



Retz · Gschwend



Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie

2. Auflage

mit
CD ROM

 Springer

M. Retz

J. Gschwend

Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie

2. Auflage

M. Retz
J. Gschwend

Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie

2. Auflage

Unter Mitarbeit von S. Michels und T. Maurer

Mit 20 Abbildungen und 85 Tabellen

 Springer

PD Dr. med. Margitta Retz

Urologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München

Prof. Dr. med. Jürgen Gschwend

Urologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München

Ihre Meinung interessiert uns: www.springer.com/978-3-642-10380-3

ISBN-13 978-3-642-10380-3 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin

Springer-Verlag GmbH
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

springer.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Peter Bergmann, Heidelberg
Projektmanagement: Ina Conrad, Heidelberg
Lektorat: Cornelia Funke, Mainz
Zeichnung: bitmap, Mannheim
Layout und Einbandgestaltung: deblik Berlin
Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg
Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

SPIN: 12794072

Gedruckt auf säurefreiem Papier 2111 – 5 4 3 2 1 0

Danksagung

Für die stetige Diskussion und die wertvollen Beiträge zur medikamentösen Tumorthherapie in der Urologie gilt ein besonderer Dank meiner Kollegin Frau PD Dr. med. Kathleen Herkommer der Klinik und Poliklinik für Urologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

Vorwort

Mit Einführung der neuen Onkologie-Vereinbarung zeigte sich rasch, dass großer Bedarf an einer kompakten Weiterbildung im Bereich der medikamentösen Tumorthherapie in der Uroonkologie besteht. Durch die Aufnahme der fakultativen Zusatzweiterbildung »Medikamentöse Tumorthherapie« in die Weiterbildungsverordnung erlangt dieser Schwerpunkt im Fachgebiet Urologie zusätzlich besondere Bedeutung, woraus eine dringliche Notwendigkeit zur Aneignung umfangreicher Kenntnisse onkologischer Therapieprinzipien resultiert. In den letzten zwei Jahren konnte sowohl eine rasante Entwicklung an neuen Target-Therapeutika als auch die Erstellung aktualisierter Leitlinien beobachtet werden, weshalb die Überarbeitung der »Medikamentösen Tumorthherapie in der Uroonkologie« für eine 2. Auflage kurzfristig erforderlich wurde.

Das aktuelle Lehrbuch wurde dem Prüfungskatalog zur Zusatzweiterbildung »Medikamentöse Tumorthherapie« entsprechend deutlich erweitert. Es umfasst darüber hinaus neue Kapitel zur »Intravesikalen Therapie beim oberflächlichen Blasenkarzinom«, »Supportivtherapie bei Knochenmetastasen« und »Therapie des Peniskarzinoms«. Zahlreiche Kapitel wurden zudem nach den aktuellen Leitlinien vollständig überarbeitet; dazu gehören die »Behandlung der tumorbedingten Anämie« und »Target-Therapeutika beim Nierenzellkarzinom«. Neben den aktualisierten Schemata für alle gängigen Chemo- und Target-Therapien wurden zusätzlich »Arzt-Patienten Tagebücher« für den praktischen Alltag erstellt. Neu in dieser Auflage ist die integrierte CD-ROM mit den so auch elektronisch verfügbaren Chemo- und Target-Therapieschemata sowie Patientenaufklärungen.

Das knapp gehaltene Lehrbuch stellt damit ein ideales Medium zur Vorbereitung auch für die Prüfung »Medikamentöse Tumorthherapie« dar und bietet eine schnelle und umfassende Übersicht zur Therapie in der Uroonkologie für alle urologisch tätigen Kollegen in Klinik und Praxis. Darüber hinaus wird das vorliegende Buch den onkologisch tätigen Urologen, aber auch andere Fachkollegen und Studenten, die sich mit urologischen Tumorerkrankungen befassen, bei ihrer täglichen Arbeit am Krankenbett oder in der uroonkologischen Schwerpunktpraxis ständig begleiten.

Priv.-Doz. Dr. med. Margitta Retz
Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend
München im Juni 2010

Über die Autoren



Lebenslauf Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend:

Herr Professor Dr. med. Jürgen E. Gschwend hat seine Ausbildung an der Urologischen Universitätsklinik in Ulm und am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York absolviert und ist seit dem Jahr 2006 Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar an der Technischen Universität München. Der Schwerpunkt seiner Tätigkeit liegt im Bereich der operativen und medikamentösen Therapie urologischer Tumorerkrankungen, der Durchführung klinischer Studien sowie der translationalen und molekularen Uroonkologie. Professor Gschwend ist derzeit Vorsitzender des Arbeitskreises Onkologie (AKO) der Deutschen Gesellschaft für

Urologie, stellvertretender Sprecher der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft, stellvertretender Vorsitzender des Tumorzentrums München sowie Leitlinienkoordinator der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU).



Lebenslauf PD Dr. med. Margitta Retz:

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Margitta Retz absolvierte die Studien der Humanmedizin und der Biologie an der Philipps-Universität in Marburg. Ihre Ausbildung zur Fachärztin für Urologie erfolgte an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und an den Universitätskliniken des Saarlandes. Es schlossen sich Auslandstätigkeiten an der Mayo Medical School in Minnesota, am Kantonsspital St. Gallen und am Universitätsklinikum Mansoura in Ägypten an. Frau PD Dr. Retz arbeitete als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der University of California, San Francisco sowie als Dozentin an der UCSF Medical School, San Francisco. Seit 2006 ist sie als Oberärztin an der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar an der Technischen Universität München tätig. Daneben ist Frau PD Dr. Retz Leiterin der Sektion Urologische Onkologie, des urologischen Studienzentrums sowie der translationalen experimentellen Forschung. Zusätzlich ist sie stellvertretende Vorsitzende des Tumorzentrums München der Sektion Uroonkologie, Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft und Vorsitzende des Deutschen Forschungsverbundes Blasenkarzinom e. V.

