

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Kongressbericht: Management des
metastasierenden Urothelkarzinoms**

Rohrmoser L

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (1)

(Ausgabe für Österreich), 32-33

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Kongressbericht: Management des metastasierenden Urothelkarzinoms

Medikamentöse Neuerungen in der Therapie des Urothelkarzinoms sind rar. Eine solche Neuerung war vor wenigen Jahren die Zulassung von Vinflunin (Javlor®), das zurzeit als einziges Medikament für die Zweitlinientherapie bei metastasierendem Harnblasenkrebs zugelassen ist.

OÄ Dr. Maria De Santis, Leiterin der speziellen onkologischen Ambulanz für Genitaltumoren des Mannes am Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, strich das Medikament im Rahmen ihres Vortrags über das Management des metastasierenden Urothelkarzinoms bei der Jahrestagung der ÖGU in Linz 2012 hervor.

Obwohl das Harnblasenkarzinom recht häufig ist – genauer gesagt die fünfthäufigste Krebsart in der westlichen Welt, bei Männern sogar die vierthäufigste – gab es in den vergangenen Jahrzehnten relativ wenig Neuerungen in der medikamentösen Therapie. In den 1970er-Jahren kam die BCG-Therapie auf, in den 1980ern MVAC, das auch eine höhere Überlebensrate gegenüber BCG brachte, und Anfang des neuen Jahrtausends Gem/Cis. Diese Kombination brachte zwar kein besseres Überleben als MVAC, aber eine höhere Lebensqualität.

■ Erstlinientherapie

Derzeit ist der Standard der First-line-Therapie des metastasierenden Urothelkarzinoms Gem/Cis, MVAC, HD-MVAC und PCG, wobei bei den MVAC-Kombinationen eventuell GCSF bei der Verminderung der Nebenwirkungen hilft. „Das sind die Empfehlungen sowohl der EAU als auch der ESMO mit Evidenzgrad A und Empfehlungsgrad I“, erklärt De Santis.

Die Kombinationen sind wirksam. Selbst bei Patienten mit viszeralen Metastasen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate immer noch bei 6,8 %. De Santis: „Wir sollten das immer im Hinterkopf behalten.“

■ Problem Cisplatin

Das Problem dabei ist Cisplatin. Mehr als die Hälfte der Patienten ist nämlich nicht „fit“ für eine Cisplatin-Therapie. Kriterien dazu sind WHO/ECOG-PS ≤ 2 oder Karnofsky-PS < 60 –70 %, Kreatinin-clearance < 60 ml/min, CTCAE-v.4-Grad-2-audiometrischer Hörverlust oder periphere Neuropathie oder NYHA-Class-III-Herzinsuffizienz.

Es ist, so De Santis, besonders bei älteren Patienten nicht zuletzt auf das funktionelle Alter mehr zu achten als auf das biologische. Als einige „Tricks“, um die Patienten für Cisplatin „fit zu machen“, nennt De Santis das Messen statt dem Berechnen der Kreatinin-clearance, da diese Methode bei älteren Patienten zu einer besseren Einschätzung führt. Eventuell kann eine Hydratation helfen, sie sollte allerdings nötig

und nicht bloß Kosmetik sein. Weitere „Kniffe“ sind Ureterstents und perkutane Nephrostomien.

Dennoch bleibt die Frage nach der Therapie für jene Patienten, bei denen Cisplatin kontraindiziert ist. Die EORTC verglich in einer Studie M-CAVI mit Gem/Carb [1] und fand dabei Gem/Carb weniger toxisch, aber keinen Unterschied im Gesamtüberleben.

Eine Gruppe spricht allerdings auf die Kombinationstherapie nicht an: jene Patienten mit zwei oder mehr zusätzlichen Risikofaktoren, z. B. sowohl schlechter Performancestatus als auch schlechte Nierenfunktion.

