



Jahrestagung der American Urological Association

Aktuelle Erkenntnisse und vielversprechende Therapieansätze

Das AUA-Meeting 2016 in San Diego, Kalifornien, war wieder einmal ein absoluter Erfolg. Dieses alljährliche Expertentreffen ist der weltweit größte Kongress in der Urologie und unübertroffen in seiner Bedeutung, was den Zugang zu bahnbrechenden Erkenntnissen aus der Forschung betrifft. Es ist die beste Möglichkeit für ein Update zu den neuesten Guidelines und Errungenschaften der urologischen Medizin. Wir haben hier die Highlights zum Thema Blasenkarzinom für Sie zusammengefasst.

Zytoreduktive radikale Zystektomie

Die zytoreduktive radikale Zystektomie kann für ausgewählte Patienten mit metastasiertem Blasenkarzinom von Vorteil sein. Mithilfe der National Cancer Data Base 1998–2012 identifizierten Wissenschaftler 4.233 Patienten aus dem Brigham and Women's Hospital in Boston, die eine systemische Multi-Agent-Chemotherapie bekommen hatten. Von diesen hatten 2.953 eine konventionelle Therapie (endoskopische Resektion, Radiotherapie oder eine Kombinationstherapie) und 280 eine zytoreduktive radikale Zystektomie (RC) erhalten. Die Ergebnisse zeigten einen Überlebensvorteil bei zytoreduktiver RC: medianes „overall survival“ (OS) von 16 vs. 10 Monate. Eine multivariable Cox-Regressionsanalyse zeigte bei zytoreduktiver RC einen Überlebensvorteil von 41% im Vergleich zu anderen Verfahren. Für patienten- und institutionsbedingte Faktoren wie Komorbiditäten, klinisches T-Staging oder Therapiespezialisierungen der einzelnen Zentren wurden entsprechende Anpassungen vorgenommen.

In der Auswertung der „Premier Hospital“-Datenbank 2003–2013 fanden sich Komplikationen bei geringfügig mehr Patienten mit zytoreduktiver RC als bei Patienten mit konventioneller RC (59,5% vs. 58%) sowie ein geringfügiger Unterschied bei der Mortalität nach 90 Tagen (4,2% vs. 3,0%). In Hinblick auf bedeutende Komplikationen, Dauer des

Krankenhausaufenthaltes und Bluttransfusionen ergaben sich keine Unterschiede. Obwohl die Outcomes bei metastasiertem Blasenkarzinom allgemein schlecht sind, zeigte diese Studie einen generellen Überlebensvorteil bei Patienten, die sich der zytoreduktiven RC unterzogen hatten. Dieser Vorteil kann jedoch mit leicht erhöhter operativer Morbidität und Mortalität verbunden sein. Es empfiehlt sich somit, das Verfahren nur bei sorgfältig ausgewählten Patienten bzw. Patienten innerhalb einer klinischen Studie anzuwenden.

Blasenerhaltende Therapie bei MIBC

Die blasenerhaltende Therapie bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) ist im Vergleich zur RC mit einem kürzeren OS assoziiert. Mithilfe der National Cancer Data Base konnten Forscher am Fox Chase Cancer Center 54.518 Patienten identifizieren, die zwischen 2003 und 2011 mit einem Urothelkarzinom der Blase im analytischen Stadium II–III diagnostiziert worden waren. Von diesen hatten sich 27.843 Patienten einer RC unterzogen oder hatten eine Blasenerhaltungstherapie (BET) erhalten: 19.745 RC (70,9%) im Vergleich zu 8.098 BET (29,1%). Die Forscher unterteilen die BET-Patienten in drei Gruppen, basierend auf Kriterien zunehmender Therapieausdehnung: externe Strahlentherapie (EST, 58,1%), definitive Strah-

lentherapie (ST) mit 50–80 Gy (26,9%) und definitive ST plus Chemotherapie, verabreicht innerhalb von drei Monaten (15%). Die BET-Patienten waren in der Regel älter, hatten einen höheren Charlson-Komorbiditätsindex und wurden nicht an akademischen Zentren behandelt. In bereinigten Auswertungen war die RC verglichen mit der BET mit einem längeren OS assoziiert, aber die Nutzung der rigoroseren Definitionen bei BET verminderte den beobachteten Unterschied beim OS. EST, definitive ST und definitive ST plus Chemotherapie waren, verglichen mit RC, mit einem 2,2-fachen, 1,9-fachen und 1,56-fachen Risiko zu versterben assoziiert. Diese Ergebnisse und Verläufe können die Folge von geringerer Krebskontrolle, von gemessenen oder ungemessenen Störfaktoren mit Selektionsbias oder auch eine Kombination beider Faktoren sein. Hiermit bestätigt sich die Vorsicht, mit der man die BET sehen sollte.

Neoadjuvante Chemotherapie bei muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC)

Die Nutzung von neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) bei Blasenkrebs zeigte in früheren Studien positive Ergebnisse. Allerdings wurde bislang in keiner Studie untersucht, ob Blasenkrebspatienten, die mit nicht muskelinvasivem Blasenkrebs progredient waren, anders auf die Therapie reagierten als Patienten mit De-novo-

MIBC. In einem retrospektiven Review von 228 Patienten mit klinischem MIBC, die mit 3–4 Zyklen Cisplatin-haltiger NAC, gefolgt von RC, therapiert worden waren, zeigten jene Patienten, die vom nicht muskelinvasiven zum muskelinvasiven Blasenkarzinom progredierte, eine signifikant niedrigere Rate an pathologischer Response nach NAC. Zudem zeigten sie ein signifikant kürzeres OS, „recurrence free survival“ und „cancer specific survival“ im Vergleich zu Patienten mit De-novo-MIBC. Diese Ergebnisse waren allerdings nach Anpassung an das pathologische T-Stadium nicht länger signifikant. Insgesamt hatten jene Patienten, die von nicht muskelinvasivem zu muskelinvasivem Blasenkarzinom progredierte, ein höheres Rezidivrisiko. Somit sprechen Patienten, die sich aufgrund einer Progression von nicht muskelinvasivem zu muskelinvasivem Blasenkarzinom einer RC unterziehen, weniger gut auf die NAC an als Patienten mit De-novo-Blasenkarzinom.

Prophylaktische Antibiose nach RC

Harnwegsinfekte (HWI) nach RC mit Harnableitung sind die Ursache für die hohe Morbidität und häufige Wiederaufnahmen im Spital. Beide, HWI und Wiederaufnahmen aufgrund von Urosepsis, treten häufig innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation und in der Zeit nach der Stententfernung auf. Prophylaktische Antibiotikagabe innerhalb der ersten 30 Tage nach RC mit Harnableitung führt zu einer Abnahme der Zahl an Harnwegsinfektionen. In einer prospektiven Studie mit 84 Patienten nach durchgeführter RC mit Harnableitung entwickelten von jenen, die eine einmonatige Antibiotikaphylaxe bekamen, 11% einen Harnwegsinfekt, verglichen mit 31% bei den Patienten ohne Prophylaxe ($p < 0,01$). Es zeigte sich keine Verbindung zwischen den Ergebnissen der Harnkultur bei Entlassung und nachfolgender Ent-

wicklung eines HWI. Sieben Patienten der Gruppe ohne Antibiotikatherapie entwickelten eine Urosepsis mit Hospitalisierung, in der Antibiotikagruppe war es lediglich einer ($p = 0,02$). Die „number needed to treat“, um einem postoperativen HWI vorzubeugen, betrug 4 zu 7, bei Urosepsis 6 zu 7. Die Botschaft lautet also, dass eine einmonatige Antibiotikaphylaxe das Risiko für die Entwicklung eines HWI und Wiederaufnahme mit Urosepsis nach RC mit Harnableitung signifikant verringert.

Erweitertes ERAS-Protokoll verbessert Outcome

Mehrere der präsentierten Abstracts zeigten, dass eine multidisziplinäre Vorgehensweise zu einer besseren Genesung nach RC führt. Trotz der Fortschritte in der perioperativen Versorgung ist die Morbidität bei RC noch immer hoch. Es ist allgemein bekannt, dass „Enhanced recovery after surgery“-Protokolle (ERAS) die systemische Stressreaktion verringern, die Schmerzeinstellung optimieren und die Dauer der Krankenhausaufenthalte verkürzen. Bisherige Protokolle konzentrierten sich stark auf die postoperative ERAS-Komponente. Diese umfassten Alvimopan, Paracetamol, Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen, Epiduralanästhesie (in ausgewählten Fällen), Vermeiden von Nasensonden, frühen Kostenaufbau und Minimierung der Narkotika. Wissenschaftler konnten zeigen, dass eine Ergänzung dieses Protokolls durch die präoperative Gabe von Gabapentin, orale Hydrierung zwei Stunden vor Einschleusung und intraoperative zielgerichtete Flüssigkeitstherapie die Aufenthaltsdauer um einen Tag reduzieren konnten. Eine präoperative orale Hydrierung und intraoperativ zielgerichtete Flüssigkeitstherapie in Verbindung mit Standard-ERAS-Komponenten können zusätzliche Schlüssel zur Optimierung von RC Outcomes darstellen.

