

Leserbrief

Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Leserbrief zu: Julita L, Jichlinski P, Lucca I. Das Urothelkarzinom der Harnblase und der oberen Harnwege. *Schweiz Med Forum*. 2017;17(35):744–9.

Mit Interesse haben wir den Übersichtsartikel von Julita et al. im *Swiss Medical Forum* gelesen. Während die Inzidenz, Karzinogenese und urologischen Behandlungsmöglichkeiten schön zusammengefasst sind, würden wir aus unserer Sicht den Abschnitt über die Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms gerne ergänzen und präzisieren, da sonst beim Leser ein falscher Eindruck entstehen könnte.

Urologische und onkologische, europäische und amerikanische Guidelines empfehlen klar als Standard beim muskelinvasiven Urothelkarzinom die Evaluation einer neoadjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie [1–3]. Richtig ist, dass für die neoadjuvante Chemotherapie ein *absoluter*, nicht relativer, Überlebensvorteil von 5–8% nach 5 Jahren nachgewiesen ist, und zwar in einer Metaanalyse mit mehr als 3000 eingeschlossenen Patienten aus teilweise grossen Phase 3 Studien [4–8].

Wichtig zu beachten ist hier, dass erstens nur Patienten, welche fit sind für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie (unter anderem Performance Status 0–2, Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min), eine neoadjuvante Behandlung angeboten wird [1–3, 9]. Zweitens müssen Patienten über das Konzept einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von der Zystektomie und dem daraus resultierenden Überlebensvorteil von 5–8% gut aufgeklärt sein. Während einige Patienten klar eine maximale Therapie wünschen, verzichten andere auch darauf nach einem ausführlichen Gespräch. Drittens: Eine primäre Resistenz und Progression unter der neoadjuvanten Chemotherapie ist selten. Die neoadjuvante Chemotherapie dauert 8–12 Wochen und die Operation erfolgt 2–3 Wochen nach der letzten Chemotherapiegabe. Viertens: die neoadjuvante Chemotherapie ist in grossen Studien nicht mit einer relevanten Zunahme an postoperativen Komplikationen assoziiert und beeinträchtigt nicht die Rate an Zystektomien gegenüber einer primären Operation [4, 7].

Die Datenlage für die adjuvante Chemotherapie wie von den Autoren als Standard beschrieben («üblicherweise wird eine adjuvante Chemotherapie ergänzend zur chirurgischen Behand-

lung eingesetzt») ist wissenschaftlich deutlich schlechter abgestützt. Ein relevanter Anteil der Patienten (ca. 30%) kann einer adjuvanten Chemotherapie nicht zugeführt werden aufgrund postoperativer Komplikationen [10]. Auch die adjuvante Chemotherapie ist Cisplatin-basiert und dieselben Kriterien zur Einschätzung der «cisplatin-fitness», wie oben für die neoadjuvante Chemotherapie beschrieben, sollten hier angewendet werden. Die von den Autoren beschriebene Risikoreduktion von 22% ist eine relative Reduktion (Hazard Ratio 0,78, 95% CI, 0,61–0,99; $p = 0,044$) und basiert auf einer Metaanalyse von 9 Studien mit einem Total von 945 Patienten. Der positive Effekt der adjuvanten Therapie war vor allem in der Gruppe der Patienten mit Lymphknotenbefall ausgeprägt. Die meisten dieser Studien waren aber klein, haben nicht fertig rekrutiert oder waren «underpowered», weswegen man die Daten mit Vorsicht interpretieren muss. Die Autoren dieser Publikation schlussfolgern entsprechend, dass erstens aufgrund der Level-I-Evidenz die neoadjuvante Chemotherapie für Patienten, welche dafür qualifizieren, empfohlen werden sollte und dass zweitens bei Patienten, welche keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, die adjuvante Chemotherapie in Betracht gezogen werden kann, vor allem wenn der postoperative Verlauf dies zulässt und Risikofaktoren (z.B. Lymphknotenbefall) vorliegen [11].

Die Behandlung von Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom bedarf einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit von Urologie, Onkologie und Radio-Onkologie und Patienten sollten offen über die Therapie-Möglichkeiten informiert werden in Anlehnung an internationale Guidelines. Dies ist umso wichtiger, als die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) eine klinische Studie für Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom in der Schweiz eröffnen wird, in der die Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie mit einer Immuntherapie ergänzt wird.

PD Dr. med. Aurelius Omlin^a,

Prof. Dr. med. Silke Gillissen^a,

PD Dr. med. Daniel S. Engeler^b,

Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid^b

Kantonsspital St.Gallen,

^a Klinik für Onkologie und Hämatologie,

^b Klinik für Urologie

Literatur

- Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii40–8.
- Alfred Witjes J, Le Bret T, Comperat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2017;71:462–75.
- Guidelines. NCPGION. Bladder Cancer. 2017.
- 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;349:859–66.
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis C. 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;48:202–5; discussion 205–6.
- International Collaboration of T, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working P, European Organisation for R, 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;29:2171–7.
- Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004;45:297–303.
- Yin M, Joshi M, Meijer RP et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*. 2016;21:708–15.
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29:2432–8.
- Donat SM, Shabsigh A, Savage C 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;55:177–85.
- Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*. 2014;66:42–54.

Replik

Die Autoren freuen sich über das Interesse an ihrem Artikel und danken für die ergänzenden Informationen.

Dr. med. Ilaria Lucca,
CHUV, Lausanne