

Aktuelle Therapiemöglichkeiten beim Harnblasenkarzinom

A. Hegele, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Marburg.

In Europa erkranken jährlich fast 110.500 Menschen an einem Harnblasenkarzinom und 38.200 versterben pro Jahr daran [1]. Allein in Deutschland liegt die Neuerkrankungsrate bei ca. 25.000 Fällen pro Jahr mit in den letzten Jahren steigender Inzidenz. Somit gehört das Harnblasenkarzinom weltweit zu einer der häufigsten Tumorerkrankungen. Männer sind 3-mal häufiger betroffen als Frauen und bei 70% der Patienten liegt das Erkrankungsalter jenseits des 65. Lebensjahres [2]. Diese Daten verdeutlichen, dass die Prävention, die zielführende Diagnostik und die adäquate Therapie des Harnblasenkarzinoms zukünftig sowohl medizinisch als auch ökonomisch an Bedeutung gewinnen werden. Dieser Artikel soll die aktuelle Therapie der verschiedenen Stadien des Harnblasenkarzinoms in aller Kürze darstellen.

Das typische Erstsymptom ist eine kontinuierliche oder intermittierende schmerzlose Makrohämaturie. Zigarettenkonsum steigert das Risiko massiv an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, aber auch aromatische Amine, chronische Entzündungen und Medikamente (z.B. Cyclophosphamid) sind anerkannte Karzinogene. Histologisch handelt es sich in über 90% der Fälle um Urothelkarzinome, welche epithelialen Ursprungs sind. Seltener sind Plattenepithel- (ca. 5%) und Adenokarzinome (ca. 2%). Bei über 70% der Patienten besteht bei Erstdiagnose ein oberflächlicher Tumorbefund, bei 20% zeigt sich ein muskelinvasives Stadium und bei ca. 5% lassen sich Metastasen nachweisen [3].

Die Behandlung des Harnblasenkarzinoms erfolgt stadienspezifisch; zu unterscheiden sind:

- Oberflächliches Stadium (NMIBC, non muscle invasive bladder cancer)
- Muskel-invasives Stadium (MIBC, muscle invasive bladder cancer)
- Metastasiertes Stadium

Non Muscle Invasive Bladder Cancer

Die optimale Therapie umfasst initial die Durchführung einer transurethralen Blasentumorresektion (TUR-B) mit Einleitung der weiteren Therapie je nach Ergebnis der histopathologischen Aufarbeitung. Ergibt sich ein NMIBC (pTa,

pT1, Cis), ist der Blasenmuskel nicht durch Tumor infiltriert und die diagnostische TUR-B hatte bereits therapeutischen Charakter.

Nach den aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) kann man die NMIBC in verschiedene Risikogruppen unterteilen [4]:

- „low risk“ – unilokulär, pTa, G1, < 3 cm
- „intermediate risk“ – multilokulär, pTa-1, G1-2, > 3 cm
- „high risk“ – multilokulär, pT1, G3, Cis, schnelles Rezidiv

Da in bis zu 70% eine Tumorpersistenz nach primärer TUR-B beschrieben wurde, ist bei Tumoren der „intermediate-risk“- und „high-risk“-Gruppe eine erneute Resektion (Nachresektion) im Abstand von 4-6 Wochen indiziert. Eigene aktuelle Daten zeigten an über 300 Patienten einen Residualtumor in 16%. Die Residualtumorraten korrelierte mit der Multifokalität und Risikogruppe („high-risk“), nicht jedoch mit anderen Parametern wie T-Stadium, Grading etc. des Initialbefundes [5, 6].

In 70% der Fälle kommt es innerhalb von 2 Jahren zu einem Rezidiv und bei 10-20% zeigt sich im Verlauf auch ein Progress [7]. Um das Rezidivrisiko zu senken, wurden bereits Anfang des 20. Jahrhunderts verschiedene Substanzen adjuvant intravesikal instilliert. Bis dato haben sich immunstimulatorische (Bacillus

Calmette-Guérin, BCG) und chemotherapeutische Substanzen (Mitomycin C, Doxorubicin) bewährt. Aktuell wird postoperativ (innerhalb von 6 h) bei allen Patienten mit dem makroskopischen Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Befundes eine Frühinstillation mit einem Chemotherapeutikum empfohlen. Hier zeigte sich eine Reduktion der Rezidivrate um bis zu 15%. Besonders bei primären und solitären Tumoren scheint eine Frühinstillation sehr effektiv zu sein [8, 9].

