

### Maligne urogenitale Tumoren

# Aktuelle Chemotherapie bei Keimzell-, Blasen- und Prostata Tumoren

Die Sitzung «Urogenitale Tumoren» gehörte zu den grossen Fortbildungsveranstaltungen der Gesellschaften für Onkologie in Hannover, in denen der aktuelle Stand der Chemotherapiestrategien bei drei Tumorentitäten vorgestellt und diskutiert wurde.

Die therapeutischen Fortschritte und neuen Studienergebnisse bei den malignen Keimzelltumoren, beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom und beim hormonrefraktären Prostatakarzinom standen im Zentrum der Veranstaltung zur urologischen Onkologie.

## Maligne Keimzelltumoren

Keimzelltumoren sind die häufigsten malignen Tumoren bei jungen Männern zwischen 15 und 45 Jahren. In den letzten Jahrzehnten sei die Inzidenz bösartiger Keimzelltumoren bei Männern jährlich um 3 Prozent angestiegen, berichtete Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Hamburg. Die Inzidenz in Deutschland liegt derzeit bei etwa 10/100 000.

Nicht alle Keimzelltumoren finden sich in den Gonaden. Ein kleiner Anteil zwischen 3 und 5 Prozent ist primär extragonadal lokalisiert, zum Beispiel retroperitoneal, mediastinal oder zerebral. Bei 40 Prozent der Tumoren handelt es sich histologisch um Seminome, die hochempfindlich gegen Strahlen sind. Die übrigen 60 Prozent sind die eher Chemotherapie-sensiblen Nichtseminome, zu denen Teratome, Chorionkarzinome, Dottersack-

tumoren und embryonale Karzinome gehören. Eine Übersicht zum Staging von Keimzelltumoren mit den Charakteristika im Stadium I bis III ist in *Tabelle 1* aufgeführt.

Maligne Keimzelltumoren zählen grundsätzlich zu den Tumoren mit der höchsten

Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika. Selbst im metastasierten Stadium beträgt die Heilungsrate unter der Therapie 70 bis 80 Prozent.

## Nichtseminome: adjuvante Therapie bei vaskulärer Invasion

Mehr als die Hälfte aller malignen Keimzelltumoren werden im Stadium I diagnostiziert, wo der Tumor noch auf den Hoden begrenzt ist. Bei nichtseminomatösen Tumoren liegt der Anteil von Frühkarzinomen mit etwa 50 Prozent



Hannover – hier das historische Rathaus – war im letzten Herbst Tagungsort des fünftägigen Krebskongresses im deutschsprachigen Dreiländertreff Deutschlands, Österreichs und der Schweiz

## Fortbildung «Urogenitale Tumoren»

### Aktuelle Rolle der Chemotherapie bei malignen Keimzelltumoren des Mannes

Bokemeyer C.: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Medizinische Klinik II, Hamburg, Deutschland.

### Chemotherapie des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms

De Santis M.: Kaiser Franz Josef Spital, 3<sup>rd</sup> Med. Dept. with Oncology, Wien, Österreich.

### Fortschritte in der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms

Kollmannsberger C.: British Columbia Cancer Agency, Vancouver Cancer Centre, Div. of Medical Oncology, Vancouver, Kanada.

niedriger als bei Seminomen, wo dieser Anteil 60 bis 70 Prozent beträgt.

Für die Entscheidung, ob adjuvante Therapien im Anschluss an die Orchiektomie indiziert respektive sinnvoll sind, sind bestimmte Risikoscores ausschlaggebend. Bei nichtseminomatösen Tumoren hat sich die vaskuläre Invasion des Primärtumors als wichtigster Risikomarker herausgestellt. Fehlt dieser Marker, besteht ein Progressionsrisiko von nur 10 bis 15 Prozent verglichen mit 50 Prozent bei Tumoren mit vaskulärer Invasion.

Patienten mit Nichtseminomen, die Gefässinvasion zeigen, sollten deshalb eine adjuvante Chemotherapie mit zwei Zyklen PEB (= Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) erhalten. Anderenfalls kann mit der Chemotherapie gewartet werden, bis ein Rezidiv auftritt. Rezidive ereignen sich zu 60 Prozent im ersten Jahr, zu 25 Prozent im zweiten, danach kaum noch.

