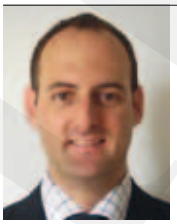
Übersicht der Therapiemöglichkeiten – nicht-operative Massnahmen

Moderne Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (Teil 2)

Dr. med. Axel Mischo
Zürich



PD Dr. med. Alexander Müller
Zürich

Das Harnblasenkarzinom (BC) ist eine heterogene Erkrankung mit hoher Rezidivrate. Weltweit ist das BC das neunthäufigste Malignom überhaupt (1). In der Schweiz muss laut dem Nationalen Institut für Krebsepidemiologie (NICER) mit rund 1000 Neuerkrankungen pro Jahr gerechnet werden.

Le carcinome de la vessie (CV) est une maladie hétérogène avec un taux élevé de récidive. Dans le monde entier, le CV est le neuvième malignome le plus fréquent (1). En Suisse, selon l'Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer (NICER) 1000 nouveaux cas de maladie sont diagnostiqué par an.

Nach dem ersten Teil der modernen Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms, der drei operativen Massnahmen darlegte, folgen in diesem zweiten Teil des Artikels die nicht-operativen Massnahmen.

Trimodale Therapie

Voraussetzung für eine blasenerhaltende trimodale Strategie (transurethrale Resektion muskelinfiltrierender Blasentumoren (TURBT) und Chemoradiotherapie (CRT)) ist eine genaue Patientenselektion im Rahmen eines multidisziplinären Tumorboards, um sicherzustellen, dass nur die Patienten mit einer realistischen Chance auf eine langanhaltende Lokalkontrolle sowie auf eine zufriedenstellende Blasenfunktion dieser Therapie zugeführt werden. Verschiedene Chemotherapieprotokolle wurden in zahlreichen Studien getestet mit exzellenten 5-Jahresüberlebensraten, die mit den Ergebnissen der Zystektomiestudien durchaus vergleichbar sind. Die beste Evidenz liegt für Chemotherapieprotokolle auf der Basis von Cisplatin oder 5-FU und Mitomyin vor (1-4). Für Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf diese Therapie oder muskelinvasivem Rezidiv bleibt -die entsprechende Operationsfähigkeit vorausgesetzt- eine Salvage-Zystektomie als weitere Therapieoption (5).

Systemische Therapie der fortgeschrittenen/ metastasierten Erkrankung

Die systemische Erstlinientherapie bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung sollte wenn möglich Cisplatin-basiert sein. Seit fast 30 Jahren wird die Kombination von Methotexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC) sowohl in normaler Dosisintensität (6,7) als auch dosisverdichtet mit G-CSF-Support (dose-dense (dd)-MVAC) erfolgreich eingesetzt (8). Bei einer höheren Rate an Komplettremissionen und verlängertem progressionsfreiem Überleben ist das Gesamtüberleben unter dd-MVAC jedoch nur grenzwertig signifikant verglichen mit normal dosiertem MVAC (9). Hauptsächlich treten unter dieser Chemotherapie Mukositis, Neutropenie, Infekte und gastrointestinale Komplikationen auf, die Rate an toxizitätsbedingten Todesfällen liegt bei 3–4%. Die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin (GC) ist verglichen mit MVAC signifikant weniger toxisch bei ähnlichem medianen Gesamtüberleben und ähnlichen Ansprechraten (10,11), so dass GC heutzutage von vielen Onkologen als Standard der Erstlinientherapie angesehen wird. Der Ersatz von Cisplatin durch Carboplatin geht mit einer geringeren Effektivität einher allerdings auch mit einer geringeren Nephrotoxizität, was vor allem bei älteren und komorbiden Patienten von Vorteil sein kann (12–14).

In der Zweitlinientherapie gibt es aktuell keinen weltweiten Standard. Viele Einzelsubstanzen (z.B. Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin, Oxaliplatin, Pemetrexed u.a.) wurden getestet und zeigten bescheidene Ansprechraten. Einzig das Medikament Vinflunin konnte in der zweiten Linie gegen best supportive care einen kleinen, aber zumindest signifikanten Überlebensvorteil bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil erzielen (15). Zugelassen ist es für die Zweitlinie des metastasierten Blasenkarzinoms in Europa, nicht jedoch in den USA und der Schweiz. Auch Chemotherapiedoubletten wurden in der zweiten Linie getestet, meist Kombinationen mit Gemcitabin, die höhere Ansprechraten erzielten. Bis jetzt fehlen jedoch Phase-III-Daten für diese Kombinationen.