Bei intermediärem Risiko wird zusätzlich nach erfolgter Nachresektion eine prophylaktische Instillationstherapie mit einem Chemotherapeutikum über 12 Monate empfohlen. Eine aktuelle Untersuchung zeigte hier v.a. Vorteile bei primären und multilokulären Tumoren [10].

Beim „high-risk“-Tumor ist die intravesikale Immuntherapie mit attenuierten BCG-Bakterien oder die radikale primäre Zystektomie indiziert. Die am meisten versprechenden Ergebnisse mit BCG existieren bei einer Erhaltungstherapie über 3 Jahre. Der genaue Wirkmechanismus ist bis heute nicht aufgeklärt, aufgrund von Nebenwirkungen brechen viele Patienten diese Therapie vorzeitig ab [11].

Unabhängig von der intravesikalen Prophylaxe müssen regelmäßige uroonkologische Kontrollen mit Zystoskopien, initial in 3-monatigen Intervallen, erfolgen.

Muscle Invasive Bladder Cancer

Erbringt die histopathologische Untersuchung der initialen TUR-B ein muskelinvasives Stadium, so stellt nach erfolgtem Staging (Rö-Thorax/MRT-Abdomen) die radikale Zystektomie inklusive Lymphadenektomie den therapeutischen „Gold-Standard“ dar [2]. Das Ausmaß der Lymphadenektomie (regional/extendiert) wird gegenwärtig diskutiert und im Rahmen von Studien evaluiert (AUO AB 25/02). Bei der Harnableitung werden kontinente und inkontinente Formen unterschieden. Die Ureterokutaneostomie stellt die älteste Form der inkontinenten Harnableitung dar und wird aktuell noch bei älteren und multimorbiden Patienten durchgeführt. Am meisten verbreitet ist die Ableitung über ein ausgeschaltetes Dünndarmsegment als Hautstoma, das sog. Ileum-Conduit. An kontinenten Harnableitungen seien die orthotope Ileumneoblase mit Anschluss an die Harnröhre und die Anlage eines katheterisierbaren (Nabelstoma) Pouches genannt. Die Wahl der Harnableitung sollte sich am Tumorbefund, nach ausführlicher Aufklärung am Wunsch des Patienten und an dessen Ko-Morbiditäten und der zu erwartenden Lebensqualität orientieren. Die durch die Operation bedingte Mortalität und Morbidität hat sich über die letzten Dekaden signifikant reduziert und das Alter stellt keinen limitierenden Faktor dar [12].

Blasenerhaltende Therapieversuche wie die alleinige TUR, Chemo-, Radiotherapie oder multimodale Therapien sind aufgrund der unzureichenden Datenlage nur bei inoperablen Patienten als Alternative zur Zystektomie zu sehen. Hier sind die Ergebnisse von laufenden Untersuchungen abzuwarten [2, 13].

Die radikale Zystektomie hat als Monotherapie aber nicht den gewünschten Langzeiterfolg: Bei ca. 50% der Patienten kommt es im Verlauf zu Metastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt lediglich bei 45-66% [14, 15]. Aus diesem Grund ist es unerlässlich, mögliche Vorteile z.B. einer zusätzlichen perioperativen Chemotherapie in die Therapie zu integrieren.

