

- ▶ **Adjuvant:** Mit den bisherigen Ergebnissen der POUT-Studie sollte die adjuvante cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie als Standard für Patienten mit pT2 oder höherem Stadium eines Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt gesehen werden.
- ▶ **Neoadjuvant:** Bei Patienten mit cT2-T4/N0-Urothelkarzinom der Harnblase ist die neoadjuvante Chemotherapie vor der radikalen Zystektomie der Standard.
- ▶ **Adjuvant oder neoadjuvant?** Mit den Ergebnissen der POUT-Studie stellt sich die Frage, ob man Patienten mit muskelinvasivem und hochgradigem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes vor der radikalen Nephroureterektomie noch eine neoadjuvante Chemotherapie verabreichen soll.



Adjuvant oder jetzt doch neoadjuvant?

Perioperative Chemotherapie beim invasiven Urothelkarzinom des oberen Harntraktes

Die umfassende onkologische Versorgung von Patienten mit Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes ist mit besonderen Herausforderungen verbunden. Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntraktes sind oft älter und haben zahlreiche Komorbiditäten, einschließlich chronischer Nierenerkrankungen, die die Möglichkeit zur perioperativen Chemotherapie einschränken können. Darüber hinaus ist es sehr schwierig, den oberen Harntrakt mit bildgebenden Verfahren und alleiniger Biopsie des Tumors ausreichend zu evaluieren und ein genaues Tumorstadium zu ermitteln. Die geringe Inzidenz des Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt erschwert zudem die Durchführung von randomisierten klinischen Studien. So war bis vor kurzem die perioperative Chemotherapie im Rahmen der chirurgischen Behandlung des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes weitestgehend basiert auf der Grundlage von Expertenmeinungen und retrospektiven Analysen.^{1, 2}

POUT-Studie: adjuvante Chemotherapie (pT2/N0-3)

Daher wurde in Großbritannien eine multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt, in der die

adjuvante Chemotherapie mit der alleinigen Nachsorge des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes (POUT) verglichen wurde. Patienten mit pT2/N0-3-Urothelkarzinom im oberen Harntrakt wurden zu entweder 4 Zyklen Gemcitabin/Cisplatin, Substitution durch Carboplatin bei reduzierter Nierenfunktion (GFR 30–49 ml/min) oder alleiniger Nachsorge nach radikaler Nephroureterektomie randomisiert. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS), der sekundäre Endpunkt das Gesamtüberleben (OS) sowie das metastasenfremde Überleben (MFS). Wie kürzlich im Rahmen des diesjährigen ASCO-GU (San Francisco, CA) berichtet, war das 2-Jahres-DFS mit 70 % für Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, gegenüber 51 % für Patienten, welche allein eine reguläre Nachsorge erhielten, signifikant höher, wohingegen die Daten zum OS noch nicht ausgereift waren.³ Wichtig zu erwähnen ist, dass der Effekt einer adjuvanten Gabe von Gemcitabin/Carboplatin einen geringeren Effekt aufwies als die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin. Auf der Grundlage der bisherigen Ergebnisse der POUT-Studie (und der zu erwartenden vollständigen Veröffentlichung) sollte die adjuvante cisplatinbasierte

Kombinationschemotherapie als Standard der Versorgung von Patienten mit pT2 oder höherem Stadium eines Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt gesehen werden.

SWOG-8710-Studie: neoadjuvante Chemotherapie (cT2-T4/N0)

Diese überzeugenden Ergebnisse müssen jedoch im Kontext der zu erwartenden reduzierten Nierenfunktion nach radikaler Nephroureterektomie gesehen werden, welche die Möglichkeit zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie deutlich einschränken kann. Dies legt nahe, dass bei ausreichender Nierenfunktion durch die präoperative Gabe einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie vor der Durchführung der radikalen Nephroureterektomie eine größere Gruppe an Patienten von der systemischen Therapie profitieren könnte. Bei Patienten mit cT2-T4/N0-Urothelkarzinom der Harnblase ist die neoadjuvante Chemotherapie vor der radikalen Zystektomie der Standard. SWOG-8710 zeigte eine verbesserte krankheitsspezifische und Gesamtüberlebenszeit bei Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten. Zudem zeigte sich dabei eine höhere Rate



Univ.-Prof. Dr.
Shahrokh F. Shariat



Dr. Kilian M. Gust

Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien

an tumorfreien Zystektomiepräparaten (ypT0) im Vergleich zur alleinigen transurethralen Resektion gefolgt von radikaler Zystektomie, was in einem verbesserten Gesamtüberleben dieser Patienten resultiert.⁴

Adjuvant oder neoadjuvant?