„Pre-habilitation“ verbessert Fitness und Lebensqualität

Dr. Jeffrey Montgomery, University of Michigan, präsentierte vorläufige Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie über „pre-habilitation“ (i.e. Rehabilitation vor einer Intervention) bei Patienten mit MIBC und RC. Patienten älter als 60 Jahre wurden aufgefordert zu trainieren. Sie wurden in einem 1:1-Setting von einem zertifizierten Personaltrainer betreut und trainierten für vier Wochen vor der Operation dreimal pro Woche. Fitness- und „Quality of life“- (QOL)-Messungen wurden als Ausgangswert und nach Beenden des Trainingszyklus erhoben. Die QOL wurde 30 und 90 Tage nach der Operation neu evaluiert. 22 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren und einem medianen Charlson-Komorbiditätsindex von 6 wurden eingeschlossen. Die Patienten konnten annähernd 75% aller Trainingseinheiten durchführen und es gab keine Zwischenfälle. Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 7,1 Tage. Die Rate an Wiederaufnahmen innerhalb von 90 Tagen betrug 36%, die Komplikationsrate 73%. Verglichen mit dem Ausgangswert verbesserten die Patienten ihren 15-Fuß (4,57 Meter)-Gehtest um 20 Sekunden, die 6-Minuten-Gehstrecke um 16,15 Meter und beim submaximalen Belastungstest das VO_2 um 1,7 ml/kg/min. Im Verhältnis zu den Ausgangswerten zeigten sich verbesserte Ergebnisse beim SF-36-Gesundheitsfragebogen zu physischem Allgemeinzustand, Vitalität, geistiger Gesundheit und körperlichem Summenwert. Die physischen und Vitalitäts-Summenwerte sanken direkt nach der Operation ab, erholten sich dann wieder und stiegen bis zum Tag 90 auf das ursprüngliche Niveau vor der Operation an. Der Allgemeinzustand und die geistige Gesundheit verbesserten sich über den ganzen Studienverlauf. Somit lässt sich folgern, dass die „pre-habilitation“ bei RC-

Patienten realisierbar, sicher und mit einer Verbesserung der Fitness- und Ausdauerwerte verbunden ist. Die Komplikations- und Wiederaufnahmeraten bleiben trotz „pre-habilitation“ leider immer noch hoch.

Methoden der Harnableitung nach RC im Vergleich

Die radikale Zystektomie verbessert zwar die Mortalität, ist aber mit signifikanter Morbidität verbunden, vor allem in Bezug auf die Blasen-, Darm- und Sexualfunktion. Nach RC werden Harnableitungen mit Ileumconduit (IC), Neoblase (NB) und „Indiana pouch“ (IP) angeboten. Die Literatur ist jedoch noch immer widersprüchlich im Bezug auf die optimale Methode der Harnableitung. Dr. Paul Gellhaus, Indianapolis, und Kollegen identifizierten 300 Patienten (Männer und Frauen) mit mehr als fünf Jahren Follow-up. Diesen sandten sie einen validierten, krankheitsspezifischen und gesundheitsbezogenen „Quality of life“-Fragebogen zu, den „Bladder Cancer Index“ (BCI). Die Auswertung der zurückgeschickten Fragebögen ergab: Das Wasserlassen bei Männern unter 65 Jahre war besser bei Patienten mit IC und IP als bei jenen mit NB ($p=0,0074$). IP-Patienten zeigten verglichen mit IC- und NB-Patienten schlechtere Ergebnisse bei der Sexualfunktion ($p=0,0387$). Bei Frauen über 65 Jahre waren die Werte für Darmbeschwerden und -funktion signifikant besser nach IC als nach IP ($p=0,0453$ und $p=0,0168$). Diese Ergebnisse repräsentieren eine einmalige Studie zum Langzeit-Follow-up von Patienten mit drei verschiedenen Ableitungstypen, einschließlich der größten Patientengruppe mit Ableitung mittels IP. Man kann daher schließen, dass die Methode der Harnableitung das gesundheitsbezogene „Quality of life“-Outcome nach RC signifikant beeinflusst. Wie erwartet, waren die „Quality of life“-Outcomes signifikant unterschiedlich bezogen auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Operation.

