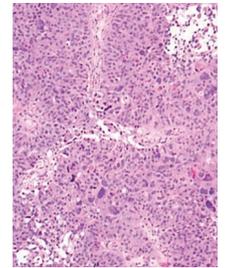


Muskelinvasives Urothelkarzinom Erst- und Zweitlinien- therapien bei fortgeschrit- tenem Blasenkrebs

In der Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (pT2a bis pT4b) werden neben der radikalen Zystektomie als Standard vielfach auch adjuvante und palliative Chemotherapien eingesetzt. Doch auch wenn sich das Urothelkarzinom als chemosensitiv erweist, kommt es typischerweise nur zu einem vorübergehenden Ansprechen. Die Überlebenszeit beträgt zwischen 12 und 14 Monaten. In den letzten Jahren sind im Bereich der palliativen systemischen Chemotherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase insbesondere der Zweitlinientherapie neue Therapieoptionen hinzugekommen. Darüber hinaus spielt unter Umständen demnächst die Entwicklung der zielgerichteten „targeted“ Therapien auch beim Urothelkarzinom eine Rolle.



Auch wenn Blasenkrebs bei der überwiegenden Mehrheit der Betroffenen im nicht-muskelinvasiven Stadium diagnostiziert wird, kommt es auch in 20 % bis 50 % dieser Fälle letztendlich zum Fortschreiten der Krankheit bis hin zur metastasierten Situation. Die Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms orientiert sich hauptsächlich an Faktoren wie Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten. Trotz aller multimodaler Therapieansätze, die sich in den letzten Jahren in den Vordergrund gedrängt haben, wird die radikale Zystektomie in den EAU-Richtlinien bei lokalisiertem muskelinvasivem Blasenkrebs nach wie vor als Standardtherapie empfohlen [1].

Radikale Zystektomie

Die vollständige Resektion der Harnblase gilt als ein mit hoher Morbidität (15 % bis 40 %) und Mortalität (1 % bis 4 %) behafteter Eingriff. In einer aktuellen Publikation berichten Hautmann et al. (2010) über die 90-Tage-Komplikationsrate bei mehr als 1 000 ilealen Neoblasen am Klinikum Kassel [2]. Die Autoren betonen, dass die radikale Zystektomie mit Bildung einer ilealen Neoblase einen größeren Eingriff darstellt, bei dem auch beim erfahrensten Operateur das Risiko relevanter früher Komplikationen besteht. Die 90-Tage-

Mortalitätsrate betrug 2,3 %. Bei 36 % der Patienten traten weniger schwere (Grad 1/2) und bei 22 % der Patienten schwere (Grad 3-5) Komplikationen auf.

Strahlentherapie

In den EAU Richtlinien für muskelinvasiven und metastasierten Blasenkrebs wird die Bestrahlung als Monotherapie als primäre kurative Option nicht empfohlen [1]. Allerdings spielt die Strahlentherapie in multimodalen Behandlungskonzepten bei ausgewählten Patienten, für die eine Zystektomie aus verschiedenen Gründen nicht in Betracht kommt, eine gewisse Rolle.

Monostrahlentherapie bei muskelinvasivem Blasenkrebs

Fünfundsiebzig Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs (mittleres Alter: 74,2 Jahre), die für eine radikale Zystektomie nicht geeignet waren, erhielten eine externe Strahlentherapie. In allen Fällen war zuvor eine transurethrale Tumorsektion vorgenommen worden, die bei 62 Patienten makroskopisch unvollständig war. Ein Komplettansprechen wurde bei 65 % der Patienten beobachtet. Die lokale Kontrolle über drei Jahre wurde in 52,5 % der Fälle erreicht, und die metastasenfremde Überlebensrate betrug 63,7 % – bei den Patienten mit Komplett-

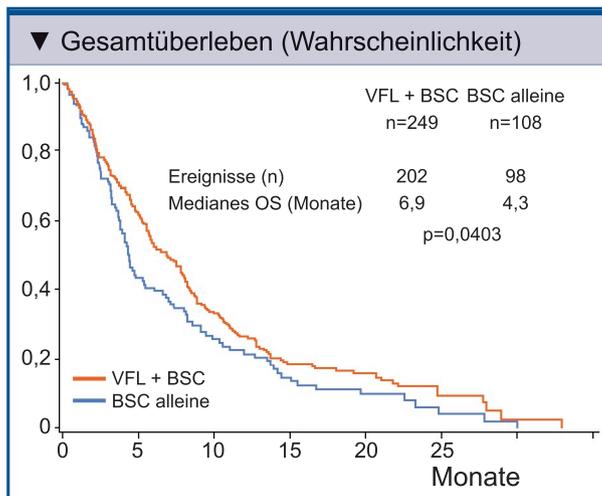


Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) der Patienten ohne Verletzung wesentlicher Einschlusskriterien „eligible population“ (n=357; 96,5 % der intention-to-treat population). VFL=Vinflunin; BSC=best supportive care [7].

ansprechen sogar 71 %. Als prognostische Faktoren für Krankheitsprogression wurden Hydronephrosis, Lymphgefäßinvasion und makroskopischer Residualtumor ermittelt. Erstere beide Risikofaktoren standen auch im Zusammenhang mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko [3].

