

Beim fortgeschrittenen Blasenkarzinom kann das Organ nicht mehr gerettet werden.



© ZEPHYR / SPL / AGENTUR FOCUS

Therapie des fortgeschrittenen urothelialen Blasenkarzinoms

Stadiengerecht behandeln, Nebenwirkungen vermeiden

ALBRECHT SCHILLING

Wichtig für die optimale Therapie des fortgeschrittenen urothelialen Blasenkarzinoms ist die korrekte Stadieneinteilung und die Beurteilung histologischer Parameter wie etwa der Wachstumsfront des Tumors. Neue nebenwirkungsärmere Chemotherapien eignen sich sowohl für die kurative als auch die palliative Situation.

Der Begriff „fortgeschrittenes Blasenkarzinom“ steht für ein Krankheitsstadium, in dem eine organerhaltende Behandlung nicht mehr möglich ist. Aus strategischen und prognostischen Überlegungen lassen sich drei unterschiedliche Situationen definieren: das lokal fortgeschrittene Karzinom, das lokal fortgeschrittene Karzinom mit Lymphknotenmetastasen und das fortgeschrittene Karzinom mit Fernmetastasen.

Lokal fortgeschrittenes Karzinom

Darunter versteht man Tumoren des Tumorstadiums pT2 und pT3. Dazu kommen pTis- und pT1-Karzinome, die trotz einer Rezidivprophylaxe mit BCG oder Mitomycin Rezidive entwickelten. Die Therapie der Wahl bei diesen genannten Tumorstadien ist die radikale Zystektomie. Der rechtzeitige Zeitpunkt für die Indikationsstellung zur radikalen Zystektomie bei pT1G3-Karzinomen ist umstritten. Etwa 30 % der Patienten

mit einem initialen pT1G3-Tumor versterben am Harnblasenkarzinom trotz Rezidivprophylaxe. Das heißt, bei einem Drittel der Patienten hätte eine sofortige Zystektomie ohne vorausgehenden Versuch durch eine Rezidivprophylaxe die Blase zu erhalten, die Überlebenschance verbessert. Nach Entscheidungshilfen wird gesucht.

Es gibt Faktoren zur Abschätzung des Rezidiv- und Progressionsrisikos bei einem pT1-Karzinom. Kriterien sind erstens ein assoziiertes CAis, zweitens die Multifokalität und drittens ein Tumordurchmesser > 3 cm. Trifft eines dieser Kriterien zu, dann sollte zur Frühzystektomie und nicht zur Rezidivprophylaxe geraten werden. Neu zu diesen Kriterien hinzugekommen ist die histologische Beurteilung der Wachstumsfront des Tumors: Dabei kann zwischen einem trabekulären, einem nodulären und einem infiltrativen Wachstum unterschieden werden. Patienten, die eine Tumorfrente mit Zeichen eines infiltrativen

Wachstums aufweisen, haben eine signifikant schlechtere Prognose und sollten deshalb ebenfalls der Frühzystektomie zugeführt werden [1].

Lokal fortgeschrittenes Karzinom mit Lymphknotenmetastasen

Die Therapie der Wahl bei einem lokal fortgeschrittenen Karzinom mit Lymphknotenmetastasen (pT1–pT4, pN1, pN2M0) ist die radikale Zystektomie mit erweiterter pelviner Lymphadenektomie. Diese soll bis kranial der Aortenbifurkation ausgedehnt werden. Die chirurgische Therapie wird kombiniert mit einer Chemotherapie (siehe unten).

