

Fall von Dr. med. Philippe von Burg, Onkologie-Praxis Solothurn AG

# Multifokales Urothelkarzinom

TAB. 1 Steckbrief des Patienten	
<b>Alter</b>	Jahrgang 1943, 59 Jahre bei Diagnose
<b>Diagnose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 2002, papilläre Urotheltumore der Harnblase</li> <li>▶ 11/2020, multifokales Urothelkarzinom</li> </ul>
<b>Behandlung</b>	<p><b>Urothelkarzinom</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ab 2002: mehrfache TUR-B bei papillären Urotheltumoren der Harnblase</li> <li>▶ 10/2004: Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Instillation</li> <li>▶ 06/2019: TUR-B bei urotheliale Tumor, rpTa G1/G2</li> <li>▶ 08/2020: Re-TUR-B</li> <li>▶ 11/2020 – 03/2021: palliative Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin</li> <li>▶ seit 03/2021: Erhaltungstherapie mit Avelumab (Bavencio®) [1]</li> </ul>
<b>Ansprechen</b>	<p><b>Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Nach 3 Zyklen gutes Ansprechen mit regredienten Tumormanifestationen</li> <li>▶ Nach 6 Zyklen stabile Krankheitssituation</li> </ul> <p><b>Avelumab-Erhaltungstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Nach 3 Monaten leichte Grössenprogredienz der Raumforderung am rechten pyeloureteralen Übergang</li> <li>▶ Nach 6 Monaten stabilisierte Krankheitssituation mit diskret regredienten Tumorkläsionen</li> <li>▶ Nach 15 Monaten weiter stabile Krankheitssituation mit diskreter Regredienz</li> <li>▶ Gute Verträglichkeit, lediglich leichte Dermatitis als potenziell Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkung</li> <li>▶ Die Behandlung wird fortgesetzt</li> </ul>

Monaten zeigte eine leichte Grössenprogredienz der Raumforderung am rechten pyeloureteralen Übergang. Von einer Operation oder Radiotherapie musste aufgrund der bereits eingeschränkten Nierenfunktion und dem assoziierten Bestrahlungsfeld abgesehen werden. Stattdessen wurde die Erhaltungstherapie mit Avelumab unverändert fortgeführt [1]. Beim CT-Restaging im September 2021, nach 6 Monaten unter Avelumab-Erhaltungstherapie, zeigte sich ein stabilisiertes Krankheitsbild mit tendenziell grössenregredientem Karzinom im Nierenbecken bzw. im pyeloureteralen Übergangsbereich rechts. Des Weiteren zeigten sich keine neuen Tumormanifestationen, kein Nachweis pathologischer Lymphknoten und keine metastasensuspekten Veränderungen im Abdomen sowie thorakal und ossär. Angesichts der erfreulichen Entwicklung und der guten Verträglichkeit wurde die Behandlung mit Avelumab unverändert weitergeführt und das Kostengutsprache gesuch bis zum 30. September 2022 verlängert [1].

## Hintergrund

Bei dem damals 59-jährigen Patienten wurden 2002 papilläre Urotheltumore diagnostiziert und seither mehrfache transurethrale Resektionen der Harnblase (TUR-B) durchgeführt. Zwei Jahre später erhielt er das antitumorale Immunstimulanz BCG zur intravesikalen Instillation. Im Juni 2019 war aufgrund eines urothelialen Tumors (rpTa G1/G2) wiederum eine TUR-B erforderlich sowie 14 Monate später eine Re-TUR-B. 3 Monate später, im November 2020, zeigte ein Abdomen-Becken CT gestaute Nieren beidseitig. Auf der rechten Seite befand sich eine grosse exophytische und solide Tumormasse im Nierenbecken sowie im proximalen Ureter. Weitere solide Tumormassen waren im distalen Ureter auf der linken Seite lokalisiert, was insgesamt hochverdächtig für ein Urothelkarzinom ist (Abb. 1).