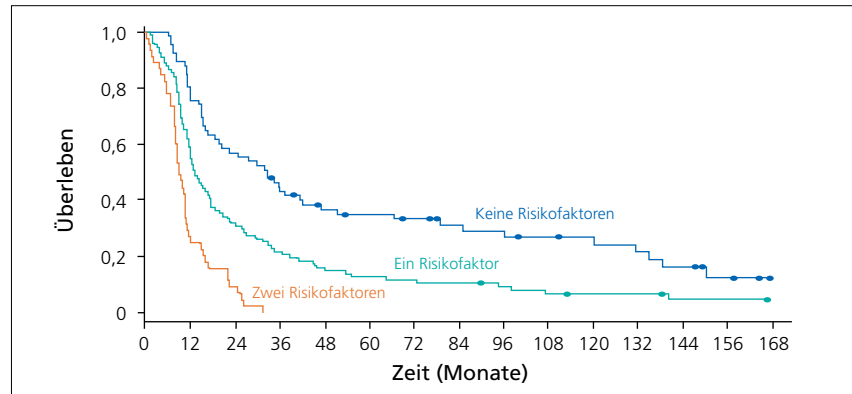


Abb. 1: Metastasiertes Harnblasenkarzinom: Abhängigkeit des Überlebens von vorhandenen Risikofaktoren (nach [23]).

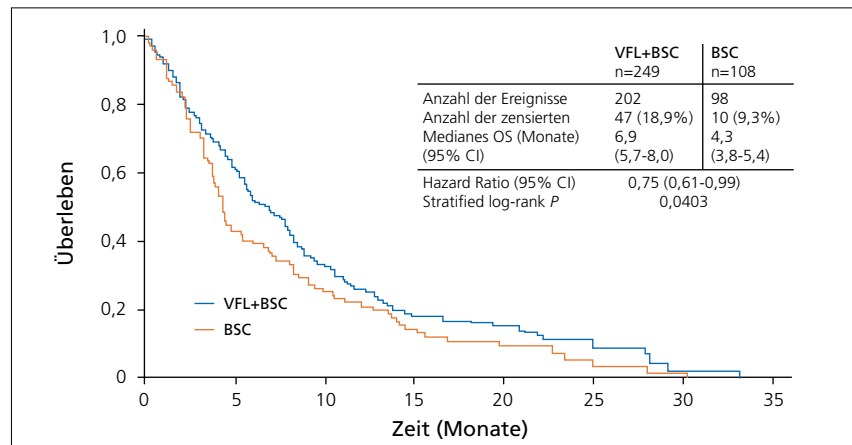


Abb. 2: Metastasiertes Harnblasenkarzinom: Signifikante Verbesserung des Überlebens unter Vinflunin (VFL) im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) (nach [29]).

Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie?

In einer großen Untersuchung des Medical Research Council (MRC) und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wurden insgesamt 976 Patienten prospektiv randomisiert: direkte radikale lokale Therapie oder 3 Zyklen Cisplatin-haltige Chemotherapie gefolgt von radikaler lokaler Therapie. Hier zeigte sich nach 10 Jahren eine Reduktion des Sterberisikos um 16% und des Auftretens von Metastasen von 23% [16]. Eine Meta-Analyse (11 Studien, n=3.005) zeigte einen Benefit von 5% nach 5 Jahren unabhängig von T-Stadium, N-Stadium, Grading etc. [17].

Eine Meta-Analyse zur adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie (6 Studien, n=491) erbrachte eine Reduktion des Sterberisikos um 25% und einen Über-

lebensvorteil von 9% nach 3 Jahren. In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein Vorteil für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Befund (pT3) und Lymphknotenmetastasen. Dies wurde durch aktuelle Daten bestätigt [18, 19].

Welcher Ansatz nun Vorteile hat, ist nicht abschließend geklärt. Ein „Head-to-Head“-Vergleich (n=140) zeigte nach 7 Jahren keinen Unterschied. Eine aktuelle Meta-Analyse bestätigt dies und zeigte Überlebensvorteile für beide Ansätze ohne Unterschiede [20, 21].

Trotz der Datenlage ist die Akzeptanz der neoadjuvanten Chemotherapie gering, in den USA werden lediglich 12% der Patienten neoadjuvant therapiert, in Europa dürfte die Anzahl noch geringer sein [22].

Die zukünftige Aufgabe muss es sein, die Patientenselektion zu verbessern

(Bildgebung, Marker, Prognosefaktoren, genomisches Profil etc.) und den Stellenwert der perioperativen Chemotherapie anhand von Studien definitiv zu evaluieren.

Metastasiertes Blasenkarzinom

Das Urothelkarzinom ist ein chemosensitiver Tumor. Im metastasierten Stadium ist die systemische Chemotherapie die einzige Therapieform, welche einen Überlebensvorteil in Phase-III-Studien gezeigt hat. Unabhängige Prognosefaktoren sind:

- Der individuelle Gesundheitszustand (Karnofsky-Index)
- Vorhandensein/Fehlen von Viszeralmetastasen.

