

»Primärer« und »sekundärer« MIBC

Genomische Unterschiede als Basis für ungleiche Ergebnisse einer Cisplatin-basierter neoadjuvanter Chemotherapie

Patienten mit sekundärem MIBC haben gegenüber Patienten mit primärem MIBC bei neoadjuvanter Chemotherapie ungünstigere klinische Ergebnisse. *ERCC2*-Mutationen, durch die eine erhöhte Cisplatin-Sensitivität zu erwarten ist, kamen in primärem MIBC erheblich reichlicher als in sekundärem MIBC vor.

Empfohlener Behandlungsstandard bei primärem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) ist die radikale Zystektomie (RZ) mit beidseitiger pelviner Lymphadenektomie. Bei Patienten, die für Cisplatin in Frage kommen, sollte dem eine neoadjuvante Chemotherapie (NAC) vorausgehen. Allerdings ist nicht bekannt, ob das auch eine adäquate Behandlungsstrategie für Patienten sein kann, die nach Behandlung eines zuvor nicht-muskelinvasiven Tumors mit dem Upstaging zum muskelinvasiven Tumor konfrontiert sind (sekundärer MIBC). Aktuell sollte erforscht werden, ob zwischen primärem und sekundärem MIBC, das mit NAC und radikaler Zystektomie behandelt worden ist, klinische und genomische Unterschiede bestehen.

Von allen Patienten mit Blasenkrebs, die sich zwischen Mai 2001 und Juli 2015 am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) der radikalen Zystektomie unterzogen hatten, waren 288 mit klinischem T2-4aN0M0-MIBC urothelialer Histologie (245 primäre und 43 sekundäre MIBC), die drei bis vier Zyklen einer Cisplatin-basierten NAC erhalten hatten und allen Einschlusskriterien der Analyse entsprachen. Die demographischen Merkmale dieser Kohorte entsprechen denen anderer NAC-behandelter MIBC-Kohorten.

Ein niedriges klinisches Tumorstadium vor der Behandlung war mit verbessertem NAC-Ansprechen assoziiert. Während des medianen Follow-up von vier Jahren starben 103 Patienten aus jedweder Ursache – 83 davon blasenkrebsbezogen.

Bei den Patienten mit sekundärem MIBC waren die Raten an pathologischem Ansprechen nach NAC sowohl in univariater (26% vs. 45%; $p=0,02$) als auch in multivariater Analyse (Odds Ratio: 0,4; $p=0,02$) geringer als die bei denen mit primärem MIBC. Des Weiteren war sekundärer MIBC in univariater Analyse mit signifikant ungünstiger rezidivfreier Überlebensdauer (RFS; $p<0,001$), krebsspezifischem Überleben (CSS; $p=0,004$) und Gesamtüberlebensdauer (OS; $p=0,006$) assoziiert (Abb.). In multivariater Analyse mit Adjustierungen für Alter, Geschlecht, T-Stadium und adjuvante Chemotherapie blieb die Assoziation für RFS ($p=0,007$) und OS ($p=0,048$) signifikant – für CSS trendmäßig signifikant ($p=0,054$).

Um zu überprüfen, ob genomische Unterschiede der Tumore die

abweichenden klinischen Ergebnisse und die differierende Chemosensitivität bei Patienten mit primärem und sekundärem MIBC erklären können, wurde eine separate retrospektive Kohorte Blasenkrebs-Patienten (330 primäre und 55 sekundäre MIBC) analysiert, in deren Tumoren mittels Next-Generation-Sequencing hinsichtlich Unterschiede der Alterationshäufigkeit in vier zuvor mit NAC-Ansprechen in Verbindung gebrachten Genen (*ERCC2*, *ATM*, *FANCC* und *RB1*) gefahndet worden war. Die Befunde wurden bei einer unabhängigen Validierungskohorte mit 94 MIBC-Patienten bestätigt, bei denen am MSKCC eine prospektive zielgerichtete Sequenzierung des Exoms vorgenommen wurde.

Die genomische Analysen Chemotherapie-näiver Gewebeproben lässt erkennen, dass eher primäre MIBC als sekundäre MIBC deletäre somatische *ERCC2*-Missense-Mutationen aufweisen, von denen auf eine Sensitivierung gegenüber Cisplatin-basierter Chemotherapie geschlossen werden kann. Das Überwiegen der *ERCC2*-Mutationen in primärem MIBC traf sowohl auf die Entdeckungskohorte als auch auf die Validierungskohorte zu (10,9% vs. 1,8%; $p=0,04$) bzw. (15,7% vs. 0%; $p=0,03$). Red. ◀

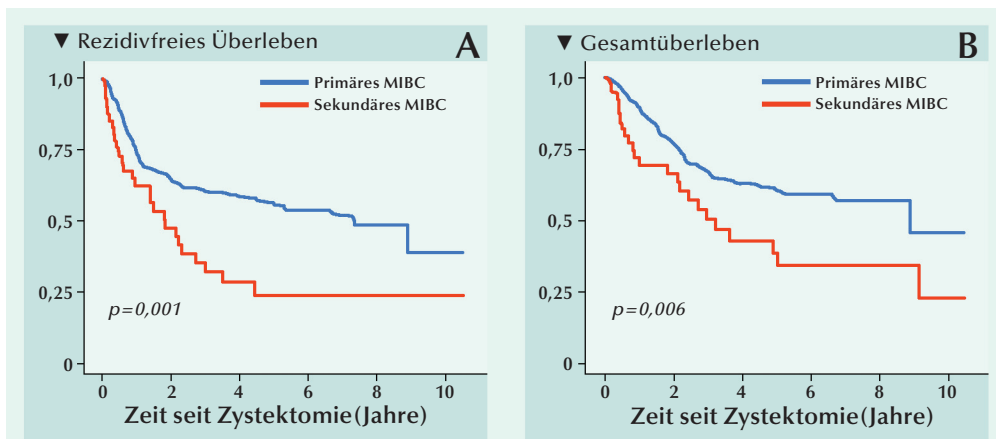


Abb.: Rezidivfreies Überleben (A) und Gesamtüberleben (B) bei Patienten mit primärem und sekundärem MIBC, die nach neoadjuvanter Chemotherapie radikal zystektomiert wurden. MIBC = muskelinvasives Blasenkarzinom.

Pietzak EJ, Zabor EC, Bagrodia A, et al. 2019. Genomic differences between "primary" and "secondary" muscle-invasive bladder cancer as a basis for disparate outcomes to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy. Eur Urol 75:231-239.