Neoadjuvante Chemotherapie

Ziele einer neoadjuvanten Chemotherapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms sind ein „downstaging" des Tumors, um potentiell bessere Operationsbedingungen zu erreichen, sowie eine Senkung des hohen Rezidivrisikos nach RZ durch die frühe Behandlung einer eventuell vorliegenden Mikrometastasierung. Darüber hinaus sind RZ durchaus komplikationsbehaftete Eingriffe (s.o.), so dass

eine adjuvante Chemotherapie nicht selten aufgrund der postoperativen Morbidität weit aufgeschoben werden muss oder gar nicht mehr durchführbar ist. Im Gegensatz dazu kann eine neoadjuvante Therapie aufgrund des präoperativ besseren Allgemeinzustandes bei nahezu allen Patienten angewendet werden, bei denen eine solche Therapie erwogen wird.

Die Datenlage bezüglich der neoadjuvanten Studien ist nicht einheitlich: Zum einen waren die Studien teilweise nicht dafür ausgelegt, einen Überlebensvorteil zu zeigen, zum anderen beeinträchtigt die unterschiedliche Qualität der Chirurgie die Studienergebnisse. Ein Überlebensvorteil konnte durch die neoadjuvante Gabe von drei Zyklen Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin (CMV) gezeigt werden (16). Studien mit neoadjuvantem MVAC konnten für die Gesamtpopulation keinen Überlebensvorteil zeigen, für Patienten mit T3 oder T4-Tumoren war das mediane Überleben aber deutlich verlängert (17). In Metaanalysen konnte ebenfalls ein Überlebensvorteil von 5–6% für eine platinbasierte neoadjuvante Therapie nachgewiesen werden (18, 19), so dass die neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie heute als Standard angesehen wird. Gemcitabin-Cisplatin wurde neoadjuvant bisher nicht Phase-III-Studien überprüft, wird jedoch in der klinischen Praxis aufgrund der besseren Verträglichkeit auch neoadjuvant häufig und mit gleicher Effektivität wie MVAC im metastasierten Setting eingesetzt. Phase-II-Studien und retrospektive Analysen bieten dafür eine gewisse Evidenz (20, 21). Ähnlich verhält es sich mit dd-MVAC, das neoadjuvant noch nicht in Phase-III-Studien getestet wurde, aber aufgrund der Daten im metastasierten Setting häufig neoadjuvant eingesetzt wird. Der Vorteil der dosisdichten Therapie ist das relativ kurze Chemotherapieintervall, so dass eine Operation im Falle eines Nichtansprechens auf Chemotherapie nicht verzögert wird.

Adjuvante Chemotherapie

Der Vorteil einer adjuvanten Therapie ist das Vorliegen eines genauen pathologischen Stagings und der daraus resultierenden adäquaten Patientenselektion: Die Patienten, die höchstwahrscheinlich von einer Systemtherapie profitieren, können einer entsprechenden Therapie zugeführt werden. Auf diese Weise könnte das Risiko einer Überbehandlung vermindert werden. Des Weiteren würde eine adjuvante Chemotherapie eine Resektion von Tumoren, die nicht chemotherapiesensibel sind, nicht verzögern. Nachteil einer adjuvanten Therapie ist, dass abhängig von der postoperativen Morbidität eine adjuvante Chemotherapie möglicherweise nur verzögert oder überhaupt nicht mehr verabreicht werden kann. Damit würde eine frühzeitige Mikrometastasierung des Blasenkarzinoms erst spät oder schlimmstenfalls nicht therapiert werden können (22). Darüber hinaus fehlt im adjuvanten Setting die prognostische Information des pathologischen Downstagings (23).

Die Studienergebnisse der adjuvanten Chemotherapie des Blasenkarzinoms sind uneinheitlich: für Cisplatin-haltige Therapien liegen sowohl Studien mit als auch ohne Überlebensvorteil für die Patienten vor (24–28). Die Unterschiede in den Studien lassen sich teilweise durch einen frühen Studienabbruch, geringe Patientenzahlen, methodologische Unterschiede bzw. Limitationen erklären. In Metaanalysen konnte zwar eine 25%-ige Reduktion des relativen Todesrisikos sowie ein Benefit im krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben gezeigt werden (29, 30), jedoch gibt es auch hierbei methodologische Einwände (31, 32). Insgesamt ist der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie des Blasenkarzinoms nicht genügend durch die vorhandene Evidenz abgesichert, so dass es dringend weiterer Studien bedarf, um die Rolle der adjuvanten Therapie besser zu definieren. Bis dahin gilt die allgemeine Empfehlung, dass die selektionierten und aufgeklärten Patienten mit hohem Rückfallrisiko, die – aus welchen Gründen auch immer – keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, einer adjuvanten Therapie zugeführt werden sollten. In Studien wird derzeit die Rolle einer Immuntherapie unter anderem auch am UniversitätsSpital Zürich durchgeführt.