Lokal fortgeschrittenes Karzinom mit Fernmetastasen

Einerseits ist die Lebenserwartung in diesem Tumorstadium äußerst begrenzt, andererseits sind die Komplikationsmöglichkeiten wie rezidivierende Makrohämaturie, Harnstauungen oder Harnsperrern schwierig zu beherrschen, sodass eine sorgfältige Abwägung zwischen endoskopisch palliativem bzw. radikalchirurgisch palliativem Management stattfinden muss. Die palliativ endoskopische Behandlung führt oft nur zu kurzfristigen Verbesserungen der Situation, sodass der weitere klinische Weg durch eine Vielzahl von Krankenhausaufenthalten gekennzeichnet ist. Der Vorteil der palliativen Zystektomie, nämlich die lokale Freiheit vom Tumorgeschehen, muss dagegen durch einen belastenden chirurgischen Eingriff erkauft werden.

Die Chemotherapie mit palliativem Ansatz kann seit der Entwicklung von neuen Substanzen mit niedrigem Nebenwirkungsprofil wie Gemcitabin oder Taxotere zur Minderung der Krankheitssymptome in diesem Stadium erwogen werden.

Systemische Chemotherapie bei fortgeschrittenem Blasenkarzinom

Die 5-Jahresüberlebensrate des lokal fortgeschrittenen, muskelinvasiven Blasenkarzinoms nach radikaler Zystektomie liegt zwischen 55–75 %. Sie sinkt bei N-positiven Tumoren auf 25–30 %. Bei alleiniger Infiltration des perivesikalen Fettgewebes liegt sie bei 54 %. Aufgrund dieser ernüchternden Erfolgsrate der radikalen Zystektomie wurde nach neoadjuvant und adjuvant einsetzbaren chemotherapeutischen Substanzen gesucht.

Es wird gefordert, dass eine chemotherapeutische Substanz eine Ansprechrate von mindestens 50 % (komplette + partielle Remission) erzielt. Mit Cisplatin-basierten Kombinationen kann man das erreichen. Mit dem MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin)-Schema sind Ansprechraten von 45–72 % bei einer kompletten Remissionsrate von 36 % erzielt worden. Das Nebenwirkungsprofil der MVAC-Polychemotherapie ist erheblich. Neuere Substanzen wie Gemcitabin oder Taxane haben ein günstigeres Toxizitätsprofil als MVAC. Zudem können sie ersatzweise bei MVAC-refraktären Patienten als Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Die Remissionsrate für Gemcitabin-Monotherapie liegt bei 23–50 %, die der Taxane Paclitaxel und Docetaxel bei 42 bzw. 31 %. In einer prospektiven Studie (MVAC gegen Gemcitabin + Cisplatin) war das Überleben in beiden Armen der Studie identisch, die Toxizität von Gemcitabin + Cisplatin jedoch geringer [2].

Die neue Substanz Pemetrexed, die die Zulassung für die Behandlung des Pleuramesothelioms hat, wurde mit großen Erwartungen in einer Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei 15 Patienten mit einem metastasierten Blasen-tumor eingesetzt. Die Dosierung von Pemetrexed betrug 400–500 mg/m², am 15. Zyklustag gegeben. Trotz einer Begleittherapie mit Vitamin B12 und Folsäure musste die Studie wegen lebensbedrohlicher Nebenwirkungen (Lungenembolie, Diarrhö, Anurie, Herzstillstand) abgebrochen werden [3]. Auch als Zweierkombination (Pemetrexed/Gemcitabin) ist die Toxizität unverträglich hoch.

Zur Verminderung der Nephrotoxizität – eine Notwendigkeit die sich beim fortgeschrittenen Blasenkarzinom nicht selten ergibt – bzw. bei eingeschränkter Nierenfunktion – kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden.

Zweitlinienchemotherapie des metastasierten Blasenkarzinoms

Für die Situation einer Therapieresistenz bei platinvorbehandelten Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom gibt es derzeit keine standardisierte Chemotherapie. Zu diesem Thema vorgestellt wurde ein neues Vincaalkaloid, Vinflumine. Diese Substanz kann auch bei einer Kreatininclearance von < 60 ml/min eingesetzt werden [4, 5].