Erstlinien-Chemotherapie bei metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase

Bei fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase sind platinhaltige Schemata

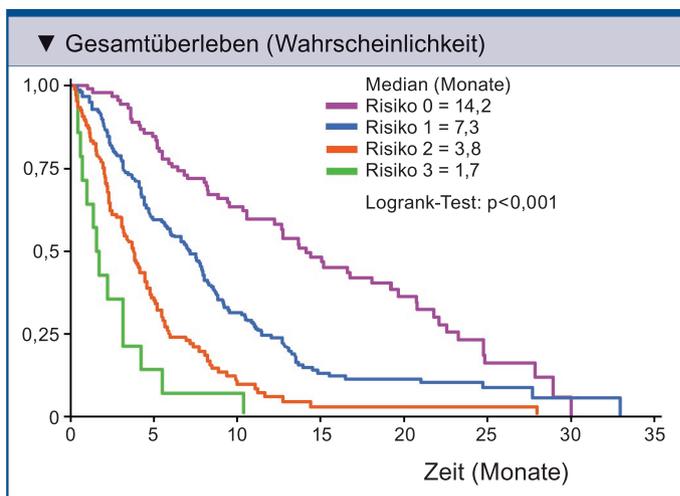


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben bei Patienten mit Platinrefraktärem Urothelkarzinom mit 0, 1, 2 oder 3 Risikofaktoren (Performance-Status >0, Hämoglobin-Wert <10 g/dl, Lebermetastasen) [9].

Standard. Diesbezüglich hat sich in den letzten Jahren bei der systemischen Erstlinien-Chemotherapie die Zweierkombination Gemcitabin/Cisplatin gegenüber der lange Zeit als Therapie der Wahl geltenden Kombinationstherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC) durchgesetzt. In einer Phase-III-Vergleichsstudie betrug das mediane Gesamtüberleben 14,0 Monate bzw. 15,2 Monate und das progressionsfreie Überleben 7,7 Monate bzw. 8,3 Monate [4]. Die Präferenz für die Zweierkombination Gemcitabin/Cisplatin bei ähnlichen Überlebensraten begründet sich im Wesentlichen auf die geringere Nebenwirkungsrate gegenüber der Therapie mit MVAC. Auch die Erweiterung zur Dreierkombination Gemcitabin, Cisplatin plus Paclitaxel resultierte nicht in der angestrebten statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, so dass der deutlich geringere Prozentsatz an schweren und schwersten Nebenwirkungen für die Beibehaltung von Gemcitabin plus Cisplatin als First-line-Standardtherapie beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase spricht.

Die zytotoxische Wirksamkeit verschiedener herkömmlicher Chemotherapeutika lässt sich durch Zugabe von 1,25-Dihydroxyvitamin D3 (1,25D3) potenzieren. Anhand von In-vitro- und In-vivo-Blasenkrebs-Modellen ließ sich das auch für die Kombination Gemcitabin/Cisplatin nachweisen. In Verbindung mit 1,25D3 werden die Expression von p73 und eine erhöhte Apoptoserate induziert [5].

Eine Untersuchung der Wirkung von Gemcitabin und Cisplatin auf den Apoptoseindex und die Zellzykluskinetik verschiedener Urothelkarzinom-Zelllinien mit Wildtyp- oder mutiertem p53 zeigten zwar beide Substanzen eine Erhöhung der Apoptoserate, doch die Überlebensraten waren bei der Kombination beider Agentien unabhängig vom p53-Status deutlich geringer. Sowohl mit Gemcitabin alleine als auch mit der Kombination kam es zu einem G1-Zellzyklus-Arrest [6].

Auch unter den neuen Kombinationen beträgt das durchschnittliche Überleben bei fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase nur 14 bis 16 Monate. Die Mehrheit der Patienten benötigt eine Zweitlinientherapie.

Zweitlinientherapie beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

Vorbehandelte Urothelkarzinom-Patienten, die nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden, befinden sich vielfach in einem schlechten Allgemeinzustand. Ihr Metastasierungsstatus, eingeschränkte Organfunktionen und Schmerzen erfordern bei der

Zweitlinien-Chemotherapie besondere Berücksichtigung. Deren Anforderungen erstrecken sich daher nicht nur auf eine nachgewiesene Lebensverlängerung, sondern es soll insbesondere auch Lebensqualität bei erträglichen tumorbedingten Beschwerden bewahrt werden.