Inhaltsverzeichnis

I Therapieübersicht

1	Tumorerkrankungen und medikamentöse Therapie	3
1.1	Zytostatika und Target-Therapeutika	4
1.2	Nierenzellkarzinom (NZK)	4
1.2.1	Einteilung der histologischen Subtypen	4
1.2.2	Risikogruppen beim metastasierten Nierenzellkarzinom	4
1.2.3	Therapieübersicht beim metastasierten Nierenzellkarzinom	5
1.2.4	Studienübersicht der Target-Therapeutika	5
1.3	Metastasiertes Prostatakarzinom	6
1.3.1	Auszug aus den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie	6
1.3.2	Klinischer Verlauf unter Hormontherapie und Chemotherapie	8
1.3.3	Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms	8
1.3.4	Ist die Fortführung der Hormonblockade beim CRPC sinnvoll?	8
1.3.5	Docetaxel-Chemotherapie beim CRPC	8
1.3.6	Neue Therapieansätze beim CRPC	9
1.4	Hodentumor	10
1.4.1	Klassifikation	10
1.4.2	Therapie des Seminoms	12
1.4.3	Therapie des Nichtseminoms	13
1.5	Harnblasentumore	14
1.5.1	Oberflächlicher Harnblasentumor – intravesikale Therapie	14
1.5.2	Fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom	18
1.6	Peniskarzinom	21
1.6.1	Epidemiologie und Risikofaktoren	21
1.6.2	TNM-Klassifikation	21
1.6.3	Therapie des Peniskarzinoms	22
1.6.4	Chemotherapie des metastasierten Peniskarzinoms	23
	Literatur	23

II Antineoplastische Substanzen

2	Zytostatika	29
2.1	Zellzyklus	30
2.2	Klassifikation der Zytostatika	30
2.2.1	Alkylantien	30
2.2.2	Platinanaloga	30
2.2.3	Interkalantien	30
2.2.4	Antibiotika	31
2.2.5	Antimetabolite	31
2.2.6	Mitosehemmer	31
2.2.7	Topoisomerasehemmer	31
2.3	Substanzprofile der Zytostatika	31
2.3.1	Bleomycin	31
2.3.2	Carboplatin	31
2.3.3	Cisplatin	32
2.3.4	Docetaxel	33
2.3.5	Doxorubicin (=Adriamycin)	33
2.3.6	Estramustinphosphat	34
2.3.7	Etoposid	34
2.3.8	Fluorouracil	35
2.3.9	Gemcitabin	35
2.3.10	Ifosamid	35
2.3.11	Methotrexat	36
2.3.12	Mitoxantron	36
2.3.13	Paclitaxel	36
2.3.14	Pemetrexed	37
2.3.15	Vinblastin	37
2.3.16	Vinflunin	37
	Literatur	38
3	Hormone	39
3.1	Hormonklassifikation	40
3.2	Substanzprofile	40
3.2.1	LH-RH-Analoga	40
3.2.2	LH-RH-Antagonisten	41
3.2.3	Nichtsteroidale Antiandrogene	42
3.2.4	Steroidale Antiandrogene	42
3.2.5	Östrogene	43
3.2.6	5- α -Reduktasehemmer	43
3.2.7	Adrenale Androgeninhibitoren	44
	Literatur	44

4 Target-Therapeutika 45

4.1 Wie können Zellen Botschaften lesen
und beantworten?46

4.2 Klassifikation und Angriffspunkte46
Literatur50

**5 Target-Therapeutika beim
Nierenzellkarzinom 51**

5.1 Sunitinib (Sutent®)52

5.1.1 Dosierung52

5.1.2 Toxizitäten52

5.1.3 Checkliste vor und während der
Therapie mit Sunitinib53

5.2 Sorafenib (Nexavar®)54

5.2.1 Dosierung54

5.2.2 Toxizitäten54

5.2.3 Checkliste vor und während der
Therapie mit Sorafenib55

5.3 Temsirolimus (Torisel®)56

5.3.1 Dosierung56

5.3.2 Toxizitäten56

5.3.3 Checkliste vor und während der
Therapie mit Temsirolimus57

5.4 Everolimus (RAD001)58

5.4.1 Dosierung58

5.4.2 Toxizitäten58

5.4.3 Checkliste vor und während der
Therapie mit Everolimus59

5.5 Bevacizumab (Avastin®) plus
Interferon α-2a (Roferon A®)60

5.5.1 Dosierung60

5.5.2 Toxizitäten60

5.5.3 Checkliste vor und während der
Therapie mit Bevacizumab plus
Interferon α-2a61

5.6 Pazopanib (Votrient®)62

5.6.1 Dosierung62

5.6.2 Toxizitäten62

5.6.3 Checkliste vor und während der
Therapie mit Pazopanib63

5.7 Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus
und Everolimus: Wechselwirkungen
mit anderen Arzneimitteln64
Literatur64