### Seminome: adjuvantes Carboplatin oder Bestrahlung

Patienten mit Seminomen im Stadium I sollten laut Bokemeyer eine adjuvante Therapie erhalten, wenn der Primärtumor einen Durchmesser von > 4 cm aufweist oder das Rete testis infiltriert ist. Denn die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs kann durch die adjuvante Therapie im Vergleich zur Strategie der alleinigen Beobachtung deutlich gesenkt werden. Lange Zeit galt bei Seminomen die adjuvante Strahlentherapie als Standard. Eine grosse randomisierte Vergleichsstudie hat jedoch gezeigt, dass bezüglich der Heilungsraten die adjuvante Strahlentherapie der paraaortalen Region mit 20 oder 30 Gy der adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin (ein Zyklus AUC7 oder zwei Zyklen AUC5) vergleichbar ist (1). In beiden Fällen überlebten etwa 95 Prozent der Patienten drei Jahre rezidivfrei. Nach der adjuvanten Chemotherapie kommt es häufiger zu Rezidiven in den abdominalen Lymphknoten. Dagegen treten nach Bestrahlung häufiger Rezidive ausserhalb des Abdomens auf.

### Auch im metastasierten Stadium häufig heilbar

Bei Patienten mit metastasierten nicht-seminomatösen Tumoren gilt die primäre Chemotherapie mit sekundärer Resektion des Tumorrests als Standardtherapie. Etwa 60 Prozent der Patienten haben nach dem IGCCCSG-Score (= International Germ Cell Cancer Collaborative Study Group) eine gute Prognose mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 90 Prozent (vgl. Tabelle 2). 25 Prozent gehören in die Gruppe mit mittelmässiger Prognose (Fünfjahresüberlebensrate 80%). Von den 15 Prozent der Patienten, die eine schlechte Prognose aufweisen, überleben nur 45 Prozent fünf Jahre (vgl. Tabelle 3).

Patienten mit einem metastasierten Nichtseminom guter Prognose sollten nach Empfehlung der European Germ Cell Cancer Consensus Group 2004 drei Zyklen PEB (= Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) erhalten, Patienten mit mittelmässiger und schlechter Prognose vier Zyklen. Bei Kontraindikationen gegen Bleomycin können alternativ bei guter Prognose vier Zyklen PE (Cisplatin, Etoposid) beziehungsweise bei mittelmässiger und schlechter Prognose vier Zyklen PEI (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) eingesetzt werden. Der Granulozytenkolonien-stimulierende Faktor (G-CSF) sollte erst dann prophylaktisch verabreicht werden, wenn im vorhergehenden Zyklus ein neutropenisches Fieber aufgetreten ist.

In klinischen Studien werden derzeit Therapieansätze untersucht, mit denen sich die Prognose der beiden Patientengruppen mit mittelmässiger und schlechter Prognose weiter verbessern lässt: Dazu gehören neue Medikamente wie Paclitaxel und die sequenzielle Hochdosis-Chemotherapie. Paclitaxel scheint die Ergebnisse der vier Zyklen PEB bei Patienten mit mittelmässiger Prognose um 10 Prozent anheben zu können, wie vorläufige Ergebnisse zeigen. Eine sequenzielle Hochdosis-Chemotherapie verbessert möglicherweise die Überlebensebenen von Patienten mit schlechter Prognose. Laufende Studien in Europa und den USA werden den Stellenwert dieser Strategien klären.

### Salvageotherapie beim Rezidiv

Kommt es zu einem Rezidiv, muss zunächst mittels bildgebender Verfahren (PET) und Tumormarkeranalyse geklärt werden, ob der Tumor resektabel ist oder ob eine Salvagechemotherapie angestrebt werden kann. Nach einer vorausgehenden PEB-Therapie kommt als Salvageotherapie PVB (= Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin) in vier Zyklen in Betracht. Auch neue Kombinationen wie TIP (= Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin) bei guter Prognose oder Paclitaxel, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid bei Patienten mit ungünstiger Prognose haben sich als wirksam erwiesen. Laufende Studien der German Testicular Cancer Study Group prüfen den Stellenwert neuer Medikamente wie Oxaliplatin, Gemcitabin und Paclitaxel – allein oder in Kombination

Tabelle 1:

### Staging von Keimzelltumoren

(gemäss Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Hamburg)

#### Stadium I: auf Hoden begrenzt

- A: keine Gefässinvasion, Tunica vaginalis (t.v.) frei
- B: Gefässinvasion/t.v.
- S: erhöhte Marker