Systemische Therapie in der Behandlung von Urothelkarzinomen

Eine Metaanalyse zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie bei der Behandlung von Urothelkarzinomen des oberen

Harntrakts („upper tract urothelial carcinoma“, UTUC) zeigte, dass beide Ansätze das krankheitsfreie Überleben verlängern. Es gibt bislang jedoch noch keinen Konsens über die Nutzung von systemischer Therapie bei operativ behandelten Patienten mit invasivem UTUC. Von 7.629 Patienten, die zwischen 1998 und 2012 aufgrund eines UTUC behandelt wurden, erhielten 24,1% der operativ behandelten Patienten mit UTUC-Stadium II–IV eine systemische Therapie (neoadjuvant: 1,44%, adjuvant: 19,11%, unbekannte Behandlung: 3,51%). Die Zahl der Anwendung einer dieser systemischen Therapien nahm zwischen 1998 und 2012 signifikant zu (20,2% vs. 28,7%; $p<0,0001$). Patienten im fortgeschrittenen Alter bekamen seltener eine adjuvante Chemotherapie und Patienten im fortgeschrittenen High-grade-Stadium wurden häufiger behandelt. Zog man alle Patienten in Betracht, so gab es keinen signifikanten Unterschied beim OS. Bei präziserer Analyse der Patienten mit einer Erkrankung im Stadium III-IV zeigte eine systemische Therapie jedoch signifikante Verlängerung des OS, nach Anpassung bezogen auf Alterseffekte, Gradient und Charlson-Index ($p<0,002$). Trotz des immer häufigeren Einsatzes von systemischen Therapien erhalten noch immer weniger als ein Drittel aller operativ behandelten Patienten im UTUC-Stadium II–IV eine systemische perioperative Therapie.

Besseres Therapie-Outcome in großen Zentren

Mehrere Abstracts befassten sich mit der Volumen-Outcome-Beziehung und einer Zentralisierung der Behandlung von RC. Es ist allgemein bekannt, dass sich ein großes operatives Volumen positiv auf die Mortalität nach operativen Eingriffen inklusive RC auswirkt. Bislang ist aber noch nicht geklärt, welcher Faktor dabei der wichtigere ist: das Krankenhaus- oder das Operateur-Volumen. Eine retrospektive Studie zur Kurzzeitmortalität (<90 Tage) untersuchte diese Frage. Analysiert wurden die Daten von 19.436 Patienten nach RC, die zwischen 2010 und 2013 von 2.927 Operateuren in 927 Krankenhäusern behandelt worden waren. Es zeigte sich, dass die 30-Tages-Mortalität in Häusern mit einem Volumen von >30 Fällen pro Jahr signifikant niedriger war (1,9% vs. 3,4% für Krankenhäuser mit <5 Fällen/Jahr; $p<0,0001$). Gleichzeitig ließ sich bei Operateuren mit >30 Fällen pro Jahr eine signifikant reduzierte Mortalität feststellen (1,9%; $p=0,04$). Ähnliche Trends wurden nach 60 und nach 90 Tagen beobachtet. Die Analyse nach der Maximum-Likelihood-Methode belegte, dass Zentren mit hohem Volumen stärker mit einem besseren Mortalitäts-Outcome verknüpft waren als Operateure mit hohen Fallzahlen (Chi-Quadrat-Test = 15,2; $p<0,001$). Diese Studien sprechen für eine Regionalisierung. Die so entstehenden Zentren mit großem Operationsvolumen verbessern durch stabile Infrastruktur und durch prozessorientierte Leistung operativer Behandlungen das Outcome.

Anhand eines populationsbasierten Datensatzes fanden Wissenschaftler weiters, dass sich der Anteil an Patienten, die in Niedrig- (weniger als 5 RC pro Jahr) und Hoch-Volumen-Zentren (mehr als 30 RC pro Jahr) behandelt wurden, von 29% auf 17% sowie von 16% auf 33% veränderte. Dies führte mit der Zeit zu verbesserten Mortalitätsraten. Dennoch war selbst nach Risikoanpassung die Behandlung in einem „Low volume“-Krankenhaus mit einer höheren 30-Tages- und 90-Tages-Mortalität assoziiert, verglichen mit Behandlungen in „High volume“-Zentren.

Anhand eines populationsbasierten Datensatzes fanden Wissenschaftler weiters, dass sich der Anteil an Patienten, die in Niedrig- (weniger als 5 RC pro Jahr) und Hoch-Volumen-Zentren (mehr als 30 RC pro Jahr) behandelt wurden, von 29% auf 17% sowie von 16% auf 33% veränderte. Dies führte mit der Zeit zu verbesserten Mortalitätsraten. Dennoch war selbst nach Risikoanpassung die Behandlung in einem „Low volume“-Krankenhaus mit einer höheren 30-Tages- und 90-Tages-Mortalität assoziiert, verglichen mit Behandlungen in „High volume“-Zentren.

Erste Daten der IMvigor-210-Studie

Zuletzt gab es vielfältige Diskussionen über neue Checkpoint-Inhibitoren. Ein fortgeschrittenes Urothelkarzinom (UC) verläuft nach Versagen der platinhaltigen Chemotherapie durchwegs tödlich. Ein anhaltendes Ansprechen wird selten beobachtet und das Überleben liegt bei 9,2 (5,7–11,7) Monaten. Erschwerend kommt hinzu, dass die Grad-III- bis -V-Toxizitäten ebenfalls häufig sind. In San Diego wurden nun Daten des IMvigor 210 Trial vorgestellt. Diese Studie inkludierte Patienten mit metastasiertem UC, welche während oder nach First-Line-Chemotherapie einen Krankheitsprogress erlitten. Sie erhielten alle drei Wochen 1.200 mg Atezolizumab i.v., bis die Wirkung nachließ. Insgesamt wurden 310 Patienten ausgewertet. Die „objective response rate“ (ORR) für alle Teilnehmer lag bei 15% (95% CI: 11–19%). Auch wenn in allen

PD-L1-Subgruppen ein Ansprechen beobachtet wurde, war eine höhere ORR mit einem höheren PD-L1-IHC-Status verbunden. Eine komplette Response wurde bei 5% der Teilnehmer beobachtet und bei bis zu 11% bei Patienten mit höherem PD-L1-IHC-Status. Die Ergebnisse waren eindeutig und die mediane Response-Dauer (mDOR, Range 2–13,7 Monate) wurde bei Follow-up (Range 0,2–15,2 Monate) in keiner PD-L1-Subgruppe erreicht. Ein nachhaltiges Ansprechen wurde bei 38/45 (84%) der Patienten gesehen. Die Rate der Krankheitskontrolle (definiert durch CR + Teilantwort + Krankheitsstabilität) betrug 35% bei Patienten mit höherem PD-L1-IHC-Anteil. 30% der Patienten mit gesteigerter PD-L1-Expression waren nach 6 Monaten noch progressionsfrei und 4% waren nach 12 Monaten noch am Leben. Damit lässt sich das 12-Monats-OS der Patienten mit einer Second-Line-Therapie vergleichen. Das Sicherheitsprofil war akzeptabel: Es wurden 11% schwere Nebenwirkungen berichtet, es kam im Zusammenhang mit der Therapie zu keinem

Todesfall. Das Profil der Nebenwirkungen innerhalb der IHC-Gruppen war ähnlich. Am häufigsten sprachen Patienten, die ausschließlich Lymphknotenmetastasen hatten, auf die Therapie an. Die Response war beständig, aber der Benefit sollte nicht nur anhand der Response gemessen werden. Viele Patienten erreichten auch eine Stabilisierung der Erkrankung. Checkpoint-Inhibitoren haben das Potenzial, den Verlauf des Urothelkarzinoms zu verändern, sowohl bei lokal begrenzter als auch bei metastasierter Erkrankung. Zusätzlich ist die Toxizität der Antikörper gering, sie können auch an Patienten mit signifikant eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden. Weitere Studien zu Response-Vorhersage, Dauer der Response und Resistenzen sind notwendig. Studien zur Frage, welche Wirkstoffe mit weiteren antineoplastischen Mitteln kombiniert werden können, sind von höchster Priorität.

Wir hoffen, Ihnen damit eine gute und interessante Übersicht gegeben zu haben. ■

Autoren:
o. Univ. Prof. Dr. **Shahrokh F. Shariat**
E-Mail: shahrokh.shariat@meduniwien.ac.at

Dr. **Julian Vesper**
E-Mail: julian.veser@meduniwien.ac.at

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Urologie
■06

Literatur

bei den Verfassern