III Nebenwirkungen und Komplikationen

6 Paravasate 67

6.1 Definition68

6.2 Gewebenekrospotenzial68

6.3 Klinischer Verlauf68

6.4 Präventionsmaßnahmen68

6.5 Allgemeine Notfallmaßnahmen68

6.6 Spezielle Notfallmaßnahmen69

6.6.1 Trockene Wärme69

6.6.2 Trockene Kühlung69

6.6.3 Antidot nach Paravasatbildung69

6.7 Paravasat-Notfallkoffer70

6.8 Spezifische Therapiemaßnahmen70
Literatur72

**7 Prophylaxe und Therapie von
Infektionen bei Neutropenie 73**

7.1 Definition und Einteilung74

7.2 Asymptomatische Neutropenie74

7.2.1 Umkehrisolierung74

7.2.2 Infektionsprophylaxe74

7.3 Febrile Neutropenie74

7.3.1 Definition74

7.3.2 Wichtige Grundsätze74

7.3.3 Diagnostik75

7.3.4 Häufigstes Erregerspektrum75

7.3.5 Klassifikation75

7.3.6 Therapie76
Literatur78

**8 Therapie und Prophylaxe der
Neutropenie mit koloniestimulierenden
Faktoren (CSF) 81**

8.1 Einsatz bei Neutropenie82

8.1.1 Asymptomatische Neutropenie82

8.1.2 Febrile Neutropenie82

8.2 Einsatz bei Chemotherapie82

8.2.1 Primärprophylaxe82

8.2.2 Sekundärprophylaxe82

8.3 Chemotherapieassoziierte Risiken der
febrilen Neutropenie83

8.4 Algorithmen der Primärprophylaxe
mit CSF83

8.5	Koloniestimulierende Faktoren und Dosierung	84	10.8	Cannabinoide als alternative Antiemetika	93
8.6	Nebenwirkungen	84	10.8.1	Dosierung	93
8.7	Therapiedauer mit G-CSF (Filgrastim, Lenograstim)	84	10.8.2	Nebenwirkungen	93
	Literatur	84		Literatur	93
9	Behandlung der therapie- und tumorbedingten Anämie	85	11	Supportivtherapie bei Diarrhoe	95
9.1	Häufigkeit	86	11.1	Diarrhoeinduzierende antineoplastische Substanzen	96
9.2	Differenzialdiagnostik	86	11.2	Basisdiagnostik der chemotherapieinduzierten Diarrhoe	96
9.3	Basislabordiagnostik	86	11.3	Therapie der chemotherapieinduzierten Diarrhoe	96
9.4	Erythropoesestimulierende Agentien bei Tumoranämie	86		Literatur	97
9.4.1	Wichtige Informationen zum Einsatz von ESA	86	12	Supportivtherapie bei Stomatitis und Mukositis	99
9.4.2	Europäische Richtlinien der EORTC	87	12.1	Klassifikation der Stomatitis und Mukositis	100
9.4.3	Applikation	87	12.2	Orale Keimbesiedelung	100
9.4.4	Dosierung	88	12.3	Risikofaktoren	100
9.5	Eisensubstitution	88	12.4	Prophylaxe	100
9.5.1	Applikation	88	12.5	Topische Therapie	100
9.5.2	Dosierung	88		Literatur	101
	Literatur	88	13	Supportivtherapie bei Hautveränderungen unter Thyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren	103
10	Supportivtherapie bei Emesis	89	13.1	Hautveränderungen	104
10.1	Klassifikation und Pathophysiologie der chemotherapieinduzierten Emesis	90	13.2	Supportivtherapie	104
10.1.1	Akut auftretende Übelkeit und Erbrechen ..	90	13.2.1	Gesichtserythem	104
10.1.2	Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen	91	13.2.2	Exanthem	104
10.1.3	Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen	91	13.2.3	Subunguale Blutungen	104
10.2	Emetogenes Potenzial der Zytostatika	91	13.2.4	Hand-Fuß-Syndrom	104
10.3	Antiemetische Therapie	91		Literatur	105
10.4	Serotonin(5-HT ₃)-Rezeptorantagonisten	92	14	Supportivtherapie von Knochenmetastasen	107
10.4.1	Dosierung	92	14.1	Palliativtherapie	108
10.4.2	Nebenwirkungen	92	14.2	Bisphosphonate: Zoledronsäure	108
10.5	Dexamethason	92	14.2.1	Pharmakologie	108
10.5.1	Dosierung	92	14.2.2	Wirkmechanismus	108
10.5.2	Nebenwirkungen	92	14.2.3	Einsatz bei ossär metastasierten Prostatakarzinomen	108
10.6	Neurokinin-1-Rezeptorantagonist	92	14.3	RANK-Ligand Inhibitoren	109
10.6.1	Dosierung	92	14.4	Hyperkalzämie	109
10.6.2	Nebenwirkungen	92		Literatur	110
10.7	Antiemetische Therapie mit hochemetogener Substanz (Cisplatin)	92			

15 Medikamentöse Schmerztherapie in der Onkologie 111

15.1 Schmerzanamnese und Diagnostik112

15.2 Nozizeptiver und neuropathischer Schmerztyp112

15.3 Durchbruchschmerz112

15.4 Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema112

15.4.1 Nichtopioidanalgetika113

15.4.2 Schwache Opioidanalgetika113

15.4.3 Starke Opioidanalgetika113

15.4.4 Komedikation115

15.4.5 Beispiel für analgetische Therapie mit starken Opioiden115

15.5 Opioidumrechnung116

Literatur116

IV Chemotherapieschemata

16 Harnblasentumor 119

16.1 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Erstlinientherapie120

16.1.1 Gemcitabin – Cisplatin120

16.1.2 Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin128

16.2 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Zweitlinientherapie135

16.2.1 Paclitaxel – Gemcitabin135

16.2.2 Vinflunin (Javlor®)143

16.3 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Drittlinientherapie150

16.3.1 Pemetrexed (ALIMTA®) – Monotherapie ...150

16.4 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Niereninsuffizienz155

16.4.1 Gemcitabin – Carboplatin155

16.4.2 Gemcitabin – Monotherapie163

16.5 Oberflächlicher Harnblasentumor168

16.5.1 Harnblaseninstillationstherapie mit Mitomycin C168

16.5.2 Harnblaseninstillationstherapie mit BCG ..171

17 Prostatakarzinom 175

17.1 Erstlinientherapie176

17.1.1 Docetaxel – Monotherapie: 3-Wochenschema176

17.1.2 Docetaxel – Monotherapie: Wochenschema180

17.2 Zweitlinientherapie188

17.2.1 Mitoxantron – Monotherapie188

18 Nierentumor 193

18.1 Erstlinientherapie bei Good-and-intermediate-risk-Patienten194

18.1.1 Bevacizumab und Interferon194

18.1.2 Orale Target-Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib (Sutent®)202

18.2 Erstlinientherapie bei Poor-risk-Patienten ..212

18.2.1 Target-Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Torisel®)212

18.3 Zweitlinientherapie221

18.3.1 Orale Target-Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®)221

18.3.2 Orale Target-Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib (Nexavar®)230

19 Hodentumor 239

19.1 Fortgeschrittener Hodentumor240

19.1.1 PEB240

19.1.2 PEI257

19.2 Seminom Stadium I274

19.2.1 Carboplatin – Monotherapie (AUC 7)274

20 Knochenmetastasen 279

20.1 Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronsäure (Zometa®)280

V Patientenaufklärungsbögen

21 Harnblasentumor 285

21.1 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Erstlinientherapie286

21.1.1 Gemcitabin und Cisplatin286

21.1.2 Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin291

21.2 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Zweitlinientherapie297

21.2.1 Gemcitabin und Paclitaxel297

21.2.2 Vinflunin (Javlor®)302

21.3 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Drittlinientherapie306

21.3.1	Pemetrexed (ALIMTA®)	306
21.4	Fortgeschrittener Harnblasentumor – Niereninsuffizienz	310
21.4.1	Gemcitabin Monotherapie	310
21.4.2	Gemcitabin und Carboplatin	314
21.5	Oberflächlicher Harnblasentumor	319
21.5.1	Harnblaseninstillationstherapie mit Mitomycin	319
21.5.2	Harnblaseninstillationstherapie mit BCG	323
22	Postatakarzinom	327
22.1	Erstlinientherapie	328
22.1.1	Docetaxel (Taxotore®)	328
22.2	Zweitlinientherapie	332
22.2.1	Mitoxantron	332
23	Nierentumor	337
23.1	Erstlinientherapie bei Good-and- intermediate-risk-Patienten	338
23.1.1	Bevacizumab und Interferon	338
23.1.2	Sunitinib (Sutent®)	342
23.2	Erstlinientherapie bei Poor-risk- Patienten	346
23.2.1	Temsirolimus (Torisel®)	346
23.3	Zweitlinientherapie	350
23.3.1	Everolimus (Afinitor®)	350
23.3.2	Sorafenib (Nexavar®)	354
24	Hodentumor	359
24.1	Fortgeschrittener Hodentumor	360
24.1.1	PEB	360
24.1.2	PEI	365
24.2	Seminom Stadium I	370
24.2.1	Carboplatin – Monotherapie (AUC 7)	370
25	Knochenmetastasen	375
25.1	Zoledronsäure (Zometa®)	376
26	Wichtige Formeln für die Chemotherapie	381
26.1	Kalkulierte Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault	382
26.2	Formel nach Calvert	382
26.3	Berechnung des albuminspiegel- korrigierten Serumkalziumspiegels	382
	Stichwortverzeichnis	383

Mitarbeiterverzeichnis

Retz, Margitta

Priv.-Doz. Dr. med
Urologische Klinik und Poliklinik
Technische Universität München Klinikum
rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
61675 München

Gschwend, Jürgen

Prof. Dr. med
Urologische Klinik und Poliklinik
Technische Universität München Klinikum
rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
61675 München

Maurer, Tobias (Kapitel IV)

Dr. med.
Urologische Klinik und Poliklinik
Technische Universität München Klinikum
rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
61675 München

Michels, Sven (Kapitel V)

Urologische Klinik und Poliklinik
Technische Universität München Klinikum
rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
61675 München

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil	GC	Gemcitabin Cisplatin
5-HT3	5-Hydroxytryptamin 3	G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
ABC	Advanced Bladder Cancer	GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
AD	Androgendeprivation	GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
ACT	Anämie bei chronischer Tumorerkrankung	GnRH	Gonadotropin-Releasinghormon
AKT	Protein Kinase B (PKB)	GOT	Glomeruläre Filtrationsrate
ANUG	Akut nekrotisierende ulzeröse Gingivitis	GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
AP	Alkalische Phosphatase	GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	Hb	Hämoglobin
ASCO	American Society of Clinical Oncology	Hdz.	Handzeichen
ASO	Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie	HRPC	Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
AUC	Area Under the Curve	IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
AUO	Arbeitskreis Urologische Onkologie	IFN	Interferon α -2a
BB	Blutbild	INR	International Normalized Ratio
BCG	Bacillus Calmette Guérin	i.m.	intramuskulär
c-Kit	Zytokinrezeptor CD117	i.v.	intravenös
CDK4	Cyclin-dependent Kinase 4	KO	Körperoberfläche
CIS	Carcinoma in situ	LH	Luteinisierendes Hormon
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	LK	Lymphknoten
CRP	C-reaktives Protein	LH-RH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom	HPV	humaner Papillomvirus
CSF	Colony Stimulating Factor	MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
CT	Computertomographie	MEK	Mitogen-Activated Protein Kinase/ERK
CTC	Common Toxicity Criteria	MRC	Medical Research Council
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4	MRT	Magnetresonanztomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie	MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
DNA	Deoxyribonucleic Acid	MCH	Mean Corpuscular Haemoglobin
DMSO	Dimethylsulfoxid	MCV	Mean Cell Volume
DSNB	Dynamic Sentinel Node Biopsie	mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
EAU	European Association of Urology	MUSE	Medicated Urethral System for Erection
ECAS	European Cancer Anaemia Survey	MVAC	Methotrexat Vinblastin Adriamycin Cisplatin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	MVEC	Methotrexat Vinblastin Epirubicin Cisplatin
EGF	Epidermal Growth Factor	NAS	Numerische Analogskala
EKG	Elektrokardiogramm	NCCN	National Comprehensive Cancer Network
EMEA	European Medicines Agency	NIH	National Institutes of Health
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	NK	Neurokinin
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase	OP	Operation
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanzen	OPG	Osteoprotegerin
FDA	Food and Drug Administration	PDE-5	Phosphodiesterase-5
FLT3	FMS-like Tyrosine Kinase 3	PDGF	Platelet Derived Growth Factor
FSH	Follikelstimulierendes Hormon	PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
FUO	Fever of Unknown Origin		

PEB	Cisplatin Etoposid Bleomycin
PEI	Cisplatin Etoposid Ifosfamid
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PNP	Periphere Neuropathie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RNA	Ribonucleic Acid
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
s.c.	Subkutan
s.l.	Sublingual
SHGB	Sexualhormonbindendes Globulin
SKAT	Schwellkörperautoinjektionstherapie
TGF	Transforming Growth Factor
TIP	Paclitaxel Ifosfamid Cisplatin
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TUR-B	Transurethrale Resektion der Blase
UICC	Union International Contre le Cancer
UKG	Ultraschallkardiographie
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VIP	Vinblastin Ifosfamid Cisplatin
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Sektion I Therapieübersicht

Kapitel 1 Tumorerkrankungen und medikamentöse
Therapie – 3

Tumorerkrankungen und medikamentöse Therapie

- 1.1 Zytostatika und Target-Therapeutika – 4**
- 1.2 Nierenzellkarzinom (NZK) – 4**
 - 1.2.1 Einteilung der histologischen Subtypen – 4
 - 1.2.2 Risikogruppen beim metastasierten Nierenzellkarzinom – 4
 - 1.2.3 Therapieübersicht beim metastasierten Nierenzellkarzinom – 5
 - 1.2.4 Studienübersicht der Target-Therapeutika – 5
- 1.3 Metastasiertes Prostatakarzinom – 6**
 - 1.3.1 Auszug aus den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie – 6
 - 1.3.2 Klinischer Verlauf unter Hormontherapie und Chemotherapie – 8
 - 1.3.3 Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms – 8
 - 1.3.4 Ist die Fortführung der Hormonblockade beim CRPC sinnvoll? – 8
 - 1.3.5 Docetaxel-Chemotherapie beim CRPC – 8
 - 1.3.6 Neue Therapieansätze beim CRPC – 9
- 1.4 Hodentumor – 10**
 - 1.4.1 Klassifikation – 10
 - 1.4.2 Therapie des Seminoms – 12
 - 1.4.3 Therapie des Nichtseminoms – 13
- 1.5 Harnblasentumore – 14**
 - 1.5.1 Oberflächlicher Harnblasentumor – intravesikale Therapie – 14
 - 1.5.2 Fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom – 18
- 1.6 Peniskarzinom – 21**
 - 1.6.1 Epidemiologie und Risikofaktoren – 21
 - 1.6.2 TNM-Klassifikation – 21
 - 1.6.3 Therapie des Peniskarzinoms – 22
 - 1.6.4 Chemotherapie des metastasierten Peniskarzinoms – 23
- Literatur – 23**

1.1 Zytostatika und Target-Therapeutika

Tab. 1.1 Übersicht über die Zytostatika und Target-Therapeutika

Tumor	Therapeutika
Hodentumor	<ul style="list-style-type: none"> – Carboplatin – PEB: Cisplatin, Etoposid, Bleomycin – PEI: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid – TIP: Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin – VIP: Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin
Blasenkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> – Blaseninstillation: Mitomycin C, Epirubicin, Doxorubicin, BCG – GC: Gemcitabin, Cisplatin – MVAC: Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin – MVEC: Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin – PG: Paclitaxel, Gemcitabin – Pemetrexed – Vinflunin
Peniskarzinom	<ul style="list-style-type: none"> – Cis/5-FU: Cisplatin, 5-Fluorouracil – CMB: Cisplatin, Methotrexat, Bleomycin – VBM: Vincristin, Bleomycin, Methotrexat – Paclitaxel, Cisplatin, 5-FU
Nierentumor	<p>Target-Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tyrosin-Kinase-Inhibitoren: Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib – mTOR-Inhibitoren: Temsirolimus, Everolimus – VEGF-Antikörper: Bevacizumab <p>Immunchemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Interferon α-2a, Interleukin, 5-Fluorouracil
Prostatakarzinom	<ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel – Estramustin – Mitoxantron

1.2 Nierenzellkarzinom (NZK)

1.2.1 Einteilung der histologischen Subtypen

Tab. 1.2 Die häufigsten histologischen Subtypen des Nierenzellkarzinoms

Histologischer Subtyp	Häufigkeit (%)
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	75
Papilläres Nierenzellkarzinom	10–20
Chromophobes Nierenzellkarzinom	5
Ductus-Bellini-Karzinom	1

1.2.2 Risikogruppen beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Die Prognose der Patienten mit metastasierter Nierentumorerkrankung wird nach den Motzer-Kriterien des MSKCC abgeschätzt. Es wurden 5 Risikofaktoren definiert (Tab. 1.3):

- Laktatdehydrogenase (LDH) >1,5fach gegenüber dem oberen Normgrenzwert erhöht
- Hämoglobinwert erniedrigt (Mann <13 g/dl, Frau <11,5 g/dl)
- Korrigierte Serumkalziumwerte erhöht (>10 mg/dl)
- Reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <80 %)
- Zeit zwischen Erstdiagnose und Behandlung mit Interferon α -2a <1 Jahr bei neu aufgetretenen Metastasen

Die Motzer-Kriterien des MSKCC werden aktuell nicht mehr einheitlich verwendet. Die Arbeitsgruppe um Motzer hat 2004 neue Risikofaktoren für metastasierte Nierentumorpapatienten definiert, die bereits mit Interferon α -2a und/oder Interleukin-2 vorbehandelt wurden. In der aktuellen Analyse aus dem Jahr 2004 definierte die Arbeitsgruppe Motzer 3 statt 5 Risikofaktoren (Tab. 1.4):

- Hämoglobinwert erniedrigt (Mann <13 g/dl, Frau <11,5 g/dl)
- Korrigierte Serumkalziumwerte erhöht (>10 mg/dl)
- Reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <80 %)

Demgegenüber verwendete die Zulassungsstudie mit Torisel 6 Risikofaktoren. Bei Nachweis von ≥ 3 Risikofaktoren wurden metastasierte Nierentumorpapatienten in die Hochrisikogruppe eingestuft (Hudes et al. 2007). Entsprechend der Zulassungsstudie werden folgende Risikofaktoren definiert:

- Laktatdehydrogenase (LDH) >1,5fach gegenüber dem oberen Normgrenzwert erhöht
- Hämoglobinwert erniedrigt (Mann <13 g/dl, Frau <11,5 g/dl)
- Korrigierte Serumkalziumwerte erhöht (>10 mg/dl)
- Reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <80 %)

Tab. 1.3 Motzer-Risikogruppen des MSKCC: medianes Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (Motzer et al. 2002)

Risikogruppe	Risikokriterien	Medianes Überleben (Monate)
Niedrig	0	20
Intermediär	1–2	10
Hoch	3–5	4

Tab. 1.4 Medianes Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und Zytokinvorbehandlung nach Einteilung in Motzer-Risikogruppen des MSKCC (Motzer et al. 2004)

Risikogruppe	Risikokriterien	Medianes Überleben (Monate)
Niedrig	0	22
Intermediär	1	11,9
Hoch	2-3	5,4

- Zeit zwischen Erstdiagnose und der Behandlung mit Torisel <1 Jahr bei neu aufgetretenen Metastasen
- Mehr als ein von Metastasen befallenes Organ

1.2.3 Therapieübersicht beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Tab. 1.5 Therapieübersicht beim metastasierten Nierenzellkarzinom nach EAU-Leitlinien 2009

Risikoprofil	Therapie
Erstlinientherapie	
Niedrig und Intermediär	Sunitinib
	Bevacizumab plus IFN
	Pazopanib
Hoch	Temsirolimus
Zweitlinientherapie	
Vorbehandlung mit Zytokinen	Sorafenib
Vorbehandlung mit Sorafenib, Sunitinib oder Bevacizumab plus IFN	Everolimus
Vorbehandlung mit Temsirolimus	Klinische Studien

1.2.4 Studienübersicht der Target-Therapeutika

Erstlinientherapie

Sunitinib (Sutent®)

Phase-III-Studie mit 750 Patienten, Sunitinib versus IFN (Motzer et al. 2007):

- Einschluss: klarzelliges und metastasiertes NZK
- Keine systemische Vorbehandlung
- Risikogruppe: niedrig, intermediär und hoch
- Medianes progressionsfreies Überleben: Sunitinib 11 vs. IFN 5,1 Monate
- Medianes Gesamtüberleben: Sunitinib 26,4 vs. IFN 21,8 Monate
- Dosierung: einmal 50 mg/Tag für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause

Bevacizumab (Avastin®)

Zwei Phase-III-Studien (europäische Studie AVOREN mit 649 Patienten und amerikanische Studie CALGB 90206 mit 732 Patienten), Bevacizumab plus IFN vs. IFN (Escudier et al. 2007b, Rini et al. 2008):

- Einschluss: klarzelliges und metastasiertes NZK
- Keine systemische Vorbehandlung
- Risikogruppe: niedrig, intermediär und hoch

- Medianes progressionsfreies Überleben:
 - AVOREN: Bevacizumab plus IFN 10,4 vs. IFN 5,5 Monate
 - CALGB: Bevacizumab plus IFN 8,4 vs. IFN 4,9 Monate
- Dosierung: Bevacizumab 10 mg/kgKG alle 2 Wochen i.v. plus IFN 9 MIU 3-mal/Woche s.c.

Temsirolimus (Torisel®)

Phase-III-Studie mit 630 Patienten, IFN plus Temsirolimus vs. IFN vs. Temsirolimus (Hudes et al. 2007):

- Einschluss: klarzelliges und nichtklarzelliges metastasiertes NZK
- Keine systemische Vorbehandlung
- Risikogruppe: hoch
- Medianes progressionsfreies Überleben: Temsirolimus 3,7 vs. IFN 1,9 Monate
- Medianes Gesamtüberleben: Temsirolimus 10,9 vs. IFN 7,3 Monate
- Kombination Temsirolimus plus IFN ohne zusätzlichen Überlebensvorteil
- Dosierung: 25 mg einmal/Woche i.v.

Pazopanib (Votrient®)

Phase-III-Studie mit 435 Patienten, Pazopanib vs. Placebo (Sternberg et al. 2009):

- Einschluss: klarzelliges und metastasiertes NZK
- Keine systemische Vorbehandlung (n=233), Vorbehandlung mit Zytokinen (n=202)
- Medianes progressionsfreies Überleben: Pazopanib 9,2 vs. Placebo 4,2 Monate
- Dosierung: 800 mg/Tag
- Zulassung von der FDA

Zweitlinientherapie

Sorafenib (Nexavar®)

Phase-III-Studie mit 903 Patienten, Sorafenib versus IFN (Escudier et al. 2007a):

- Einschluss: klarzelliges und metastasiertes NZK
- Vorbehandlung: systemische Immuntherapie
- Risikogruppe: niedrig und intermediär
- Medianes progressionsfreies Überleben: Sorafenib 5,5 vs. IFN 2,8 Monate
- Dosierung: 2-mal 400 mg/Tag

Everolimus (RAD001)

Phase-III-Studie mit 410 Patienten, Everolimus vs. »best supportive care« (Motzer et al. 2008):

- Einschluss: metastasiertes NZK mit klarzelligem Histologieanteil
- Progress unter Sunitinib und/oder Sorafenib, Vorbehandlung mit Bevacizumab oder Immuntherapie erlaubt
- Risikogruppe: niedrig, intermediär und hoch
- Medianes progressionsfreies Überleben: Everolimus 4,0 vs. Placebo 1,9 Monate
- Dosierung: 10 mg/Tag oral

1.3 Metastasiertes Prostatakarzinom

1.3.1 Auszug aus den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Siehe zu den nachstehenden Ausführungen: www.s3-leitlinie-prostatakarzinom.de

Androgenabhängiges metastasiertes Prostatakarzinom

- Patienten mit **symptomatischem** metastasiertes Prostatakarzinom **soll** eine Androgendeprivation empfohlen werden. Eine sofortige Hormontherapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden.
- Patienten mit **asymptomatischem** metastasiertes Prostatakarzinom **kann** eine Androgendeprivation angeboten werden. Da eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht gesichert ist und die Nebenwirkungen einer solchen Intervention nicht unerheblich sind, wurde für diese Patientengruppe in der S3-Leitlinie die abgeschwächte Kann-Formulierung gewählt.
- Wenn die Indikation zur Androgendeprivation besteht, **soll** diese medikamentös oder operativ erfolgen. Dazu gehören LHRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten oder die Orchiektomie. Von den GnRH-Antagonisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit Februar 2007 für die Indikation der Hormontherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen. Eine Monotherapie mit steroidalenden Antiandrogenen ist im Vergleich

zu einer LHRH-Analogtherapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden.

- Die kombinierte, maximale Androgenblockade **kann** als Primärtherapie zum Einsatz kommen. Metaanalysen zeigten jedoch einen nichtsignifikanten 5-Jahres-Überlebensvorteil von 2–3 %. Aufgrund des geringen Überlebensvorteils durch die kombinierte Androgendeprivation bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine gesteigerte Toxizität und erheblichen Mehrkosten kommen die Leitlinien von EAU und NIH zu dem Schluss, dass die maximale Androgenblockade nicht als Therapie erster Wahl eingesetzt werden soll. Hingegen empfiehlt die ASCO-Leitlinie eine Berücksichtigung der kombinierten maximalen Androgenblockade.
- Nach vorheriger Aufklärung über die noch fehlenden Langzeitdaten **kann** die intermittierende Androgendeprivation eingesetzt werden. In keiner der Studien zur intermittierenden Androgendeprivation wurden die wichtigsten Ergebnisparameter Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben erhoben. Aufgrund der möglicherweise geringeren unerwünschten Wirkungen in Bezug auf erektile Funktion und Lebensqualität sowie wegen geringerer Kosten, sollte nach der S3-Leitlinie der DGU das Konzept weiter verfolgt werden. ASCO-, EAU- und die niederländischen Leitlinien stufen dieses Konzept noch als experimentell ein.

Androgenunabhängiges metastasiertes Prostatakarzinom

- Die Therapie des progredienten, androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Eine Änderung der antihormonellen Therapie oder eine zusätzliche Chemo- oder Steroidtherapie können Symptome lindern; die Überlebenszeit wird dadurch nicht oder nur gering verlängert.
- Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie **soll** der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden. Ein Serumtestosteronspiegel von unter 20–50 ng/dl (EAU-Leitlinien Testosteron < 20 ng/dl) soll erreicht werden.
- Patienten mit **asymptomatischer** progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation oder eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden. Für die sekundäre Hormonmanipulation ist eine Verlängerung des Überlebens nicht nachgewiesen geworden. Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann eine Chemotherapie angeboten werden bei:
 - a) Raschem PSA-Anstieg (PSAD < 3 Monate)
 - b) Progressionsnachweis im Rahmen bildgebender Diagnostik oder
 - c) PSA-Anstieg und Therapiewunsch
 Eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei eingetretener Symptomatik ist nicht erwiesen.
- Patienten mit **symptomatischer** progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche alle 3 Wochen in Kombination mit Prednison 5 mg zweimal täglich angeboten werden. Eine weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher Dosierung oder Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert. Hat sich der Patient gegen eine zytostatische Therapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden. Die Gabe von Steroiden zeigte in mehreren Studien ein Ansprechen auf den PSA-Verlauf und damit möglicherweise auch einen Einfluss auf die klinische Progression. Zusätzlich konnte auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen werden. Deshalb wurde den Steroiden bei symptomatischen Patienten im Rahmen der S3-Leitlinie eine prominente Stellung zuerkannt.

1.3.2 Klinischer Verlauf unter Hormontherapie und Chemotherapie

Tab. 1.6 Klinischer Verlauf des metastasierten Prostatakarzinoms (Mod. nach Heidenreich 2008)

Therapie	PSA-Abfall >50 % (%)	Ansprechrate (Monate)	Stadium der Hormonsensitivität
LH-RH-Analoga, Gn-RH-Antagonisten, subkapsuläre Orchiektomie	100	36	Androgenabhängig hormonsensitiv
Komplette Androgenblockade mit Flutamid oder Bicalutamid	25-40	4-6	
Antiandrogenentzug	30-40	4-6	
Sekundäre Hormonmanipulation: Ketokonazol, Östrogene, Steroide	30-40	4-5	Androgenunabhängig hormonsensitiv
Chemotherapie: Docetaxel	50-70	10-12	Androgenunabhängig hormonrefraktär
Chemotherapie: Mitoxantron Supportivtherapie: Bisphosphonate	Symptomatische Therapie, keine Lebensverlängerung		

1.3.3 Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

- Kastrationswerte für Testosteron im Serum <20–50 ng/dl
- 3 konsekutive PSA-Anstiege im Abstand von je 2 Wochen (wenn zwei Werte mit Zunahme von ≥50 % oberhalb des Nadirs)
- Absetzen der Antiandrogene für mindestens 4 Wochen
- PSA-Progression trotz sekundärer Hormonmanipulation
- Klinische Progression von Knochen- und Weichteilmetastasen

1.3.4 Ist die Fortführung der Hormonblockade beim CRPC sinnvoll?

Eine retrospektive Studie von Manni und Mitarbeitern (1988) zeigte, dass die Gesamtüberlebensrate bei CRPC Patienten signifikant verlängert wurde, wenn eine Kombination aus Chemotherapie plus gleichzeitiger Hormonablation mit LH-RH-Analoga im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie durchgeführt wurde. Zwei weitere retrospektive Studien von den Arbeitsgruppen Taylor (1993) und Hussain (1994) konnten allerdings nur einen mar-

ginalen Überlebensbenefit mit der Kombination aus Hormonablation und Chemotherapie nachweisen. Bisher liegen keine prospektiven randomisierten Studien vor. Die aktuellen EAU-Leitlinien empfehlen anhand der retrospektiven Daten die Fortführung der Androgendeprivation beim CRPC.

1.3.5 Docetaxel-Chemotherapie beim CRPC

Zwei randomisierte Phase-III-Studien (TAX327 und SWOG 9916) haben Docetaxel beim metastasierten und kastrationsresistenten CRPC untersucht. In beiden Studien konnte mit Docetaxel eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 1,9 bzw. 2,9 Monaten im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron nachgewiesen werden.

