



# Organerhaltende Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms: 10-Jahres-Daten der britischen BC2001-Studie

Felix Grabenbauer<sup>1</sup> · Michael Flentje<sup>1</sup>

Angenommen: 24. Januar 2023 / Online publiziert: 23. Februar 2023  
© Der/die Autor(en) 2023

**Hintergrund** BC2001, die größte randomisierte Studie zur organerhaltenden Behandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (MIBC), zeigte eine Verbesserung in der lokoregionären Tumorkontrolle durch Hinzunahme von 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin C (MMC) zur Bestrahlung. Die 5-Jahres-Daten wurden bereits 2012 im *N Engl J Med* publiziert [1]. Die aktuelle Publikation betrifft Langzeitdaten mit 10-Jahres-Follow-up [2].

**Material und Methoden** Angelegt wurde die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie im multifaktoriellen 2 × 2-Aufbau, d. h., das Patientenkollektiv wurde zu zwei Fragestellungen jeweils zweiarbig randomisiert. Einerseits erfolgte die Randomisierung in die zwei Arme Radiochemotherapie vs. alleinige Bestrahlung. Die zweite Randomisierung erfolgte anhand der Bestrahlungsvolumina in Standardbestrahlung des gesamten Blasen volumens vs. hoch dosierte Teilvolumenbestrahlung der Blase; restliche, tumorferne (> 1,5 cm) Blasenabschnitte wurden dabei mit 80 % der Referenzdosis bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte entweder moderat-hypofraktioniert mit 55 Gy in 20 Fraktionen (ED 2,75 Gy) oder konventionell-fraktioniert mit 64 Gy in 32 Fraktionen (ED 2 Gy). Die simultane Chemotherapie bestand aus 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup> KOF d1-5, 16–20, i. v., kontinuierliche Infusion) und Mitomycin C (12 mg/m<sup>2</sup> KOF d1, Bolus i. v.). Endpunkte waren die lokoregionäre Kontrolle (primärer Endpunkt), invasive lokoregionäre Kontrolle (primärer Endpunkt für Randomisierung Radiotherapie), Rate an Salvage-Zystektomien, progressionsfreies Überle-

ben (PFS), krankheitsfreies Überleben (DFS), metastasenfreies Überleben (MFS), blasenkrebspezifisches Überleben (BCSS), Gesamtüberleben und Toxizität. Das mediane Follow-up betrug 9,9 Jahre.

**Ergebnisse** Die Radiochemotherapie verbesserte gegenüber der alleinigen Bestrahlung sowohl die lokoregionäre Kontrolle (HR 0,61,  $p=0,004$ ) und die invasive lokoregionäre Kontrolle (HR 0,55,  $p=0,006$ ) als auch das PFS (63 % vs. 49 %,  $p=0,004$ ). Ein Trend war erkennbar für das DFS (HR 0,78,  $p=0,069$ ) und das MFS (HR 0,78,  $p=0,089$ ), jedoch nicht für das Gesamtüberleben (HR 0,88,  $p=0,3$ ). Die 5-Jahres-Zystektomie rate betrug 14 % bei Radiochemotherapie gegenüber 22 % bei Strahlentherapie allein (HR 0,54,  $p=0,034$ ). Zwischen Standard- und hoch dosierter Teilvolumenbestrahlung ergaben sich keine Unterschiede.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die BC2001-Studie zeigt einen Vorteil der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie, der sich auch im Langzeitverlauf bestätigt.

## Kommentar

Die Zystektomie galt und gilt immer noch als Standardtherapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms [3]. Allerdings betrug die Rate einer kompletten Kontinenz selbst bei orthotoper Neoblase an spezialisierten Zentren nur zwischen 70 und 93 % und bei männlichen Patienten konnte die erektile Funktion nur in 33–100 % erhalten werden [4, 5]. Die 5-Jahres-Überlebenszeiten nach Zystektomie liegen zwischen 40 und 60 %.

Die organerhaltende trimodale Behandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (TUR plus RT plus simultane Chemotherapie) steht den Resultaten der radikalen Zystektomie in Bezug auf das Überleben keineswegs nach [6, 7]. Es gibt zwar weiterhin keine randomisierten Studien mit direktem Vergleich der Verfahren, aber eine kürzliche

**Originalpublikation** Hall E, Hussain SA, Porta Net al (2022) Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial. *Eur Urol* 82:273–279.

✉ Felix Grabenbauer  
grabenbaue\_f@ukw.de

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Uniklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Metaanalyse von Arcangeli et al. zeigte eine signifikante Überlegenheit im 5-Jahres-Überleben mit 57 % ( $n=3131$ ) vs. 52 % ( $n=10.265$ ,  $p=0,04$ ) zugunsten der blasenerhaltenden Radiochemotherapie; dieser Überlebensvorteil blieb auch bestehen, wenn die Zystektomie mit einer neoadjuvanten Chemotherapie kombiniert wurde [8].