Zielgerichtete („targeted“) Therapie

Ebenso wie in anderen Tumorentitäten versucht man auch beim Blasenkarzinom, Veränderungen auf molekularer Ebene zu finden, die als mögliche Therapieziele oder Marker für Therapieansprechen oder Prognose dienen können. „The cancer genome atlas poject“ ist eine kollaborative Plattform, die beim Blasenkarzinom mitführend ist im Zusammentragen der genetischen Veränderungen (33). Auf diese Weise konnten zahlreiche mögliche Zielstrukturen für zukünftige Therapien („driver mutations“) ausfindig gemacht und entsprechende Studien konzipiert werden, z.B. mit Inhibitoren für die Fibroblastenwachstumsfaktor-Familie (pan-FGFR-Inhibitors), oder mit mTOR-Inhibitoren, um die Aktivierung im PI3K/AKT-

TAB. 2 **Gesamtüberleben (OS) und Krankheitsspezifisches Überleben (DSS) stratifiziet nach Organ-begrenzter bzw. nicht-Organ-begrenzter Tumor, Lymphknotennegativität oder -positivität. Die statistische Signifikanz zwischen DSS und OS wird kleiner, je ausgeprägter die Tumorlast ist**

	Zeitspanne	DSS	OS
Alle Patienten	5 Jahre 10 Jahre	56.8% ± 2.09 52.2% ± 2.25	47.9% ± 2.02 35.1% ± 2.21
Organ-begrenzte Tumoren (< T3a)	5 Jahre 10 Jahre	78.9% ± 2.51 72.9% ± 3.14	68.0% ± 2.77 49.1% ± 3.59
Nicht-Organ begrenzte Tumoren (> T3a)	5 Jahre 10 Jahre	36.8% ± 2.84 33.3% ± 2.86	30.3% ± 2.56 22.8% ± 2.53
Negative LK (N0)	5 Jahre 10 Jahre	66.7% + 2.34 61.7% + 2.65	57.0% + 2.37 40.8% + 2.74
Positive LK (N+)	5 Jahre 10 Jahre	31.2% ± 3.76 27.7% ± 3.73	25.0% ± 3.30 20.9% ± 3.28

DSS: disease-specific survival; OS: overall survival

mTOR Signalweg zu unterbinden, oder auch das spezifische Targeting von HER2 mittels Trastuzumab oder T-DM1. Inwieweit diese Bemühungen letztendlich Bedeutung für die klinische Routine erlangen werden, bleibt noch abzuwarten (34).

Immuntherapie des Blasenkarzinoms

In letzter Zeit hat die Immuntherapie in der Onkologie rasante Fortschritte gemacht und etabliert sich zunehmend als weitere Therapiemodalität. Hier gewann der Einsatz sogenannter Immuncheckpoint-Inhibitoren jüngst an Bedeutung. Immuncheckpoint Signalwege sind wichtig in der Regulation der T-Zell-Aktivierung und werden von Tumoren häufig genutzt, um einer tumorgerichteten Immunantwort zu entgehen („Escape"). Durch gezielte antikörpervermittelte Blockade dieser Immuncheckpoint-Moleküle (z.B. CTLA-4, PD-1 und seiner Liganden PD-L1 und PD-L2) können diese „Escape"-Mechanismen durchbrochen werden. Auch für das metastasierte Blasenkarzinom sind mehrere dieser Antikörper in der klinischen Erprobung (z.B. Nivolumab, Pembrolizumab, MPDL3280A z.T. auch in Kombination mit Ipilimumab oder anderen Substanzen) (35). Für MPDL3280A wurden erste vielversprechende Ergebnisse publiziert, die für schwer vorbehandelte Blasenkarzinompatienten mit PD-L1 exprimierenden (PD-L1 positiven) Tumoren noch ein bemerkenswertes Ansprechen (objektive response rate: 43%) aufwiesen. Selbst bei nicht-exprimierenden Tumoren (PD-L1 negativ) war noch ein geringes Ansprechen feststellbar (ORR 11%) (36). Nach platinhaltiger Erstlinienchemotherapie wird dieser Antikörper auch an einigen Zentren in der Schweiz (Zürich, St. Gallen, Chur, Bern, Genf) im Rahmen einer Phase-III-Studie gegenüber einer Chemotherapie untersucht.