Zweitlinientherapie des metastasierten Blasenkarzinoms bei Resistenz gegen platinbasierte Polychemotherapie			Tab.
Substanz-Kombination	Patientenzahl	Ansprechrate (%)	Autoren
Docetaxel/Ifosfamid	22	25	Krege et al. 2001
Gemcitabin/Ifosfamid	23	22	Lin et al. 2007
Methotrexat/Paclitaxel	20	32	Bellmunt et al. 2002
Gemcitabin/Paclitaxel	41	60	Sternberg et al. 2001
Gemcitabin/Paclitaxel	27	44	Fechner et al. 2006

Die Frage, ob die systemische Chemotherapie neoadjuvant oder adjuvant erfolgen soll, ist bis heute nicht geklärt, obwohl diese Frage seit mindestens 15 Jahren heftig diskutiert wird. Trotz dieses Zeitraumes konnte ein Vorteil der neoadjuvanten gegenüber der adjuvanten Chemotherapie nicht bewiesen werden.

Neoadjuvantz bei Muskelinvasion

Welche Gründe sprechen dann für die neoadjuvante systemische Chemotherapie beim muskelinvasiven Blasenkarzinom? Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium pT3 lag bei 33 % vor 1985 und 35 % nach 1985 [6]. Diese Größenordnung hat sich bis heute nicht verändert. Aus der Onkologie wissen wir jedoch, dass die Verbesserung der Überlebensraten auf der Grundlage von evidenzbasierter Medizin nur in kleinen Schritten vorangebracht werden kann. So wurden Verbesserungen bei anderen

Kreberkrankungen wie z. B. dem Mamma- und Kolonkarzinom erzielt. Obwohl angreifbar, zeigte die neoadjuvante Behandlung mit MVAC (drei Zyklen) in einer Untersuchung der Southwest Onkologie Group, USA, einen Überlebensvorteil von 77 Monaten mit neoadjuvanter gegenüber 46 Monaten ohne neoadjuvante Behandlung [7].

Die Unteranalyse ergab allerdings, dass sich im neoadjuvant behandelten Arm mehr Patienten befanden, bei denen der Tumor zuvor endoskopisch vollständig reseziert werden konnte (pT0 Zystektomie-Befund). Das heißt, das chemotherapeutisch behandelte Kollektiv hatte eine prognostisch bessere Ausgangsposition.

Die Metaanalyse einer derzeit laufenden Untersuchung des amerikanischen Medical Research Council mit einer platinbasierten neoadjuvanten Behandlung ergab eine signifikante Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate durch die neoadjuvante Behandlung [8].

Ein theoretischer Vorteil der neoadjuvanten Therapie ist die bessere Durchblutung im nicht voroperierten Tumorgebiet und damit die bessere Anreicherung der chemotherapeutischen Substanz. Außerdem wird die Polychemotherapie aus ganz natürlichen physiologischen Gründen vor dem operativen Eingriff besser toleriert als nach dem schweren Eingriff einer Zystektomie. Damit muss rein theoretisch in weniger Fällen eine Dosisreduktion während der Chemotherapie vorgenommen werden.

Nur wenige profitieren

Welche Gründe sprechen gegen die neoadjuvante systemische Chemotherapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms? Der goldene Standard für die Behandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms im Stadium pT2pN0 ist die radikale Zystektomie mit einer Heilungsrate von bis zu 80 % [9]. Die platinbasierte Chemotherapie ist begleitet von einer erheblichen Morbidität, sodass die neoadjuvante Gabe mehrere Monate in Anspruch nimmt und die notwendige Radikaloperation erheblich verzögert stattfindet. Angesichts der begrenzten Ansprechrate auf die platinbasierte Polychemotherapie wird nur eine begrenzte Anzahl der Patienten davon profitieren, wohingegen die Mehrheit der Patienten erst verzögert der Radikaloperation zugeführt wird. Das heißt, nur eine verschwindend kleine Zahl von Patienten wird, wenn überhaupt, von der neoadjuvanten Behandlung profitieren. Die Mehrheit läuft dagegen Gefahr, während des therapiebedingten Zeitverlustes Metastasen zu entwickeln. Circa 30 % aller Patienten zeigen nach neoadjuvanter Chemotherapie eine komplette Remission. 70 % dagegen weisen eine deutliche Residualtumormasse in der Blase auf.