■ Zweitlinientherapie

Die einzige Substanz, die derzeit für die Zweitlinientherapie zugelassen ist, ist Vinflunin (siehe Kasten). In der Phase-III-Studie von Bellmunt [2] wurde bei 370 Patienten BSC mit BSC plus Vinflunin verglichen.

Für den primären Endpunkt – die Gesamtüberlebensrate – waren die Ergebnisse für die ITT-Population trotz eines durchschnittlichen Gewinns an 2,3 Monaten Lebenszeit nicht signifikant, bei der „geeigneten“ („eligible“) Population mit +2,6 Monaten und einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 22 % (RRR) signifikant (Abb. 1).

Vinflunin: Die dritte Generation der Vinca-Alkaloide

Vinflunin (Javlor® von Pierre Fabre) ist in der EU das einzige Medikament, das zur Zweitlinientherapie bei metastasierendem Urothelkarzinom zugelassen ist.

Erzeugt wird Vinflunin mit einem neuartigen chemischen Verfahren in einem superaziden Umfeld. Durch die Supersäuren (z. B. Flusssäure, HF) können die Moleküle der Vinca-Alkaloide an Stellen verändert (fluoridiert) werden, die normalerweise nicht reaktiv sind.

Vinflunin hemmt die Synthese von Mikrotubuli durch Bindung an Tubulin, supprimiert das Treadmilling und damit die Filamentbewegung. So wird die Wachstumsgeschwindigkeit der Mikrotubuli und damit der Mitose reduziert. Vinflunin bewirkt auch eine reduzierte Dynamik der Zentromerenpaare und eine Abnahme des (von den Mikrotubuli abhängigen) Spannungszustands des Spindelapparats. Der mitotische Arrest führt zum apoptotischen Zelltod.