Weitere immuntherapeutische Ansätze (Vakzinierung, Adoptiver T-Zelltransfer, Chimäre Antigenrezeptoren (CAR)) werden durch den erneuten Aufschwung der Immuntherapie ebenfalls verstärkt beforscht und lassen für die Zukunft hoffen.

Take-Home Message

- Vor einer RZ ist individuell der Einsatz einer Cisplatin-basierten neoadjuvanten Chemotherapie mit einem Überlebensvorteil von ca. 5% zu diskutieren
- Ebenso individuell ist die Wahl der konsekutiven Harnableitung nach RZ zu besprechen. Hierfür stehen inkontinente rekonstruktive Verfahren in Form eines Ileum Conduits oder kontinente Verfahren in Form einer modifizierten Ureterosigmoideostomie, eines katheterisierbaren Pouches oder einer orthotopen Ersatzblase zur Verfügung

Messages à retenir

- Avant une CR un traitement chimiothérapeutique néo-adjuvant basé sur le cisplatine et avec avec un avantage de survie d'environ 5% est à discuter individuellement
- Le choix de drainage vésical consécutif après CR est également à discuter individuellement. Il existe des méthodes incontinentes reconstructives en forme d'Ileum conduit et des méthodes continentes en forme d'uretèrosigmoïdeostomie modifiée, d'un pochon adapté à la cathétérisation ou d'une vessie de substitution orthotope

PD Dr. med. Alexander Müller
Dr. med. Marco Randazzo
Klinik für Urologie, Frauenklinikstrasse 10
alex.mueller@usz.ch

Prof. Dr. med. Jörg Beyer
Dr. med. Axel Mischo
Klinik für Onkologie, Rämistrasse 100
Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich
axel.mischo@usz.ch

Literatur:

1. Mak RH et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. J Clin Oncol. 2014;32(34):3801-9
2. Rodel C et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol. 2002;20(14):3061-71
3. Efstathiou JA et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. Eur Urol. 2012;61(4):705-11
4. James ND et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med. 2012;366(16):1477-88
5. Chen RC et al. Trimodality bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(8):952-60
6. Sternberg CN et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 1985;133(3):403-7
7. Loehrer PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol 1992;10(7):1066-73
8. Sternberg CN et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001;19(10):2638-46
9. Sternberg CN et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 2006;42(1):50-4
10. von der Maase H et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18(17):3068-77
11. von der Maase H et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005;23(21):4602-8
12. Dreicer R et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. Cancer 2004;100(8):1639-45
13. Petrioli R et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. Cancer 1996;77(2):344-51
14. Dogliotti L et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol 2007;52(1):134-41
15. Bellmunt J et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009;27(27):4454-61
16. International Collaboration of Trialists: Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, European Organisation for Reasearch and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group et al. 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(16):2171-7
17. Grossman HB et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003;349(9):859-66
18 Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48(2):202-5; discussion 205-6
19. Winquist E et al. Genitourinary Cancer Disease Site Group CCOPiE-bCPGI. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2004;171(2 Pt 1):561-9

20. Herchenhorn D et al. Phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in patients with resectable bladder carcinoma. Int Braz J Urol 2007;33(5):630-8; discussion 8
21. Galsky MD et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer 2015 Apr 14. doi: 10.1002/cncr.29387
22. Donat SM et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. Eur Urol 2009;55(1):177-85
23. chultz PK et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. J Clin Oncol 1994;12(7):1394-401
24. Studer UE et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol 1994;152(1):81-4
25. Skinner DG et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol 1991;145(3):459-64; discussion 64-7
26. Stockle M et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. J Urol 1995;153(1):47-52
27. Cognetti F et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol 2012;23(3):695-700
28. Sternberg CN 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(1):76-86
29. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis C. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol 2005;48(2):189-99; discussion 99-201
30. Leow JJ et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2014;66(1):42-54
31. Raghavan D et al. Adjuvant chemotherapy for bladder cancer-why does level 1 evidence not support it? Ann Oncol 2014;25(10):1930-4
32. Sternberg CN, Sylvester R. Thoughts on a systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2014;66(1):55-6
33. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 2014;507(7492):315-22
34. Carneiro BA, Meeks JJ, Kuzel TM, Scaranti M, Abdulkadir SA, Giles FJ. Emerging therapeutic targets in bladder cancer. Cancer Treat Rev 2015;41(2):170-8
35. Kim JW et al. Emerging immunotherapies for bladder cancer. Curr Opin Oncol 2015;27(3):191-200
36. Powles T et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 2014;515(7528):558-62

medito