Neben dem Urothelkarzinom lag bei dem Patienten ein inzidentelles Adenokarzinom der Prostata (pT2 pN0 cM0, Gleason-Score 4+4=8) mit Infiltration des fibromuskulären Prostatastromas vor, welches im September 2019 erstmalig diagnostiziert und mittels transurethraler Resektionen der Pros-

tata (TUR-P) behandelt worden war. Es folgte im März 2020 eine radikale 3D-laparoskopische Prostatovesikulektomie. Das Adenokarzinom befindet sich aktuell in Remission. Zudem fanden sich in der Anamnese folgende Nebenerkrankungen: hypertensive Herzkrankheit sowie chronisches Vorhofflimmern unter Therapie mit einem neuen oralen Antikoagulans (NOAK).

## Therapie

Im November 2020 erhielt der Patient eine palliative Erstlinienchemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin. Zu diesem Zeitpunkt litt er bereits unter einer chronischen Niereninsuffizienz, sodass die Indikation für einen Doppel-J-Katheter gestellt wurde. Nach 3 Zyklen Chemotherapie zeigte sich im Januar 2021 ein gutes Ansprechen mit regredienten Tumormanifestationen und die Behandlung wurde unverändert weitergeführt.

Nach insgesamt 6 Zyklen Chemotherapie, zeigte sich im CT-Verlauf eine stabile Krankheitssituation und der Patient erhielt seit diesem Zeitpunkt eine Erhaltungstherapie mit dem anti-PD-L1 Antikörper Avelumab [1]. Eine CT-Verlaufsbildgebung nach 3

## Verlaufsupdate

Das nächste Thorax-Abdomen-Becken-CT erfolgte im Dezember 2021. Im direkten Vergleich mit der vorherigen Untersuchung (VU) zeigte sich eine deutliche Grössenabnahme (33x18mm; VU 54x28mm) des Primärtumors im Bereich des Nierenbeckens bzw. des pyeloureteralen Überganges rechts mit sehr gutem Ansprechen auf die Therapie (Abb. 2). Der Patient hatte definitionsgemäss eine «partial response». Es gab keine neuen abgrenzbaren Tumormanifestationen und keine anderweitige neu aufgetretene Pathologie. Eine leichte Dermatitis mit Juckreiz und diskretem, makulo-papulösem Exanthem wechselnder Lokalisation wurde als mögliche Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkung registriert. Diese war begünstigt durch eine trockene Haut und klimatische Faktoren im Winterhalbjahr. Regelmässige Hautpflege und bedarfsweise Antihistaminika wurden zur Therapie eingesetzt. Die Erhaltungstherapie mit Avelumab wurde unverändert fortgeführt [1]. Bei der folgenden Untersuchung im März 2022 hatte der Patient weiterhin Probleme mit der Haut, zeigte aber keine anderen zwischenzeitlich aufgetretenen, potenziell Immunthera-

pie-assoziierten Nebenwirkungen. Gegenüber der Voruntersuchung zeigte sich bei dem bekannten multifokalen Urothelkarzinom eine weitgehend stabile Situation mit diskreter Regredienz der Raumforderung am rechten pyeloureteralen Übergang (Abb. 3). Es gab keinen Nachweis neuer Tumormanifestationen entlang der Harnwege und auch keinen Hinweis auf zwischenzeitlich neu aufgetretene Fernmetastasen, insbesondere keine hepatischen, ossären oder pulmonalen Metastasen. Die Ergebnisse des Thorax-Abdomen-Becken-CTs im Juni 2022 waren vergleichbar mit der vorherigen Bildgebung und zeigten ein in etwa stationäres, etwas anders konfiguriertes Urothelkarzinom im Pyelon bzw. im pyeloureteralen Übergang rechts. Es waren keine Residuen der Tumormassen im distalen Ureter links abgrenzbar (Abb. 4). Weiterhin waren keine suspekten Lymphknoten thorakoabdominal und keine neu aufgetretenen systemischen Metastasen erkennbar. Die Hautprobleme zeigten sich langsam aber stetig rückläufig und die Avelumab-Erhaltungstherapie wurde unverändert fortgeführt [1].

