

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Onkologische palliative Therapie
beim metastasierten Urothelkarzinom**

Pless M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2011; 18 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 28-29

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2011; 18 (1)

(Ausgabe für Österreich), 27-28

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

Onkologische palliative Therapie beim metastasierten Urothelkarzinom

M. Pless

■ Einleitung

Über 50 % aller muskelinvasiven Urothelkarzinome (Stadium T3/T4 oder N⁺) entwickeln im weiteren Verlauf Fernmetastasen [1]. Für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom gibt es nur die Option einer palliativen medikamentösen Therapie. Wichtige klinische Prognosefaktoren sind der Allgemeinzustand („performance status“, PS) und das Vorliegen von viszerale Metastasen (in Lunge, Leber oder Knochen) [2]. Die Ansprechraten auf viele Zytostatika sind zwar recht gut, aber die Ansprechdauer ist nur kurz und es konnte mit Monotherapien nie eindeutig ein Überlebensgewinn gezeigt werden.

■ Standardchemotherapie

In folgenden Studien wurden Kombinationschemotherapien untersucht: In einer bedeutenden randomisierten Studie wurde 1992 das M-VAC-Schema (Methotrexat, Vindesin, Adriblastin und Cisplatin) als Standardtherapie definiert [2]. Im Vergleich zu einer alleinigen Cisplatin-Therapie verbesserte sich die objektive Ansprechrate von 12 % auf 39 %, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) von 4,3 auf 10 Monate und das Gesamtüberleben (OS) von 8,2 auf 12,5 Monate. Das Problem des M-VAC-Schemas ist seine Toxizität: Vor allem Neutropenie und neutropenes Fieber, aber auch Mukositis und schwere Nausea waren signifikant gehäuft.

Versuche, die Toleranz dieses Schemas zu verbessern, scheiterten zunächst wegen einer Verminderung der Wirksamkeit. Die EORTC publizierte 2001 eine große Phase-III-Studie mit Dosis-intensiviertem M-VAC (Zyklen alle 2 statt 4 Wochen): Erstaunlicherweise konnte mit diesem Ansatz und unter Einsatz von Wachstumsfaktoren die Toxizität von M-VAC reduziert werden und die Wirksamkeit bezüglich Ansprechrate und PFS nahm zu, allerdings ohne Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens. In einer Folgepublikation mit 7

Jahren Follow-up konnte dann auch eine signifikante OS-Verbesserung gezeigt werden: Das Sterblichkeitsrisiko wurde um 24 % gesenkt [3]. Dennoch hat sich das Dosis-intensive M-VAC nicht allgemein durchgesetzt.

Im Jahr 2000 konnten van der Maas et al. in einer großen Phase-III-Studie zeigen, dass die Kombination von Cisplatin mit Gemcitabin dem M-VAC bezüglich Wirksamkeit ebenbürtig ist, aber signifikant weniger schwere Nebenwirkungen verursacht [4]. Es sollte hier erwähnt werden, dass diese Studie nicht als Äquivalenzstudie ausgelegt war, dennoch wurde nach der Publikation dieser Resultate die Cisplatin-Gemcitabin-Kombination zur neuen Standardtherapie.

Eine weitere Verbesserung ist bisher noch nicht gelungen: In einer 2007 am ASCO-Kongress vorgestellten randomisierten Studie der EORTC wurde versucht, die Wirkung von Cisplatin und Gemcitabin durch die Zugabe von Paclitaxel zu verbessern [5]. Trotz einer höheren Ansprechrate bei der Dreierkombination (57 % vs. 46 %) konnten das PFS (8,8 vs. 7,7 Monate) und das OS (15,7 vs. 12,8 Monate) nicht signifikant verbessert werden. Es bestand zwar ein Trend zu besserem OS, aber die Studie hatte nicht die Power, einen 3-Monats-Überlebensvorteil statistisch zu belegen. In einer nicht geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich immerhin ein möglicher Überlebensvorteil bei den Patienten, deren Primärtumor in der Blase lag (HR 0,81).

Leider gibt es viele Patienten, die aus Gründen der Komorbidität eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht tolerieren können. Diese Patienten sollten mit Carboplatin behandelt werden: In einer randomisierten Studie wurde bei Patienten mit PS 2, schlechter Nierenfunktion oder Komorbiditäten Carboplatin und Gemcitabin mit M-CAVI verglichen (Carboplatin, Methotrexat und Vinblastin) [6]: Beide Kombination waren wirksam. Es gab keine signifikanten

Unterschiede bezüglich Überleben, aber die Toxizität von Carboplatin/Gemcitabin war etwas geringer und die Ansprechraten etwas höher.

