Niet-spierinvasief en spierinvasief blaascarcinoom

Lieke de Vries · Fred Witjes

Niet-spierinvasief blaascarcinoom (NMIBC)

Blaasspoelingen met *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) is de standaardbehandeling voor hooggradig (HG) NMIBC. Er is echter een wereldwijd tekort aan BCG. Daarnaast is er voor patiënten die falen op BCG-therapie geen goed alternatief, behoudens een radicale cystectomie. Daarom was er op de EAU veel aandacht voor onderzoek naar gereduceerde behandelingschema's met BCG en nieuwe behandelvormen voor de laatstgenoemde groep.

NIMBUS-trial

Tijdens de 'Game changing session 2' werd de NIMBUS-trial gepresenteerd [1]. Deze gerandomiseerde multicenter fase III-studie onderzocht het effect van een gereduceerd aantal BCG-instillaties tijdens het inductie- en onderhoudsschema en vergeleek deze met het standaardschema. Patiënten met HG NMIBC (met of zonder CIS) die niet eerder met BCG waren behandeld, werden geïncordeerd. In het gereduceerde schema werd BCG voor inductie gegeven in week 1, 2 en 6. In het onderhoudsschema kregen patiënten elke drie maanden twee BCG-instillaties, in week 1 en week 3. Het totaal aantal instillaties in het eerste jaar was met het standaardschema 15 en met het gereduceerde schema 9. Na 12 maanden bleek het recidiefpercentage in de gereduceerde arm 27% en in de standaardarm 12%. Door deze duidelijke inferioriteit van het gereduceerde BCG-schema werd de studie voortijdig beëindigd.

Nadofaragene firadenovec (Instiladrin®)

Vervolgens werden in dezelfde sessie de resultaten besproken van de multicenter fase III-studie met nadofaragene firadenovec (Instiladrin®) bij patiënten met BCG-unresponsive HG NMIBC [2]. Instiladrin® bevat een adenovirus-vector met een kopie van het humaan IFN alpha 2b-gen.

Bij intravesicale toediening infecteert het virus de urotheelcel waarna het IFN alpha 2b-gen geïncorporeerd wordt in het DNA van de cel. Dit leidt tot aanmaak van het IFN alpha 2b-eiwit. Hiervan is bekend dat het – behalve een remmende werking op de tumorgenese – tevens een stimulerende werking op het immuunsysteem heeft. In deze studie participeerden 151 patiënten met CIS (met of zonder HG NMIBC) die niet reageerden op twee of meer BCG-schema's. Er werd elke drie maanden één intravesicale dosis Instiladrin® gegeven en patiënten werden gecontroleerd met cytologie en cystoscopie. Na drie maanden had 53% van de patiënten met CIS en 73% van de patiënten met HG NMIBC een complete respons. Na één jaar was 24% van de patiënten met CIS en 44% van de patiënten met HG NMIBC nog steeds in remissie. Als bijwerkingen werd voornamelijk LUTS gerapporteerd. Verdere follow-up en behandeling met Instiladrin® worden onderzocht in een vervolgstudie.

Update KEYNOTE-057

Naar aanleiding van de resultaten van de KEYNOTE-057-studie kan sinds januari 2020 in de Verenigde Staten pembroluzimab (PD-L1-remmer) worden gegeven bij patiënten met BCG-unresponsive HG NMIBC. Tijdens de postersessies werd een update gegeven van deze multicenter fase II-studie. De inclusie betrof 96 patiënten met BCG-unresponsive CIS (met of zonder papillaire tumor). Zij kregen elke drie weken één gift van 200 mg pembrolizumab intraveneus toegediend. Een complete respons werd gezien bij 41%, met een mediane duur van 16,2 maanden. Bij 46% van de responders was de complete respons langer dan 12 maanden. Echter, slechts drie van de 96 geïncordeerde patiënten completeerden het volledige behandelingschema.

HIVEC-E

Intravesicale chemohyperthermie (HIVEC-E) werd ook als alternatieve therapie onderzocht bij BCG-unresponsive HG NMIBC [4]. De resultaten van een retrospectieve Europese multicenterstudie werden in een postersessie gepresenteerd. De inclusie betrof 135 patiënten met BCG-unresponsive HG NMIBC (met of zonder CIS). Zij

drs. L. de Vries (✉) · prof. dr. F. Witjes
afdeling Urologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden,
Nederland
l.de_vries@lumc.nl

werden behandeld met een verwarmde mitomycine-C (MMC)-blaasspoeling op 43 °C gedurende 60 minuten. Na een follow-up van twee jaar bedroeg de recidiefvrije overleving 54% en de progressievrije overleving 92%. De resultaten van HIVEC-E lijken veelbelovend, maar moeten nog gerandomiseerd worden onderzocht.

Spierinvasief blaascarcinoom (MIBC)

De huidige richtlijn van de EAU adviseert cisplatin-bevatende neoadjuvante chemotherapie bij cT2-4aN0M0 urotheelcarcinoom (UC). De winst op de vijfjaarsoverleving is echter slechts 5–8% en veel patiënten komen voor deze behandeling niet in aanmerking vanwege een matige nierfunctie. UC heeft een hoge mutatiegraad en toont PD(L) 1-expressie. Behandeling met PD(L) 1-remmers leidt bij gemetastaseerd UC tot een bewezen overlevingsvoordeel. Tijdens de EAU was er daarom aandacht voor de plek die neoadjuvante immunotherapie kan innemen bij MIBC.

Neoadjuvante immunotherapie

De resultaten uit de PURE-01 studie van Necchi et al. zijn reeds in 2018 gepresenteerd [5]. In deze fase II-studie werd aan 50 patiënten neoadjuvant pembrolizumab gegeven voorafgaand aan een radicale cystectomie (RC). De pathologische respons was 54% en een pathologisch complete respons (pCR) werd gezien in 42% van de gevallen.

Een vergelijkbare studie van Nederlandse bodem is de NABUCCO-trial, een fase Ib-studie die werd gepresenteerd tijdens de postersessies [6]. 14 patiënten met cT3-4aN0M0 UC en 10 patiënten met $\geq$ cT1N+M0 UC die geen cisplatinum-houdende chemotherapie konden ontvangen, werden geïncludeerd. Er werden drie cycli van neoadjuvant ipilimumab en nivolumab gegeven en 96% van de patiënten onderging binnen 12 weken een RC. Bij 46% van de patiënten werd een pCR gezien (ypT0N0). Bij 14% werd niet-invasief UC teruggevonden en 8% had een bijna pCR (< 10% rest vitale tumor, ypN0). De pCR in PD-L1-positieve tumoren was 60% vergeleken met 22% in de PD-L1-negatieve tumoren.

Resultaten met neoadjuvante immunotherapie bij MIBC lijken veelbelovend, maar het effect op de overleving zal verder onderzocht moeten worden in gerandomiseerde fase III-studies. Momenteel zijn er vier fase III-trials die het effect van neoadjuvante immunotherapie, al dan niet gecombineerd met neoadjuvante chemotherapie, vergelijken met de standaard neoadjuvante chemotherapie.

Veelal wordt in studies gekeken naar de responders op therapie. Bandini et al. hebben juist gekeken naar de overleving van non-responders op neoadjuvante therapie [7]. Tijdens de postersessies werd hun retrospectieve multicenterstudie gepresenteerd. Patiënten hadden neoadjuvant pembrolizumab of neoadjuvant cisplatin-bevatende chemotherapie ontvangen en vervolgens een RC ondergaan. Er waren 47 patiënten met een ypT2-4 en 42 patiënten met ypTN+. Na één jaar was er in de pembrolizumab-groep een ziektevrije overleving van 82%, vergeleken met 54% in de chemotherapiegroep. Zij concluderen dat neoadjuvante

immunotherapie een oncologisch voordeel heeft ten opzichte van neoadjuvante chemotherapie bij patiënten die aanvankelijk geen respons hadden op de therapie.