Gibt es denn – angesichts der Ergebnisse der POUT-Studie, welche die Implementierung einer adjuvanten Chemotherapie als Standard im Rahmen der Behandlung des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes propagiert, kombiniert mit den Schwierigkeiten bei der Festlegung des präoperativen Tumorstadiums und einer korrekten Risikostratifizierung bei dieser Erkrankung – immer noch einen Grund, Patienten mit muskelinvasivem und hochgradigen Urothelkarzinom des oberen Harntraktes vor der radikalen Nephroureterektomie eine neoadjuvante Chemotherapie zu geben?

Neoadjuvant: Retrospektive Studien, in denen Kohorten von Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer radikalen Nephroureterektomie erhielten, mit einer alleinigen radikalen Nephroureterektomie verglichen wurden, zeigten ein verbessertes OS und DFS für jene, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten.^{1, 2} Um die Verabreichung der neoadjuvanten Chemotherapie wei-

ter zu unterstützen, wurde die einarmige Phase-II-Studie ECOG-ACRIN 8141 durchgeführt, die eine neoadjuvante Kombinationschemotherapie mit anschließender radikaler Nephroureterektomie bei hochgradigen Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes untersuchte. Die Patienten erhielten entsprechend der Nierenfunktion entweder eine Kombinationschemotherapie mit MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin) oder Gemcitabin/Carboplatin. Die pathologische Gesamtansprechrquote als primärer Endpunkt der Studie betrug zum Zeitpunkt der radikalen Nephroureterektomie 14 %, und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.⁵ Trotz dieser vielversprechenden, wenn auch begrenzten Daten zur Unterstützung der neoadjuvanten Chemotherapie, müssen die Vorteile einer potenziell erweiterten Verabreichung einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie gegen die Risiken einer etwaigen Überbehandlung aufgrund der eingeschränkten präoperativen Stadieneinteilung abgewogen werden.

Adjuvant: Die adjuvante Chemotherapie bei hochgradigen pT2-T4-Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes nach radikaler Nephroureterektomie ist heute ein Standard in der Versorgung, und ein klarer Nutzen wurde für diejenigen gesehen, die eine cisplatinbasierte

Chemotherapie erhalten. Ob die durchwegs ältere und komorbide Patientengruppe mit Urothelkarzinom des oberen Harntraktes die Einführung einer breiten Anwendung der adjuvanten Chemotherapie in die klinische Praxis ermöglicht, bleibt abzuwarten.

Aufgrund der Herausforderungen bei der Patientenakkumulation ist es unwahrscheinlich, dass eine klinische Phase-III-Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie bei Erkrankungen des oberen Harntraktes durchgeführt wird, auch wenn die Ergebnisse aus immuno-onkologischen neoadjuvanten Studien noch nicht abzusehen sind. Trotz der eingeschränkten Datenlage bleibt das Angebot einer neoadjuvanten Chemotherapie vor radikaler Nephroureterektomie eine tragfähige Strategie zur Erweiterung der Patientenpopulation, die möglicherweise von einer perioperativen cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie profitieren könnte. ■

¹ Kubota Y, Hatakeyama S, Tanaka T et al., Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multicenter study. *Oncotarget* 2017; 8:101500

² Porten S, Siefker-Radtke AO, Xiao L et al., Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer* 2014; 120:1794

³ Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ et al., Results of POUT: a phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *J Clin Oncol, suppl*, 2018; 36:407

⁴ Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al., Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:859

⁵ Hoffman-Censits J, Puligandla M, Trabulsi E et al., Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extirpative surgery for patients with high grade upper tract urothelial carcinoma (HG UTUC): results from ECOG-ACRIN 8141. *J Urol, suppl*, 2018; 199:e1166, abstract LBA26