tumoraux métastatiques sont de préférence traités avec une chimiothérapie combinée. Mais les «Inhibiteurs Checkpoint» représentent une nouvelle et prometteuse classe de substances, et sont actuellement à l'étude à tous les stades de la tumeur
- ◆ En raison de la complexité croissante le traitement devrait être fait que par des équipes multidisciplinaires et aux centres avec un nombre élevé de cas
- ◆ La réduction de la nicotine est la prévention primaire est l'intervention médicale la plus importante