Vinflunin bei fortgeschrittenem Cisplatin-vorbehandeltem Urothelkarzinom

In einer Phase-III-Studie erhielten Patienten mit histologisch nachgewiesenem rezidiviertem Übergangszellkarzinom der Harnblase (Stadium Ta und T1 aller Grade) randomisiert entweder Vinflunin zusammen mit maximaler Supportivtherapie (best supportive care, BSC) oder alleine die BSC. Für Vinflunin plus BSC ergab sich gegenüber alleiniger BSC ein signifikanter Überlebensvorteil von 2,6 Monaten (**Abb. 1**).

Vinflunin ist der erste Vertreter einer neuen Klasse bifluorierter Mikrotubuli-Inhibitoren. Der Wirkstoff zeigte in der präklinischen Prüfung eine im Vergleich zu anderen Mikrotubuli-Inhibitoren geringere Affinität zu Tubulin, die aber invers mit der antitumoralen Aktivität korreliert zu sein scheint.

Schwerwiegende (Grad 3 und 4) behandlungsbezogene Toxizitäten waren unter Vinflunin plus BSC häufiger als mit BSC alleine. Sie betrafen insbesondere Neutropenien, die allerdings reversibel waren und nur in zwei Fällen zum Therapieabbruch führten [7].

Von der European Association of Urology (EAU) wurde Vinflunin (Javlor®) in die Leitlinien aufgenommen. Vinflunin ist somit neuer Standard und derzeit die einzige zugelassene Therapie für das fortgeschrittene/metastasierte Urothelkarzinom nach Versagen einer Cisplatin-haltigen Erstlinientherapie.

Prognostische Faktoren nach Versagen einer Platin-haltigen Therapie

Vor Therapiebeginn waren in der Vinflunin-Phase-III-Studie eine Reihe von klinischen und Laborparametern ermittelt worden, die möglicherweise als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Übergangszellkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinientherapie herangezogen werden können. Validiert wurden diese Daten anhand der Ergebnisse einer großen Phase-II-Studie zu Vinflunin mit etwa gleicher Patientenklintel [8]. Hierbei erwiesen sich ein Performance-Status >0, ein Hämoglobin-Wert unter 10 g/dl und das Vorhandensein von Metastasen in der Leber als hauptsächliche ungünstige Prognosefaktoren. Wurden die Patienten der Phase-III- und Phase-II-Studie jeweils gesondert nach der Zahl vorliegender Risikofaktoren analysiert, ergaben sich Gesamtüberlebens-

zeiten von 14,2, 7,3, 3,8 und 1,7 Monaten (**Abb. 2**) bzw. 11,5, 7,3, 3,8 und 2,4 Monaten [9].

Targeted Therapie mit Sunitinib bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom

In einer Phase-II-Studie wurden Effektivität und Wirksamkeit von Sunitinib (Tyrosinkinase-Rezeptor-Inhibitor) bei 77 Patienten mit progressivem, metastasiertem, vorbehandeltem Karzinom der Harnblase, des Nierenbeckens, des Ureters oder der Urethra geprüft.

In einer Kohorte A wurden 50 mg/d Sunitinib für vier Wochen gegeben und nachfolgend zweiwöchig mit der Einnahme pausiert. In Kohorte B wurden 37,5 mg/d Sunitinib kontinuierlich dosiert. Bei 29 % der Patienten blieb die Krankheit für mehr als drei Monate stabil. Toxizitäten Grad 3 oder 4 – vorwiegend Lymphopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Nausea und Fatigue – traten bei 57 Patienten (33 in A und 24 in B) auf. Eine Patientin starb im Zusammenhang mit der Therapie. Trotz des beobachteten antitumoralen Ansprechens unter Sunitinib wurde der im Voraus festgelegte Schwellenwert einer 20 %igen Aktivität nicht erreicht [10].

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler

Literatur:

- [1] Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. 2009. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 55:815-825.
- [2] Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG, 2010. Lessons learned from 1,000 neobladders: The 90-day complication rate. *J Urol* 184:990-994.
- [3] Langsenlehner T, Döller C, Quehenberger F, et al. 2010. Treatment results of radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 186:203-209.
- [4] von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. 2005. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23:4602-4608.
- [5] Ma Y, Yu WD, Trump DL, Johnson CS, 2010. 1,25D3 enhances antitumor activity of gemcitabine and cisplatin in human bladder cancer models. *Cancer* 116:3294-3303.
- [6] da Silva GN, de Castro Marcondes JP, de Camargo EA, et al. 2010. Cell cycle arrest and apoptosis in TP53 subtypes of bladder carcinoma cell lines treated with cisplatin and gemcitabine. *Exp Biol Med (Maywood)*. 235:814-824.
- [7] Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. 2009. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 27:4454-4461.
- [8] Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, et al. 2009. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 115: 4110-4117.
- [9] Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. 2010. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 28:1850-1855.
- [10] Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR, et al. 2010. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 28:1373-1379.