### Aktueller Zustand

Der Patient befindet sich per dato etwa 1.5 Jahre in partieller Remission unter Avelumab-Erhaltungstherapie [1]. Basierend auf der nächsten Bildgebung mit einer hoffentlich weiter stabilen Situation wird ein neuer Antrag auf Kostengutspracheverlängerung gestellt. Der Patient hat aktuell einen sehr guten Allgemeinzustand und ist bezüglich der Hautprobleme in Remission. Die leichte Dermatitis könnte aufgrund klimatischer Veränderungen im Winterhalbjahr wieder in den Vordergrund treten. Klinisch und laboranalytisch gibt es keine Hinweise auf eine Zunahme der Krankheitsaktivität oder andere Nebenwirkungen.

#### Literatur:

1. Fachinformation BAVENCIO® (Avelumab). [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch), aktueller Stand.
2. Powles, T., et al., Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *NEJM*, 2020. 383(13): p. 1218-1230.

Die Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

Die aktuelle Kurzfachinformation von Bavencio® finden Sie auf S. XX dieser Ausgabe



Abb. 1: Tumor vor der Chemotherapie (11/2020).



Abb. 2: Größenabnahme des Primärtumors nach 9 Monaten Avelumab-Erhaltungstherapie (12/2021).



Abb. 3: Diskrete Regredienz nach 12 Monaten Avelumab-Erhaltungstherapie (03/2022).



Abb. 4: Stabilisiertes Krankheitsbild nach 15 Monaten Avelumab-Erhaltungstherapie (06/2022).



### Kommentar von Dr. med. Philippe von Burg

Bis vor wenigen Jahren erfolgte die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen/nicht resektablen und metastasierten Urothelkarzinoms durch den Einsatz einer alleinigen Chemotherapie, wobei in aller Regel Gemcitabin in Kombination mit einem Platinderivat (Cisplatin bei fitteren Patienten mit guter Nierenfunktion oder Carboplatin bei Vorliegen von Komorbiditäten und erhöhten Nierenretentionsparametern) angewendet wurde. Das weitere Vorgehen bei stabilisierten Patienten war nach Abschluss der Chemotherapie vorerst exspektativ. Seit den 2020

publizierten Daten der JAVELIN Bladder 100 Studie hat sich diese Vorgehensweise zum Vorteil der Patienten geändert [2]. Die Gesamtprognose kann heute durch den Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab klar verbessert werden.

Dieser Patient hatte bereits eine längere Vorgeschichte mit lokaltherapeutischen Massnahmen erlebt, bis schliesslich vor zwei Jahren die Erstdiagnose einer nunmehr metastasierten Situation gestellt werden musste. Unter Berücksichtigung der eingeschränkten Nierenfunktion, bei ansonsten jedoch altersentsprechend sehr gutem Allgemeinzustand, führten wir eine Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin dosis- und zeitgerecht über insgesamt 6 Zyklen durch. Nach Abschluss dieser Behandlung konnte bildgebend eine stabilisierte Krankheitsituation konstatiert und eine Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen werden.

Erfreulicherweise zeigt der Patient unter der insgesamt gut verträglichen Avelumab-Erhaltungstherapie seit nunmehr anderthalb Jahren eine stabile Situation mit diskreter Regredienz. Die aktuelle persistent gute Tumorkontrolle darf man auf die immunonkologischen Effekte und nicht nur auf die Chemotherapie-Induktion zurückführen. Bei der Avelumab-Therapie zeigt sich trotz Dauertherapie ein gutes Aufwand-Nutzen-Verhältnis. Bei diesem Patienten kann man bis anhin wirklich von einer Erfolgsstory sprechen.

### IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Dr. sc. nat. Katja Becker

**Redaktion:** Thomas Becker

Inhaltlich verantwortet und finanziert von

**Merck (Schweiz) AG**, Zug und **Pfizer AG**, Zürich.

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach