

Neue Therapieansätze beim Blasenkarzinom

E. Hellmis

Trotz wichtiger Fortschritte durch neue Therapieansätze besteht beim Blasenkarzinom im Vergleich zu anderen Krebsarten nach wie vor über alle Stadien hinweg ein hoher Bedarf an innovativen Therapien. Forschungsschwerpunkte sind derzeit die Integration von Checkpoint-Inhibitoren (CPI) und neue Therapieansätze mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten und zielgerichteten Therapien entsprechend vorliegender tumorspezifischer Mutationen sowie die Kombination dieser Substanzklassen.

Das Harnblasenkarzinom steht unter allen Krebsarten weltweit an 10. Stelle, wobei es sich meist um ein Urothelkarzinom (UC) handelt [1, 2]. In Deutschland werden jährlich etwa 23.000 Fälle neu diagnostiziert. Männer sind insgesamt häufiger betroffen, jedoch bei rückläufigen Erkrankungs- und Sterberaten, während diese bei Frauen konstant bleiben. Vermutlich ist diese Entwicklung auf den steigenden Nikotinkonsum bei Frauen zurückzuführen. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen im lokal begrenzten Stadium zwischen 57 % und 82 % und im Stadium III bei etwa 43 %. Bei Fernmetastasierung lebt nach 5 Jahren noch jede bzw. jeder fünfte Betroffene [2].

Ermutigende Entwicklungen

Beim UC wird aktuell eine ganze Reihe an risikoadaptierten (► Tab. 1) neuen Therapieansätzen in klinischen Studien geprüft. Diese erfreuliche Entwicklung macht Hoffnung, dass die therapeutischen Lücken absehbar gefüllt werden können. Folgende Schwerpunkte werden adressiert:

- Verbesserung der lokalen Therapie und Organerhalt
- optimierte Chemotherapie-Regime
- CPI-Therapien in Kombination mit anderen Therapiestrategien und in früheren Therapielinien
- zielgerichtete Therapien
- Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)

Ziel dieses Beitrags ist es, die wichtigsten Ansätze näher vorzustellen.

Nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom (NMIBC)

Etwa zwei Drittel aller Harnblasenkarzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose nicht-muskelinvasiv (Tis, Ta, T1) [3]. Ziel der transurethralen Blasenresektion (*Transurethral Resection of Bladder Tumors*; TURBT) ist die komplette Entfernung des Tumors und damit die Heilung [3]. Um bei highgrade und In-situ-Tumoren das erhöhte Progressions- und Rezidivrisiko zu reduzieren, folgt eine intravesikale Immuntherapie mit BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). Die Wirksamkeit dieses seit 40 Jahren

einigen Standards ist jedoch begrenzt und für die Patienten aufgrund der Prozedur an sich und der Toxizitäten mit erheblichen Belastungen verbunden [4]. Hinzu kommt, dass 30 % der Patienten selbst bei initial gutem Ansprechen auf BCG innerhalb eines Jahres ein Rezidiv erleiden und 40 % ein hohes Risiko für einen Progress zu einem muskelinvasiven UC haben [5–7].

Der jüngst in der **NIMBUS-Studie** geprüfte Ansatz, die Anzahl der BCG-Instillationen zu reduzieren, war nicht erfolgreich [8]. Hinzu kommt die eingeschränkte Verfügbarkeit von BCG [9]. Bei BCG-Versagen oder Progression zum muskelinvasiven

Risikogruppe	Kriterien	Anteil Patienten
niedrig	• primärer, solitärer Ta/T1 LG/G1 Tumor, < 3 cm, kein CIS ≤ 70 Jahre • primärer Ta LG/G1-Tumor, kein CIS, mit höchstens einem zusätzlichen klinischen Risikofaktor (RF)*	50 %
intermediär	• alle ohne CIS, die nicht den anderen drei Gruppen zugehören	35 %
hoch	• alle T1 HG/G3 Tumoren, kein CIS, mit Ausnahme derer mit sehr hohem Risiko • alle CIS, mit Ausnahme derer mit sehr hohem Risiko <i>Stadium, Grad, mit zusätzlichen RF*:</i> • Ta LG/G2 oder T1 G1 Tumor mit CIS und allen 3 RF • Ta HG/G3 oder T1 LG Tumor, kein CIS und mindestens 2 RF • T1 G2 ohne CIS und mindestens 1 RF	15 %
sehr hoch	<i>Stadium, Grad, mit zusätzlichen RF*:</i> • Ta HG/G3 und CIS mit allen 3 RF • T1 G2 Tumor und CIS mit mind. 2 RF • T1 HG/G3 Tumor und CIS mit mind. 1 RF • T1 HG/G3 Tumor, kein CIS und alle 3 RF	

*zusätzliche Risikofaktoren: Alter > 70; multiple papilläre Tumoren; Tumordurchmesser ≥ 3 cm.
LG: low grade; HG: high grade; RF: Risikofaktor

Tab. 1: Risikostratifizierung beim Blasenkarzinom gemäß EAU-Guideline [17].