#### Stadium II: retroperitoneale Lymphknoten betroffen

- A: < 2 cm
- B: < 5 cm
- C: > 5 cm

#### Stadium III: supradiaphragmatisch

- A: Lymphknoten
- B: Lungenmetastasen
- C: andere Organmetastasen

Tabelle 2:

### «Gute Prognose» bei Keimzelltumoren gemäss IGCCCSG-Klassifikation

(IGCCCSG = International Germ Cell Cancer Collaborative Study Group)

(gemäss Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Hamburg)

#### Nichtseminome:

- ▲ testikulärer/retroperitonealer Tumor und
- ▲ «gute Marker\*» (s.u.) und
- ▲ keine viszerale Metastasen ausserhalb der Lunge

#### Seminome:

- ▲ jede Lokalisation und
- ▲ keine viszerale Metastasen ausserhalb der Lunge

#### \*«Gute Marker»:

- ▲ AFP < 1000 ng/ml und
- ▲ HCG < 1000 ng/ml (5000 IU/l) und
- ▲ LDH < 1,5 x N (N = oberer Normwert)

tion – bei refraktärem Hodenkrebs. Bokemeyer forderte die anwesenden Kollegen dringend dazu auf, Patienten für diese Studien anzumelden, um die Therapie dieser gut heilbaren, aber immer noch gefährlichen Malignome weiter zu verbessern.

### Fortgeschrittener Blasenkrebs

Bei etwa 20 bis 25 Prozent der Patienten mit Blasenkrebs findet sich bei der Diagnose eine fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten beträgt nur drei bis sechs Monate. Die Response-raten auf eine Monochemotherapie mit verschiedenen Substanzen liegen im metastasierten Stadium zwischen 13 und 42 Prozent. Auf das Überleben wirken sich Einzelsubstanzen folglich kaum aus.

### Neuer Standard mit Gemcitabin/Cisplatin

Auf Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapien sprechen 50 bis 70 Prozent der Patienten an, komplette Remissionen werden bei 15 bis 25 Prozent erreicht. Dennoch wird die Mehrzahl der Patienten, die auf die Chemotherapie ansprechen, schon im ersten Jahr einen Rückfall erleiden – bei einem medianen Überleben von 12 bis 14 Monaten.

Die bisherige Standardtherapie des Cisplatin-basierten Kombinationsregimes MVAC (= Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin) kann nur ein Viertel der Patienten in voller Dosis erhalten. Als neuer Standard hat sich deshalb GC (= Gemcitabin und Cisplatin) etabliert, wie Dr. med. Maria De Santis, Wien, betonte. Im direkten Vergleich beeinflussten MVAC und GC die Response-rate, die Zeit bis zur Progression und das Gesamtüberleben gleichermassen. Doch die hämatologische Toxizität und die Hospitalisierungsrate waren bei GC geringer. So entwickelten nur 2 Prozent im Vergleich zu 14 Prozent der Patienten ein neutropenisches Fieber (2).

Mit dem Ziel, die dürftigen Überlebensraten weiter zu verbessern, wurden mehrere neue Dreifachkombinationen evaluiert. Ein neues Regime aus Paclitaxel, Cisplatin und Gemcitabin wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie (EORTC

30897) mit dem Standard GC verglichen. Die Studie wurde im letzten Jahr geschlossen mit 627 randomisierten Patienten und läuft gegenwärtig.

### Zwei prognostische Faktoren entscheidend

Aus retrospektiven Analysen wird deutlich, dass das Überleben vor allem zu zwei prognostischen Faktoren eine enge Relation zeigt: zum Performance-Status und zum Vorhandensein respektive Fehlen viszeraler Metastasen. Patienten, die an Phase-II-Studien teilnahmen, überlebten bis zu 33 Monate, wenn weder ein schlechter Performance-Status noch viszerale Metastasen vorlagen. Patienten mit beiden Risikofaktoren überlebten dagegen nur neun Monate (3).

Man geht davon aus, dass heute bis zur Hälfte aller Patienten mit Urothelkarzinomen für Cisplatin-basierte Regime nicht geeignet sind – aus Altersgründen, wegen eines schlechten Performance-Status oder wegen einer beeinträchtigten renalen oder kardialen Funktion. Deshalb sind für diese Patientengruppe in schlechtem Zustand alternative Kombinations-Chemotherapien erforderlich.