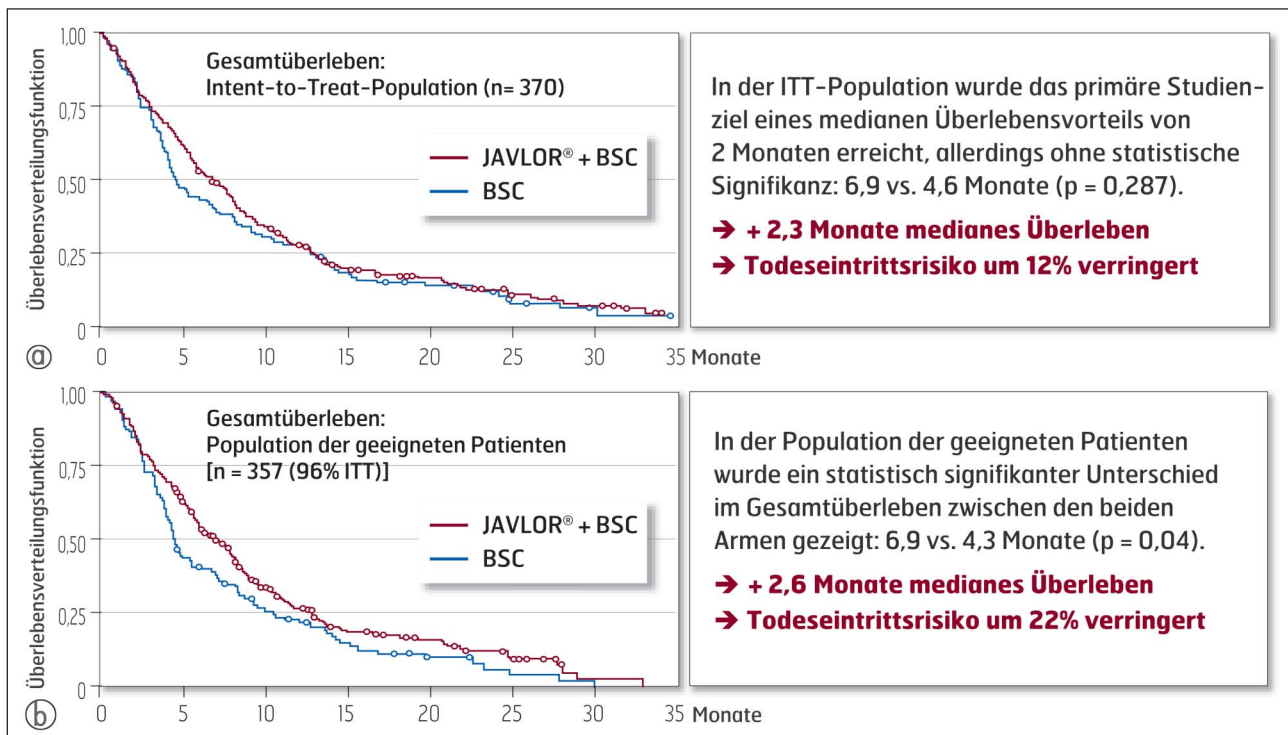


Abbildung 1: Gesamtüberleben (a) in der ITT-Population und (b) in der Population der geeigneten Patienten. Quelle: Pierre Fabre Pharma GmbH, Deutschland.

„Diese Studie war eine sehr ehrliche“, erklärt De Santis. Die Differenz zwischen der ITT- und der „geeigneten“ Population entsteht dadurch, dass nach den strengen Kriterien der Studie z. B. Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhielten, ebenso exkludiert wurden wie jene, bei denen nach der vorangegangenen platinhaltigen Therapie keine Progression nachgewiesen werden konnte. „Es wurden also hier ‚gute‘ Patienten herausgerechnet“, erklärt De Santis.

Die aktuellen Guidelines der EAU betonen zu der Studie: „For second-line treatment in advanced or metastatic urothelial cancer, this trial reached the highest level of evidence ever reported. Currently, vinflunine is the only approved second-line treatment; any other treatment should take place in the context of clinical trials“ [3].

■ Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Vinflunin halten sich dabei durchaus im Rahmen. Bei den hämatologischen Nebenwirkungen (Grad 3/4) steht die Neutropenie mit 50 % im Vordergrund. Febrile Neutropenien traten bei 6 % der Patienten auf, Anämien und Thrombozytopenien zu ca. 19 bzw. 5,7 %.

Bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (Grad 3/4) war Asthenie/Fatigue mit 19,3 % am häufigsten, aber auch Obstipation ist mit 16,1 % sehr häufig. De Santis: „Die Patienten brauchen 7 Tage nach der Therapie eine Obstipationsprophylaxe.“ Keine andere Nebenwirkung vom Grad 3/4 trat bei > 5 % der Fälle auf.

Autorin: Livia Rohmoser

Literatur:

- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30: 191–9.
- Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. 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* 2009; 27: 4454–61.

- Stenzl A, Witjes JA, Compérat, E, et al. Guidelines on Bladder Cancer. Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology, 2012; 56. <http://www.uroweb.org>

Abkürzungen:

BCG: Bacillus Calmette-Guérin; **BSC:** Best Supportive Care; **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events; **EAU:** European Association of Urology; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer; **ESMO:** European Society for Medical Oncology; **GCSF:** Granulocyte Colony-Stimulating Factor; **Gem/Carb:** Gemcitabin/Carboplatin; **Gem/Cis:** Gemcitabin/Cisplatin; **HD-MVAC:** High-Dose MVAC; **ITT:** Intention-to-Treat; **M-CAVI:** Carboplatin/Methotrexat/Vinblastin; **MVAC:** Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin/Cisplatin; **NYHA:** New York Heart Association; **PCG:** Paclitaxel/Cisplatin/Gemcitabin; **PS:** Performance Status; **RRR:** Relative Risikoreduktion; **WHO:** World Health Organization.

Weitere Informationen:

Pierre Fabre Onkologie Österreich
Dr. Philippe Groux
A-2500 Baden, Vöslauer Straße 2/4
E-Mail: philippe.groux@pierre-fabre.com

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)