■ Zweitlinientherapie

Praktisch alle Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom erfahren zu irgendeinem Zeitpunkt nach der ersten Therapie eine Progredienz und können dann unter Umständen von einer Zweitlinientherapie profitieren. Bei vielen Medikamenten konnte eine Wirksamkeit in der Zweitlinie nachgewiesen werden, allerdings nur in Phase-II-Studien (Tab. 1). Eine randomisierte Studie besteht nur für das Medikament Vinflunin, hier wurde eine große Phase-III-Studie publiziert mit „best supportive care“ (BSC) als Kontrollarm [7]. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Progression nach einer Platin-haltigen Erstlinientherapie. Die Ansprechrate betrug 8,6 vs. 0 % (mit BSC), das PFS 3,0 vs. 1,5 und das OS 6,9 vs. 3,4 Monate. Diese Studie wurde trotz der statistisch signifikant positiven Resultate kritisiert: einerseits wegen der relativ bescheidenen Aktivität von Vinflunin bei doch hoher Toxizität (29 % Erbrechen und 50 % Grad-3/4-Neutropenie), andererseits wegen der Wahl von BSC als Kontrollarm und weil einige Patienten bei Einschluss in die Studie nicht progredient gewesen waren. Dennoch handelt es sich hier um die zuverlässigsten Daten eines Zweitlinien-Zytostatikums beim Urothelkarzinom, und darum wurde Vinflunin von der EMEA zugelassen.

Natürlich gibt es auch die Möglichkeit, M-VAC als Zweitbehandlung einzusetzen, wenn in der Erstlinie Cisplatin-Gemcitabin verwendet wurde. Am ESMO 2010 stellte Dr. Edeline die Daten aus Villejuif/Paris vor: Bei 34 selektionierten Patienten betrug die Ansprechrate auf Dosis-intensiviertes M-VAC 61 %, das PFS betrug 14 und das OS 14 Monate. Allerdings kam es bei 59 % der Patienten zu Grad-3/4-Toxizitäten und 3 Patienten (10 %) starben an einer Sepsis [8].

Tabelle 1: Aktivität von Zytostatika und „targeted agents“ in Zweitlinie bei Urothelkarzinom: Resultate aus Phase-II-Studien. Adaptiert aus [11].

Medikament	Vorherige perioperative Therapie als Erstlinie gezählt	n	Ansprech-rate (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)	Referenz
Paclitaxel	nein	31	10	2,2	7,2	Vaughn DJ, J Clin Oncol 2002
Nab-Paclitaxel	ja	35	44			Sridhar SS, GU Cancer Symposium 2010, abstr. 279
Ixabepilon	ja	42	11,9	2,7	8,0	Dreicer R, Cancer 2007
Pemetrexed	ja, falls < 1 Jahr	47	27,7	2,9	9,6	Sweeney CJ, J Clin Oncol 2006
Docetaxel	ja	30	13		9,0	McCaffrey JA, J Clin Oncol 1997
Gemcitabin	NA	30	11	4,9	8,7	Albers P, Onkologie 2002
Ifosfamid	NA	56	20	2,4	5,5	Witte RS, Cancer 2009
Topotecan	NA	44	9,1	1,5	6,3	Witte RS, Invest New Drugs 1998
Lapatinib	NA	59	3	2	4,5	Wulfing C, Cancer 2009
Gefitinib	NA	31	3		3,0	Petrylak DP, BJU Int 2009
Sorafenib	nein	27	0		6,8	Dreicer R, Cancer 2009
Sunitinib	nein	45	7	2,4	6,9	Gallagher DJ, Proc Am Soc Clin Oncol 2008
Paclitaxel/Gemcitabin	ja	41	60		14,4	Sternberg CN, Cancer 2001
Ifosfamid/Gemcitabin	NA	34	21	4,0	9,0	Pectasides D, Ann Oncol 2001
Carboplatin/Paclitaxel	ja, falls < 1 Jahr	44	16	4,0	6,0	Vaishampayan UN, Cancer 2005

NA = Nicht angegeben; PFS = Progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben

■ Molekulare Therapieansätze

Biomarker-Studien haben beim Urothelkarzinom bisher noch keine hauptverantwortlichen molekularen Mechanismen gezeigt, die für die Progression und Metastasierung entscheidend sind, aber sowohl Signaltransduktion durch die EGFR-Familie als auch die Neoangiogenese scheinen eine Rolle zu spielen. Dementsprechend werden praktisch alle neueren Antikörper und Tyrosinkinashemmer in Phase-I/II-Studien untersucht: Bisher gab es leider einige enttäuschende Resultate mit Sunitinib und Sorafenib als Monotherapie (Tab. 1). Interessante Resultate mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab wurden am ASCO 2010 gezeigt. In einer Phase-II-Studie wurden 43 Patienten mit Cisplatin, Gemcitabin (1250 mg/m², d1 und 8) und Bevacizumab behandelt: Die Ansprechrate war 72 % mit 21 % kompletten Remissionen, das PFS betrug 8,2 und das OS 20,4 Monate. Es kam aber bei 21 % der Patienten zu thromboembolischen Komplikationen. Nach Dosisreduktionen von Gemcitabin auf 1000 mg/m² konnte dieses Problem deutlich verringert werden [9]. Im Moment läuft eine randomisierte Phase-III-Studie mit Bevacizumab zur endgültigen Klärung des Stellenwerts dieses Antikörpers. Auch mit Pazopanib, einem Tyrosinkinashemmer des VEGFR, PDGFR und von c-Kit wurden am

ESMO 2010 interessante, wenn auch sehr frühe Resultate präsentiert. In einer Phase-I/II-Studie wurden bisher 18 Patienten in Zweitlinie mit einer Monotherapie mit Pazopanib behandelt: Es kam bei 22 % zu einem partiellen Ansprechen und das PFS nach 2 Monaten betrug 67 %. Außer Grad-3/4-Nausea bei 2 Patienten und Hypertonie bei einem Patienten wurden keine schweren Nebenwirkungen beobachtet [10].

■ Zusammenfassung

Die palliative Chemotherapie bei Urothelkarzinomen kann in der Mehrheit der Patienten eine deutliche Tumorrückbildung erzielen. Die Probleme sind allerdings die relativ kurze Dauer des Ansprechens und die Toxizität der Therapie bei einer Gruppe von Patienten, die häufig erhebliche Komorbiditäten aufweist. Neuere molekulare Therapieansätze können diese Probleme vielleicht überwinden, die aktuell interessantesten Ergebnisse sind mit Angiogenesehemmern erzielt worden.

Literatur:

1. Montie JE, Clark PE, Eisenberger MA, et al. Bladder cancer. J Natl Compr Canc Netw 2009; 7: 8–39.
2. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol 1992; 10: 1066–73.
3. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 2006; 42: 50–4.

4. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000; 18: 3068–77.

5. Bellmunt J, von der Maase H, Mead G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy; EORTC30987/Intergroup Study. Proc Am Soc Clin Oncol 2007; 25 (Suppl 18): LBA5030.

6. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial comparing gemcitabine/carboplatin (GC) and methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC) unfit for cisplatin-based chemotherapy (CHT): Phase III results of EORTC study 30986. Proc Am Soc Clin Oncol 2010; 28 (Suppl 18): abstr LBA4519.

7. 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.

8. Edeline J, Lariot Y, Massard C. Accelerated M-Vac chemotherapy in patients with advanced bladder cancer pretreated with platin-gemcitabine regimens. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 8): 898.

9. Hahn NM, Stadler WM, Zon R, et al. Mature results from Hoosier Oncology Group GU04-75 phase II trial of cisplatin (C), gemcitabine (G), and bevacizumab (B) as first-line chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma (UC). Proc Am Soc Clin Oncol 2010; 28 (Suppl 15): abstr # 4541.

10. Necchi A, Nicolai N, Guglielmi A. Phase II study of pazopanib monotherapy for patients with relapsed/refractory urothelial cancer (int70/09, nct01031875). Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 8): LBA23.

11. Sonpavde G, Sternberg CN, Rosenberg JE, et al. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. Lancet Oncol 2010; 11: 861–70.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Miklos Pless
Medizinische Onkologie
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur, Brauerstraße 15
E-Mail: miklos.pless@ksw.ch

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](#)