Die EORTC untersucht derzeit in einer randomisierten Phase-II/III-Studie Wirksam- und Verträglichkeit von Carboplatin, Methotrexat und Vinblastin im Vergleich zu Carboplatin/Gemcitabin bei den beschriebenen Patienten. Im Phase-II-Teil zeigten sich Response-raten von über 30 Prozent bei einer Akuttoxizität unter 20 Prozent. Im Phase-III-Teil zeichnet sich eine längere Überlebenszeit ab. Da 30 Prozent der Primärtumoren und 70 Prozent der viszeralen Metastasen HER-2 überexprimieren, wurde auch Trastuzumab mit Paclitaxel/Carboplatin/Gemcitabin kombiniert. Eine entsprechende Phase-III-Studie befindet sich in Planung. Für Relapspatienten gibt es bis jetzt keine Standard-Zweitlinientherapie. In einer Reihe von Monotherapie-Studien hat sich insbesondere Vinflumin mit guten Phase-II-Studienergebnissen als aussichtsreich erwiesen. Eine Phase-III-Studie vergleicht derzeit Vinflumin mit «best supportive care». Auch Pemetrexed und Paclitaxel/Gemcitabin haben positive Ergebnisse in einer Phase-II-Untersuchung erzielt.

Tabelle 3:

### «Schlechte Prognose» bei Keimzelltumoren gemäss IGCCSG-Klassifikation

(IGCCSG = International Germ Cell Cancer Collaborative Study Group)

(gemäss Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Hamburg)

#### Nichtseminome:

- ▲ Primär mediastinal oder gonadal/retroperitonealer Tumor mit
- ▲ nicht pulmonaler viszeraler Metastasierung oder
- ▲ «ungünstigen Tumormarkern» (s.u.)

#### «Ungünstige Marker»

- ▲ AFP > 10 000 ng/ml oder
- ▲ HCG > 50 000 ng/ml oder
- ▲ LDH > 10 x N  
(N = oberer Normwert)

### Hormonrefraktäres Prostatakarzinom

Einer von acht Männern wird im Laufe seines Lebens an einem Prostatakarzinom erkranken, so die aktuell beobachteten Inzidenzraten des häufigsten Tumors des Mannes. Todesfälle sind fast alle auf das hormonrefraktäre Prostatakarzinom zurückzuführen, das eine besondere Herausforderung für die Therapie darstellt.

Als hormonrefraktär bezeichnet man ein Prostatakarzinom, wenn es Progression zeigt, obwohl der Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau gehalten wird. Die Entwicklung von einem hormonsensitiven und androgenabhängigen zu einem hormonrefraktären Karzinom ist ein komplexer multifaktorieller Prozess mit klonaler Selektion und Adaptation, währenddessen sich eine grosse Zahl molekularer Mechanismen abspielt, erklärte PD Dr. Christian Kollmannsberger, Vancouver. Viele davon betreffen den Androgenrezeptor und seine Signalkaskade.

### Sekundäre hormonelle Strategien

Heute lässt sich eine Progression der Krankheit durch Anstieg des Prostata-spezifischen Antigen-(PSA)-Spiegels sehr viel früher als noch vor einigen Jahren feststellen. Dies eröffnet neue Chan-

cen für die Therapie, die auf Überlebensverlängerung und Symptomkontrolle abzielt. Ob die primäre Hormontherapie bei einem hormonrefraktären Prostatakarzinom fortgeführt werden soll, ist durch kontrollierte Studien im Prinzip nicht beantwortet. Meist werden LHRH-Agonisten aber weitergegeben, um den Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau zu halten.

Darüber hinaus kommen sekundäre hormonelle Strategien zum Einsatz: Dazu gehören die totale Androgenblockade durch zusätzliche Antiandrogene, ein Wechsel des Antiandrogens sowie die Hemmung der adrenalen Steroidsynthese mit Ketokonazol oder Kortikosteroiden. Bei 10 bis 40 Prozent dieser sekundären Hormontherapien tritt eine PSA-Response auf. Der Überlebensvorteil dieser Sekundärtherapie ist jedoch unklar.

### **Docetaxel/Prednison als neuer Standard**

Die Ansprechraten auf sämtliche Monotherapiechemotherapeutika lagen bisher im Bereich von 10 bis 20 Prozent, ohne dass ein Überlebensvorteil erzielt wurde. Die Standardchemotherapie mit Mitoxantron/Prednison verbesserte in randomisierten Studien zwar auch nicht das Überleben, führte aber zu einer signifikanten

symptomatischen Besserung des Zustandes und wurde deshalb zugelassen.