Adjuvante Chemotherapie bei höheren Tumorstadien

Bei der neoadjuvanten Chemotherapie wird die wichtigste therapeutische Maßnahme, nämlich die radikale Zystektomie, verzögert, was bei einer adjuvanten Chemotherapie nicht der Fall ist. Die Polychemotherapie kann dann auf der Grundlage einer exakten pathologischen Stadieneinteilung erfolgen. So kann sie bei Patienten mit dem Tumorstadium pT2pN0 und darunter vermieden werden.

Die klinische Stadieneinteilung hingegen ist unsicher. Es werden daher auch Patienten, die eigentlich keine Chemotherapie benötigen würden, aufgrund falscher Stadienzuordnung einer solchen Behandlung unterzogen. Dies zeigt folgende Studie: Es wurden in einer kleinen randomisierten Gruppe neoadjuvant und adjuvant behandelte Patienten randomisiert. Keiner der beiden Behandlungsarme zeigte einen Überlebensvorteil. Allerdings wurden 97 % der Patienten der neoadjuvanten Gruppe mit mindestens zwei Zyklen der Polychemotherapie behandelt, wogegen aufgrund der Kenntniss des Tumorstadiums nur 77 % des adjuvant behandelten Arms chemotherapiert werden mussten [10].

Für die Tumorstadien pT3/pT4 konnte durch die adjuvante Polychemotherapie in mehreren Untersuchungen ein etwa 25%iger Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen radikalchirurgischen Maßnahme bewiesen werden. Dagegen kann die Überlebensrate in den Tumorstadien pT1/pT2 durch die adjuvante Chemotherapie nicht verbessert werden. Angesichts des toxischen Wirkungsprofils der Polychemotherapie sollte diese auf die höheren Stadien des fortgeschrittenen urothelialen Blasenkarzinoms pT3/pT4 und auch auf das metastasierte Blasenkarzinom pN+/M+ beschränkt werden [11].

Literatur

- Otto W. Neuer Prognosefaktor des pT1 G3-Harnblasenkarzinoms. Urolog Nachrichten 2008; 09: 33.
- Maase von der H, Seugeler L, Roberts JT 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. J Clin Oncol 2005; 23: 4602–8.
- Hutson TE, Vukelja S, Atienza D et al. Phase 1 Study of a 3-drug regimen of gemcitabine/cisplatin/pemetrexed in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. Invest New Drugs 2008; 26: 151–8.
- Bellmunt J, Delgado FM, George C et al. Clinical activity of viufumine in transitional cell carcinoma of the urothelium and other solid tumors. Sem in Oncol 2008; 35: 34–43.
- Bonfi RD, Russo DM, Binda MM et al. Higher antitumor activity of viaflumine than vinorelbine against an orthotopic murine model of transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Oncol 2002; 7: 159–166.
- Herr HW, Dotan Z, Donat SM et al. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 2007; 177: 437.
- Grossmann HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy, compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. New Eng J Med 2003; 349: 859–66.
- Hall RR, on behalf of the Int. Collaboration of Trialists of the MRC Advanced Bladder Cancer Group; MRC Clinical trials Unit, London, UK. Updated results of a randomized controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinplastine (V) chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; Abstr. 710.
- Stein JP, Lieskorsky G, Cote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer; long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001; 19: 666.
- Millikan R, Dinney C, Swanson D 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 Onc 2001; 19: 4005.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and Meta-analysis of individual patient data. Eur Urol 2005; 48: T89.

Prof. Dr. med. Albrecht Schilling

Urologische Privatpraxis im Isar Medizin Zentrum
Sonnenstr. 24–26
80331 München
E-Mail: albrecht.schilling@isarkliniken.de