Stadiëring met FDG-PET/CT

De resultaten van de hiervoor beschreven studies tonen het belang van neoadjuvante therapie. Dit begint echter met de juiste stadiëring. Bij onderstadiëring kunnen patiënten immers neoadjuvante therapie mislopen. In een studie van Voskuilen, die werd gepresenteerd tijdens de postersessies, is de klinische impact onderzocht van FDG-PET/CT bij patiënten met MIBC [8]. Het betreft een singlecenter, retrospectieve studie naar 642 patiënten met MIBC bij wie zowel een CT-scan als een FDG-PET/CT-scan is verricht. De FDG-PET/CT bleek in vergelijking met de CT-scan bij 28% van de patiënten te leiden tot upstaging en bij 2,2% tot downstaging. Dit leidde bij 19% van de patiënten tot een verandering in het beleid. Zo werd bij 10% van de patiënten in plaats van alleen lokale behandeling ook neoadjuvante therapie gegeven. Bij 9% van de patiënten vond de toegevoegde FDG-PET/CT metastasen op afstand en werd een curatief beleid omgezet naar een palliatief beleid. Van alle additioneel gevonden laesies werden bipten genomen om verandering van het beleid te valideren. Voskuilen concludeerde op grond van deze resultaten dat met FDG-PET/CT MIBC-patiënten beter geselecteerd kunnen worden voor neoadjuvante behandeling en dat bij metastasen patiënten onnodige behandelingen bespaard kunnen blijven.

Take home messages

- Er zijn nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van NMIBC en MIBC. Bij NMIBC worden vooral alternatieven voor BCG gezocht voor patiënten die falen op de huidige BCG-therapie, zoals Instiladrin®, pembrolizumab of HIVEC-E.
- Bij MIBC lijkt immunotherapie een plaats in te nemen in de neoadjuvante behandeling, echter, gerandomiseerde fase III-trials moeten dit in de toekomst bevestigen.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Bronnen

1. Grimm MO. Recurrence risk in patients with high grade non-muscle invasive bladder carcinoma in the randomized phase III clinical trial 'NIMBUS' stratified for EORTC and CUETO risk categories. A contemporary trend to less recurrences? EAU20 Virtual, game changing session 2.
2. Shore N. Results from the phase III study of nadofaragene firadenovec: safety and efficacy in patients with high-grade, BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. EAU20 Virtual, abstract, game changing session 2.

3. Boormans JL. Updated follow-up from KEYNOTE-057: phase 2 study of pembrolizumab for patients with BCG-unresponsive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. EAU20 Virtual, abstract, poster, presentation 772.
4. Wei Shen Tan. Intravesical chemohyperthermia (HIVEC-E) in BCG unresponsive non-muscle invasive bladder cancer patients: oncological outcomes of a multi-centre European registry. EAU20 Virtual, abstract, poster, presentation 776.
5. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study. J Clin Oncol. 2018;36(34):3353-60.
6. van Rhijn BWG. Feasibility and efficacy of pre-operative ipilimumab/ nivolumab in loco-regionally advanced (stage III) urothelial cancer. A prospective, phase Ib study (NABUCCO). EAU20 Virtual, abstract, poster PT407.
7. Bandini M. Outcome of non-responders to neoadjuvant immunotherapy compared to cisplatin-based chemotherapy before radical cystectomy in muscle-invasive bladder cancer. EAU20 Virtual, abstract, poster, presentation 1016.
8. Voskuilen CS. Clinical impact of [18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/ computed tomography on management of patients with muscle-invasive bladder cancer. EAU20 Virtual, abstract 535.

drs. Lieke de Vries aios urologie

prof. dr. Fred Witjes uroloog, hoogleraar Oncologische Urologie