

Hot topics aus San Diego

Auch das diesjährige AUA-Meeting war wie gewohnt ein absoluter Erfolg. Dieser weltweit größte Kongress für Urologen ist unnachahmlich in seiner Bedeutung was den Zugang zu den bahnbrechendsten Erkenntnissen aus der Forschung betrifft und bietet die beste Möglichkeit für ein Update zu den neuesten Guidelines sowie Innovationen der urologischen Medizin. Im Folgenden die News zum Thema Blasenkarzinom. Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Dr. Nathalie Garstka und Dr. Julian Vesper

■ Alternativen zur BCG-Installation

Im Falle eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms gilt – sowohl für die meisten Fälle von Intermediate-risk-als auch für alle High-risk-Tumoren – die adjuvante intravesikale BCG-Instillation als die Standardtherapie. BCG ist an anderen verfügbaren intravesikalen Chemotherapeutika überlegen und wird dementsprechend in den aktuellen internationalen Leitlinien als Therapie der Wahl empfohlen. Dabei wird die beste Wirksamkeit mit einer Erhaltungstherapie erreicht. Dies unterstreichen die Ergebnisse der SWOG-8507-Studie. In dieser zeigte sich ein rezidivfreies Überleben nach zwei Jahren mit Erhaltungstherapie in 82 Prozent der Fälle vs. 62 Prozent ohne weitere Therapie. Dennoch kann in der Regel mit einer BCG-Instillationstherapie kein langfristig krankheits- und progressionsfreies Überleben erreicht werden. So tritt bei 50 Prozent der Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom vom High-Grade-Typ ein Rezidiv auf. Ebenso steigt mit jedem erneuten erfolglosen BCG-Zyklus das Progressionsrisiko und somit die Wahrscheinlichkeit, an der Grunderkrankung zu versterben. Potenzielle Ursachen für ein BCG-Versagen gibt es viele – u.a. Immuninkompetenz des Empfängers, unvollständige Resektion bei der TUR-B, resistente Tumoren, inadäquate Dosierung, unzureichende Instillationsdauer des BCG, BCG-induzierte Immunsuppression. Dementsprechend ist bei jenen BCG-versagenden Patienten, die keiner Operation zugeführt werden können, eine intravesikale Salvage-Therapie erforderlich. Bei der Definition eines BCG-Versagens gilt es folgende vier Eigenschaften zu unterscheiden:
BCG-Intoleranz: Tumorrezidiventwicklung, da die BCG-Dosis aufgrund von Medikamentennebenwirkungen reduziert bzw. komplett gestoppt werden musste.
BCG-Resistenz: Tumorrezidiv oder Erkrankungsprogression trotz wiederholter BCG-Instillationen
BCG-Relaps: Tumorerkrankung nach zunächst sechsmonatiger Rezidivfreiheit
BCG-Refraktärität: Weder Verbesserung noch Verschlechterung der Tumorerkrankung trotz zwei BCG-Zyklen.