Die BC2001-Studie ist für interdisziplinäre Diskussionen wichtig, weil sie die beste Evidenz für die organerhaltende Radiochemotherapie liefert. Weltweit sticht diese britische Studie durch valide Langzeitdaten hervor. Für Radioonkologen sind folgende Aspekte besonders relevant:

- Die simultane Radiochemotherapie kann guten Gewissens in jeder Tumorkonferenz bzw. bei Beratung jedes individuellen Patienten als Therapie der ersten Wahl beim muskelinvasiven Blasenkarzinom empfohlen werden. Es gibt keinen Überlebensnachteil gegenüber der Zystektomie, und 80 % der Patienten können ihre Blase langfristig behalten.
- In den USA und in Deutschland wird zur Strahlensensibilisierung meistens Cisplatin verwendet; neben den prospektiven, nichtrandomisierten Studien (z. B. aus Erlangen) beruht dies vor allem auf einer kleinen kanadischen Studie [9]. Die BC2001-Studie zeigt mit höchster Evidenz, dass mit 5-FU/MMC eine vermutlich äquieffektive Chemotherapie zur Verfügung steht (mit sogar relativ niedrig dosiertem 5-FU). Das heißt nicht, dass man auf bewährtes Cisplatin verzichten muss, aber die Option 5-FU/MMC verbreitert sicher das Indikationsspektrum für die Radiochemotherapie in dem älter werdenden Patientenkollektiv, und wir sollten öfter an diese Option denken.
- Nichtradioonkologen sehen in der Radiochemotherapie, wenn überhaupt, die einzige Alternative zur Zystektomie und empfehlen gelegentlich eine Operation, wenn eine Radiochemotherapie nicht möglich ist. Die BC2001-Studie zeigt ganz klar, dass auch die alleinige Radiotherapie eine ziemlich gute Option ist.
- Die hier durch 2×2-Design geprüfte zweite Fragestellung zur Dosisescalation ergab keine Vorteile. Die bisher üblichen Konzepte (ganze Blase, ca. 60 Gy in konventioneller Fraktionierung) bleiben also Standard.
- Nicht vergessen sollte man auch die Möglichkeit der moderaten Hypofraktionierung. In einer zwischenzeitlichen Metaanalyse mit 782 Patienten in der BC2001- und BCON-Studie (Carbogen und Nicotinamid als Sensitizer) war das hypofraktionierte Schema mit 55 Gy in 20 Fraktionen der Standardfraktionierung bezüglich der invasiven lokoregionären Tumorkontrolle sogar überlegen und in puncto (Spät-)Toxizität nicht schlechter [10].
- Ob zukünftig eine Immuntherapie in Kombination mit Strahlentherapie eine Rolle spielen wird, ist noch unklar. Das Transitionalzellkarzinom der Blase gilt als im-

munologisch „heißer“ Tumor. Bisher gibt es allerdings kleine einarmige Phase-II-Studien. Beispielsweise zeigten sich in der RACE-IT-Studie (4 Zyklen Nivolumab 240 mg q2w, Start eine Woche vor Bestrahlungsbeginn, 50,40 Gy auf Blase/Becken, gefolgt von radikaler Zystektomie, keine Chemotherapie) eine radiologische Gesamtansprechrate von 71 % (davon 16 % CR) sowie 39 % pathologische Komplettremission (ypT0) nach anschließender Zystektomie [11]. Die Ergebnisse randomisierter Studien mit Pembrolizumab (Keynote-992) und Durvalumab (RadIO ISRCTN43698103) werden erwartet.

Zusammenfassend zeigt die BC2001-Studie erneut und eindrucksvoll, dass eine trimodale organerhaltende Radiochemotherapie eine valide Alternative zur radikalen Zystektomie darstellt.

*Felix Grabenbauer und Michael Flentje, Würzburg*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** F. Grabenbauer und M. Flentje geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. James ND, Hussain SA, Hall E et al (2012) Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 366:1477–1488
2. Hall E, Hussain SA, Porta N et al (2022) Chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer: 10-yr follow-up of the phase 3 randomised controlled BC2001 trial. *Eur Urol* 82:273–279
3. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J et al (2019) Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial. *Eur Urol* 75:604–611
4. Tyritzis SI, Hosseini A, Collins J et al (2013) Oncologic, functional, and complications outcomes of robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal neobladder diversion. *Eur Urol* 64:734–741

5. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE (2005) Clinical indications and outcomes with nerve-sparing cystectomy in patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am* 32:165–175
6. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R et al (2002) Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 20:3061–3071
7. Mak RH, Hunt D, Shipley WU et al (2014) Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 32:3801–3809
8. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S (2015) Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 95:387–396
9. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K et al (1996) Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 14:2901–2907
10. Choudhury A, Porta N, Hall E et al (2021) Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 22:246–255
11. Schmid SC, Schiller K, Lewerich J et al (2022) Abstract LBA75—RACE IT: a prospective, single arm, multicenter, phase II-trial to assess safety and efficacy of preoperative RADIATION therapy before radical CystEctomy combined with ImmunoThe-rapy in locally advanced urothelial carcinoma of the bladder (AB 65/18)—first results. *Ann Oncol* 33(suppl\_7):S808–S869