Bei einem Karnofsky-Index < 80 und vorhandenen Viszeralmetastasen sinkt das mediane Überleben auf 9,3 Monate im Vergleich zu 33 Monaten bei gutem körperlichen Zustand (Karnofsky-Index > 80) ohne Viszeralmetastasen (Abb. 1) [23].

Cisplatin-basierte Kombinationstherapien mit Gemcitabin (GC) oder MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin) sind aktuell der Standard in der Firstline-Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase. Bei gleichen Ansprechraten (ca. 50%), vergleichbarem medianen Überleben (ca. 14 Monate) und 5-Jahres-Überleben (ca. 15%) zeigt die Kombination mit Gemcitabin ein günstigeres Toxizitätsprofil im Vergleich zu MVAC [24, 25]. Kombinationen mit anderen Wirkstoffen,

Vierfachkombinationen und Sequenzänderungen erbrachten bis dato keinen Überlebensvorteil. Die Ergänzung der GC-Kombination mit Paclitaxel zeigte lediglich eine Verbesserung der Ansprechrate ohne eine signifikante Lebensverlängerung [26]. Patienten, bei denen aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes (z.B. Niereninsuffizienz etc.) keine Cisplatin-haltige Chemotherapie möglich ist, können alternativ mit einer Carboplatin-basierten Therapie oder einer Monotherapie mit Gemcitabin oder einem Taxan behandelt werden [2, 27].

Im Falle der Notwendigkeit einer Secondline-Therapie nach Cisplatin wurden ungünstige Prognosefaktoren definiert und validiert [28]:

- Performance-Status ≥ 1
- Hb-Wert < 10 mg/dl
- Lebermetastasen

Im September 2009 erfolgte die Zulassung des Vinca-Alkaloids Vinflunin (Javlor®) in der Rezidivtherapie des fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms nach Versagen einer Platin-basierten Firstline-Therapie. In der bisher einzigen Phase-III-Studie (n=370) zeigte sich im Vergleich zur alleinigen Best-Supportive-Care-Therapie eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens (6,9 vs. 4,3 Monate) und des medianen progressionsfreien Überlebens (3 vs. 1,5 Monate) (Abb. 2). Zusätzlich kam es zu einer Verbesserung des Global Health Score (EORTC QLQ-C30) unter einer Therapie mit Vinflunin bei akzeptablem und vorhersehbarem Toxizitätsprofil (Abb. 3) [29]. Somit steht

nun erfreulicherweise eine vernünftige Therapieoption mit großem Potential für diese bis dato unbefriedigende Situation zur Verfügung.

Des Weiteren existieren jede Menge Daten zu unterschiedlichsten Substanzen aus Phase-II-Studien, welche durch Phase-III-Studien bestätigt werden müssen.

Bei erneutem Rezidiv bzw. Progress existiert aktuell keine Zulassung. Die Kombination aus Paclitaxel/Gemcitabin scheint hier vielversprechend. Als Secondline-Therapie nach Cisplatin-basierter Firstline-Therapie zeigte sich ein medianes Überleben von ca. 8 Monaten [30].

Die „neuen“ zielgerichteten Substanzen als Mono- und Kombinationstherapie haben aktuell (noch) keinen Stellenwert in der Standardtherapie des metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase und werden anhand von Studien aktuell evaluiert [31].

AUTOR

Prof. Dr. med. Axel Hegele

Klinik für Urologie
und Kinderurologie
UKGM, Standort Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg

Tel.: 06421/586 2575
Fax: 06421/586 5590
E-Mail: hegele@med.uni-marburg.de



469

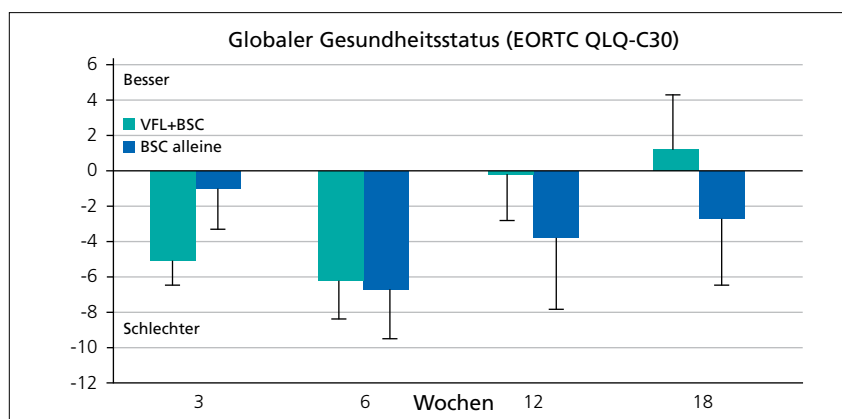


Abb. 3: Metastasiertes Harnblasenkarzinom: Gesundheitsstatus unter Vinflunin (VFL) + Best Supportive Care (BSC) vs. BSC alleine (nach [29]).

Literatur

1. Ferlay J, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127:2893-2917.
2. Bellmunt J, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment an follow up. Ann Oncol 2011;22:vi45-vi49.
3. Kirkali Z, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology 2005;66:4-34.
4. Babjuk M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol 2011;59:997-1008.

5. Engelhardt PF, et al. Die Wertigkeit einer 2nd look transurethralen Elektroresektion beim oberflächlichen Blasenkarzinom. *Akt Urol* 2011;32:173-177.
6. Hartinger J, Hegele A. Nachweis eines Residualtumors im Rahmen einer TUR-B Nachresektion. 2011, Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie.
7. Rübber H, et al. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol* 1988;139:283-285.
8. Sylvester RJ. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-2190.
9. Gudjónsson S, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009;55:773-780.
10. Serretta V, et al. A 1-year maintenance after early adjuvant intravesical chemotherapy has a limited efficacy in preventing recurrence of intermediate risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2010;106:212-217.
11. Sylvester RJ. Bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol*. 2011;18:113-120.
12. Tyrirtis SI, et al. Radical cystectomy over the age of 75 is safe and increases survival. *BMC Geriatr*. 2012 Apr 30;12(1):18.
13. Keegan KA, et al. Multimodal therapies for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Current opinion in urology* 2012;24:278-283.
14. Stein JP, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675.
15. Yafi FA, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU Int* 2011;108:539-545.
16. International Collaboration of Trialist et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2171-2177.
17. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48:202-205.
18. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patients data Advanced Bladder Cancer (ABC) meta Analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48:189-199.
19. Arranz A, et al. Final results of a risk-adapted policy of adjuvant chemotherapy (ACT) in patients with invasive bladder carcinoma (IBC). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4613).
20. Millikan R, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19:4005-4013.
21. Carcano FM, et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr e15192).
22. Feifer AH, et al. Maximizing cure for muscle-invasive bladder cancer: integration of surgery and chemotherapy. *Eur Urol* 2011;59:978-984.
23. Bajorin DF, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173-3181.
24. Sternberg CN, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*. 1985;133:403-407.
25. v. d. Maase H, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *JCO* 2005;23:4602-4608.
26. Bellmunt J, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30:1107-1113.
27. De Santis M, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II – results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009;27:5634-5639.
28. Bellmunt J, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010;28:1850-1855.
29. Bellmunt J, 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;27:4454-4461.
30. Niegisch G, et al. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel: German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4586).
31. Krege S, et al. Gemcitabine and cisplatin with or without sorafenib in urothelial carcinoma (AUO-AB 31/05). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4574).

ABSTRACT

A. Hegele, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Marburg

Bladder cancer is worldwide one of the most common malignancies. About 110.500 cases of bladder cancer are newly diagnosed in Europe every year, leading to 38.200 deaths. Also in Germany incidence is rising with actual about 25.000 new bladder cancer cases every year. Men were affected 3-fold more frequently compared to women and 70% of patients with bladder cancer are > 65 years of age. These data clearly demonstrate that prevention, diagnosis and adequate therapy of bladder cancer are getting a significant medical as well as economic public health problem. An overview about actual therapy options in different stages of bladder cancer are given.

Keywords: bladder cancer, actual therapy