Die Detektion von High-risk Tumoren oder sogenannten echten behandlungsrefraktären Patienten sollte in einem Zeitfenster von sechs Monaten nach der BCG-Therapie erfolgen. Dabei sind bislang anatomische Definitionen zu einer Beurteilung des BCG-Ansprechens wegweisend. Bevor es zu einem Krankheitsprogress bei BCG-versagenden Patienten und infolgedessen zur Entwicklung eines fortgeschrittenen muskulinvasiven Blasenkarzinoms kommt, bietet die radikale Zystektomie in vielen Fällen eine Heilung. Allerdings ist eine derartige Operation nicht für alle Patienten geeignet, da sie z.B. aufgrund ihrer Komorbiditäten ein zu hohes OP-Risiko aufweisen. Valrubicin ist der einzige von der FDA zugelassene Anthrazyklinabkömmling zur intravesikalen Behandlung eines BCG-refraktären Harnblasenkarzinoms bei Patienten, für die eine unmittelbare Zystektomie mit nicht akzeptabler Morbidität oder Mortalität einhergehen würde. Die ersten Studienergebnisse zum Outcome von Valrubicin waren vielversprechend. Nach sechs Monaten wurden Remissionsraten von 32 Prozent beschrieben, nach 30 Monaten jedoch nur acht Prozent. Dies unterstreicht die Notwendigkeit für zusätzliche blasenerhaltende Therapien. Zahlreiche konservative Optionen werden derzeit untersucht; darunter die intravesikale Instillation von Gemcitabine, Taxanen, BCG kombiniert mit Interferon sowie die Hyperthermie-Chemotherapie. Die zuletzt genannte Synergo®-Therapie verbindet die Spülung der Harnblase durch das Chemotherapeutikum Mitomycin C mit einer gleichzeitigen Hyperthermie der Harnblasenwand auf Temperaturen zwischen 41–44°C. Die Wärmeapplikation soll zu einer verbesserten Membranperfusion und somit zu einer erhöhten Eindringtiefe des Chemotherapeutikums in das Gewebe führen. Dies kann potenziell den zytotoxischen Effekt erhöhen. An der Universitätsklinik für Urologie Wien findet die beschriebene Hyperthermietherapie Verwendung, mit höchstversprechenden initialen Resultaten. Des Weiteren wird hier der potenzielle Benefit von photodynamischen Therapien und Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei der Blasenkarzinombehandlung untersucht.

Fotos: outline205/Stock, Med4U/Wien (2), Privat

Fazit. Nach Meinung der Autoren ist die aktuelle Definition des BCG-Versagens genauer als früher. Der Therapiegoldstandard bleibt die radikale Zystektomie. Die beste Salvage-Therapie muss noch definiert werden. Eine Instillationstherapie mit einem einzelnen Chemotherapeutikum zeigt hierbei einen moderaten Erfolg. Dennoch liefert derzeit eine Erhaltungstherapie die besten Ergebnisse. Für die Zukunft gilt es, molekulare Tools zu entwickeln, die sowohl das Therapieansprechen als auch das -versagen eines Patienten vorhersagen können. Ebenso ist es wichtig, OP-Techniken zu verbessern, um ein Carcinoma in situ vollständig zu entfernen. Eine personalisierte Therapie, die auf individuelle Patienten- und Tumorrisikoprofile eingeht, sollte weiterhin im Fokus der Entwicklungen stehen.

■ Radioaktive Zystektomie bei welchem T1?

Eine der spannendsten Sessions des AUA-Meetings betraf ein bekanntes Problem, welches zwar weiter verbessert, aber noch immer nicht perfektioniert wurde: Die Selektion von T1-Patienten für eine initiale Zystektomie. Wie wählt man T1-Patienten dafür aus? Mit einer assoziierten Recurrence-Rate von 39 Prozent und einer Progressionsrate von 20 Prozent nach fünf Jahren kann ein T1-„High grade“-Tumor als gefährlich eingestuft werden. Die radikale Zystektomie ist eine kurative Behandlung mit 92 Prozent OS (overall survival) und 83 Prozent RFS (regression free survival) für T1-Erkrankungen nach fünf Jahren. Die Überlebensrate steigt zudem bei frühzeitiger Durchführung der Zystektomie (90 Prozent Fünf-Jahres-Überleben, sofern Eingriff innerhalb von drei Monaten nach Diagnose, gegenüber 50 Prozent bei verspäteter Durchführung). Als Entscheidungshilfe dienen generelle Faktoren, welche den Outcome für das T1-Stadium beeinflussen, darunter variable Aspekte, die den Patienten, den Tumor, den Operateur und den Pathologen einschließen. Einige der wichtigsten Aussagen sind hier zusammengefasst. Eine qualitativ hochwertige TURBT ist ausschlaggebend für eine optimale Risikostratifizierung der Patienten. Sofern kein Muskelgewebe im pathologischen Bericht präsent war oder nicht erwähnt wurde, verdoppelt sich die Zahl der Patienten, welche an ihrer Erkrankung versterben, im Vergleich zu denjenigen, die eine Analyse des Muskelgewebes vorweisen konnten. Re-TURBT in T1-Tumoren wurde regelmäßiger durchgeführt und sollte gemacht werden, sobald ein Blasenhalt angestrebt wird. Dies wird mit einer verbesserten Response-Rate bei BCG assoziiert, reduziert um 20 bis 40 Prozent Rezidive und Understaging, verringert die Progressionsrate und kann ebenso ein Outcome vorhersagen. Re-TURBT kann allerdings keine Sicherheit garantieren: 47 Prozent der Patienten aus bestimmten Gruppen wer-

den zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie noch immer zu niedrig eingestuft (Understaging). Genanalysen der Allele haben eine engere Beziehung zwischen T1 und T2-T4 Erkrankungen gezeigt, als zwischen T1 und Ta. Molekulare Marker wie Ki67, P27 und P53 können ebenfalls helfen, einen aggressiveren Krankheitsverlauf innerhalb der T1-Tumore vorherzusehen. Zu den EORTC-Anzeichen für Progression zählen Stadium, Fokalität, CIS, Erst- vs. Rezidivkrankung, Größe und Grad. Ein wichtiger Prognosefaktor bei der T1-Erkrankung ist das Vorhandensein von T1 bei Re-TUR, was mit einer >80-prozentiger Progression nach BCG-Therapie assoziiert wurde.

T1 Substaging. Die Progressionsrate steigt mit zunehmender Tumorpenetration. Die Progressionsraten sind 6, 33 und 55 Prozent bezogen auf die Sub-Gruppen T1a, T1b und T1c. Einige der Autoren sehen die Penetrationstiefe der T1-Erkrankung als den stärksten prädiktiven Faktor für Überleben und Progression. In Studien zum Einfluss der Eindringtiefe zeigte sich ein Unterschied zwischen mikroinvasiver und ausgedehnt invasiver Erkrankung. Cheng et al. belegten als erste einen Cut-Off von 1,5 mm (JCO 1999). Rezente Daten deuten darauf hin, dass ein Cut-Off von 1mm mit einem verstärkten Progressionsrisiko einhergeht. In gleicher Weise kann auch die lymphovaskuläre Invasion (LVI) prognostisch für das Outcome sein, einschließlich Recurrence (HR=2,19) und Progression des Tumorstadiums (HR=2,76; Fukumoto et al., BMC Urol 2016). Auch nach Zystektomie bei pT1 N0 Erkrankung ist die LVI wichtig, da RFS von LVI+ Patienten kürzer ist. Eine LVI- und T1-Sub-Gruppierung kann aufgrund zahlreicher pathologischer Probleme schwierig sein. Darunter fallen eine schlechte Orientierung infolge tangenzialer Schnittführung, Hitzeschäden, Entzündungsreaktionen, dichte Variationen, die Brunn-Epithelnester nachahmen können und Verwechslungen zwischen prominenter Muscularis mucosa und Muscularis propria. Histologische Varianten wie sarkomatöse, mikropapilläre und plasmazytoide Tumoren, welche schlechter auf die intravesikale Therapie ansprechen, sind ein weiterer wichtiger Faktor. Diese Varianten sollten besonders für eine frühe radikale Zystektomie berücksichtigt werden.

Fazit. Die radikale Zystektomie sollte für die selektierten Patienten zeitnah angeboten werden. Unbedingte Voraussetzung ist die Operationsfähigkeit bei endoskopisch nicht-resezierbarem Tumor. Patienten mit einer histologischen Variante sollten sich einer radikalen Zystektomie ebenso unterstellen, wie Patienten mit multiplen Risikofaktoren (einschließlich LVI, tiefer Invasion, CIS und großer Krankheitslast), bei denen die radikale Zystektomie frühzeitig durchgeführt werden sollte.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Dr. Nathalie Garstka, Dr. Julian Vesper
Universitätsklinik für Urologie, Wien