Vor kurzem haben zwei grosse randomisierte Studien einen klaren Überlebensvorteil für Docetaxel gegenüber der Standardtherapie (Mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 plus 2 x 5 mg Prednison an Tag 1 bis 21) gezeigt. In der ersten Studie (TAX 327) wurde Docetaxel mit Prednison (2 x täglich 5 mg) kombiniert und alle drei Wochen in einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> oder wöchentlich in einer Dosis von 30 mg/m<sup>2</sup> appliziert. In der zweiten Studie (SWOG 9916) kam Docetaxel zusammen mit Estramustin alle drei Wochen zum Einsatz (60 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel an Tag 2 plus 280 mg Estramustin 3 x täglich an Tag 1 bis 5).

Die zusätzliche Gabe von Docetaxel alle drei Wochen verringerte die Mortalität um 24 Prozent und verlängerte das mediane Überleben um 2 1/2 Monate. Darüber hinaus nahmen Schmerzen und PSA-Konzentration in den Docetaxel-Gruppen deutlicher ab, und die Patienten gewannen an Lebensqualität. Aus diesen beiden Studien sei Docetaxel/Prednison als neuer Therapiestandard für die Ersttherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms hervorgegangen, so Kollmannsberger.

### **Neue zielgerichtete Therapeutika kommen hinzu**

Inzwischen wird Docetaxel in Kombination mit neuen Substanzen wie Bevacizumab oder Atrasentan in Phase-III-Studien beim hormonrefraktären Prostatakarzinom untersucht. Auch Antisense-Nukleotide gegen BCL-2, Sorafinib oder m-TOR-Inhibitoren werden als Einzelsubstanzen bei asymptomatischen Patienten oder in Kombination mit Docetaxel erprobt.

Der Nutzen einer Zweitlinientherapie ist derzeit noch nicht sicher belegt. Nach retrospektiven Analysen könnte Mitoxantron/Prednison für bestimmte Patienten geeignet sein. Für die meisten Patienten werden jedoch aktivere Therapien gebraucht. Prospektive Studien untersuchen derzeit eine Reihe von neuen Zweitlinientherapiekonzepten. ▲

Dr. med. Angelika Bischoff

Interessenkonflikte: keine.

Quelle:

Vorträge auf der Fortbildung «Urogenitale Tumoren», 4. Oktober 2005.

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie.

Internet: [www.haematologie-onkologie-2005.de/](http://www.haematologie-onkologie-2005.de/)

## Prisma

# Letrozol in der Einstiegsadjuvanz

Der Aromatasehemmer Letrozol (Femara®) erhält die US-Zulassung für die Einstiegsbehandlung von Brustkrebs im Frühstadium nach dem chirurgischen Eingriff (adjuvante Behandlung) bei postmenopausalen Frauen.

Die US-Zulassung beruht auf Ergebnissen der BIG-1-98 Studie, die kürzlich im «New England Journal of Medicine» (1) veröffentlicht wurde. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Aromatasehemmers mit jener von Tamoxifen als Einstiegstherapie nach dem chirurgischen Eingriff (adjuvante

Behandlung) bei 8010 postmenopausalen Frauen mit hormonsensitivem Brustkrebs im Frühstadium verglichen. In der vierarmigen Studie erhielten die Patientinnen Letrozol oder Letrozol und danach Tamoxifen, oder Tamoxifen oder Tamoxifen und danach Letrozol. Nach einem mittleren Follow-up von etwas mehr als zwei Jahren hatte Letrozol das Rezidivrisiko um weitere 21 Prozent ( $p = 0,002$ ) gegenüber der durch Tamoxifen bereits erreichten Risikoverringerung gesenkt. Darüber hinaus hatten die Frauen unter Letrozol ein um 27 Prozent ( $p = 0,0012$ ) geringeres Risiko

für Metastasenbildung. Das hochgerechnete Fünf-Jahres-Überleben betrug 81,4 versus 84 Prozent.

Die Herstellerfirma Novartis erhielt kürzlich auch die Zulassung in Grossbritannien für diese Indikation. Weitere Zulassungen in EU- und weiteren Ländern werden für dieses Jahr erwartet. ▲

hir

Quellen:

[global-distribution@prnewswire.co.uk](mailto:global-distribution@prnewswire.co.uk)  
1. NEJM 2005; 353: 2747–2757.