Studiendesign TAX327

Dreiarmige Phase-III-Zulassungsstudie mit 1006 CRPC-Patienten (Berthold et al. 2008):

- Arm 1: Mitoxantron 12 mg/m² an Tag 1 plus Prednison 2×5 mg/Tag, 3-Wochenschema
- Arm 2: Docetaxel 75 mg/m² an Tag 1 plus Prednison 2×5 mg/Tag, 3-Wochenschema
- Arm 3: Docetaxel 30 mg/m² an Tag 1 plus Prednison 2×5 mg/Tag, 1-Wochenschema

Ergebnisse:

- Docetaxel 75 mg/m² im 3-Wochenschema zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron (mediane Überlebenszeit 19,2 vs. 16,3 Monate)
- Docetaxel 30 mg/m² im Wochenschema zeigte einen Überlebensvorteil im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron, allerdings war der Überlebensvorteil statistisch nicht signifikant (mediane Überlebenszeit 17,8 vs. 16,3 Monate).
- Die Schmerzreduktionsrate verbesserte sich in beiden Docetaxel-Schemata signifikant im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron.
- Wichtige Prognoseparameter in der TAX327-Studie:
 - PSA-Level vor Docetaxel-Chemotherapie
 - PSA-Verdopplungszeit (PSADT) vor Docetaxel-Chemotherapie
 - PSA-Abfall 3 Monate nach Beginn der Docetaxel-Chemotherapie

Studiendesign SWOG 9916

Zweiarmlige Phase-III-Zulassungsstudie mit 770 CRPC-Patienten (Petrylak et al. 2004):

- Arm 1: Mitoxantron 12 mg/m² an Tag 1, 3-Wochenschema plus Prednison 10 mg/Tag
- Arm 2: Docetaxel 60 mg/m² an Tag 1, 3-Wochenschema plus Estramustin 3×280 mg/Tag für 5 Tage

Ergebnis:

- Docetaxel/Estramustin im 3-Wochenschema zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron/Prednison (mediane Überlebenszeit 18,0 vs. 16,0 Monate)

Zusammenfassend konnte in beiden Studien in den Armen mit Docetaxel eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 2 bzw. 2,9 Monaten im Vergleich zu Mitoxantron/Prednison nachgewiesen werden. Die Kombination Docetaxel plus Estramustin hat sich wegen erhöhter kardiovaskulärer Nebenwirkungen in der klinischen Anwendung nicht durchgesetzt. Docetaxel erhielt von der FDA und der EMEA im Jahr 2004 die Zulassung zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.

1.3.6 Neue Therapieansätze beim CRPC

In einer klinischen Phase III Studie (TROPIC) wurde die neue Substanz Cabazitaxel zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach Progredi während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel geprüft. Cabazitaxel ist ein Taxan einer neuen Generation, das wie Docetaxel am Zytoskelett der sich teilenden Tumorzellen angreift, jedoch chemisch so verändert ist, dass es die durch ABC Transportersysteme wie z.B. das Glykoprotein P hervorgerufene Resistenz der Tumorzellen gegenüber Docetaxel überwindet.

Die Ergebnisse der TROPIC Studie wurden auf dem ASCO Annual Meeting im Frühjahr 2010 in Chicago vorgestellt. Im Vergleich zu Mitoxantron profitierten die mit Cabazitaxel behandelten Patienten mit einem signifikanten Überlebensvorteil (15,1 Monate versus 12,7 Monate; HR 0,70; 95% CI 0,59-0,83; p<0,0001). Das Nebenwirkungsprofil imponierte mit Grad 3/4 Neutropenien von 81,7% im Cabazitaxel-Arm und 58% in der Mitoxantron-Gruppe. Die Substanz wird von der FDA als auch von der EMA noch im Jahr 2010 für die Zweitlinien-Therapie von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach Progredi während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel zugelassen.

Auf dem ASCO-Kongress im Jahr 2008 wurde der Einsatz von Abirateronacetat (AA) beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom vorgestellt. Abirateronacetat ist ein irreversibler CYP17-Inhibitor und blockiert in der Kaskade der Testosteronsynthese die Enzyme 17 α -Hydroxylase und C_{17,20}-Lyase. Als Folge der Enzymblockade können in Hoden und Nebennieren keine Androstendione gebildet werden, die als Vorläufersubstanz für die Testosteronsynthese absolut essenziell sind (■ Abb. 1.1). Mit dem CYP17-Inhibitor Abirateronacetat können mit einem ultrahochsensitiven Labor-Assay minimale Konzentrationen an Serumtestosteron gemessen werden.

In einer Phase-II-Studie von der Arbeitsgruppe De Bono (2008) wurden 44 metastasierte und chemo-naïve CRPC-Patienten mit jeweils 1000 mg/Tag Abirateronacetat p.o. behandelt. In der Patientengruppe hatten 31 Patienten Knochenmetastasen und 21 Studienteilnehmer zeigten messbare Weichteilmastasen. Die ersten Studiendaten zeigten bei

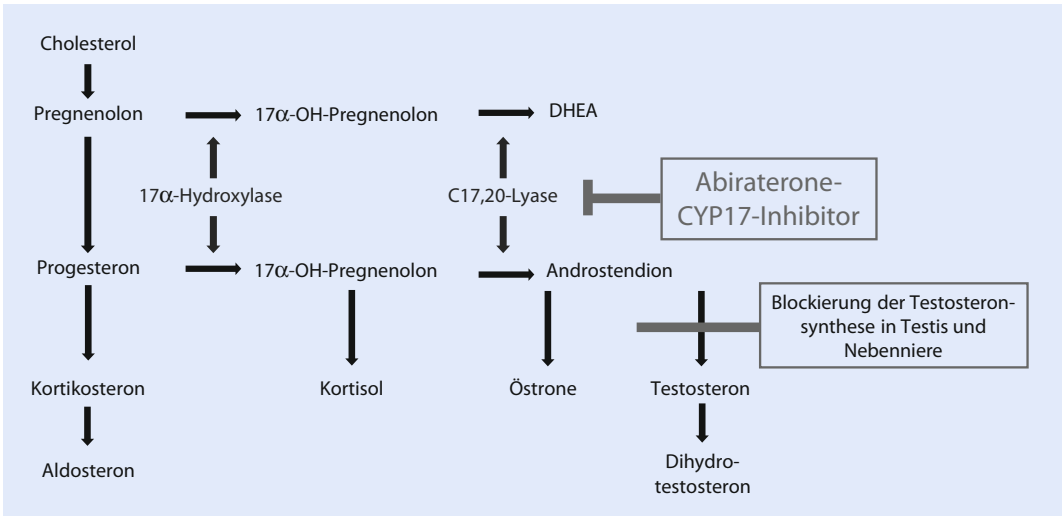


Abb. 1.1 Blockierung der Testosteronsynthese in Hoden und Nebenniere durch den CYP17-Inhibitor Abirateron

60 % aller Patienten einen PSA-Response von über 50 %, dabei lag die mediane Zeit bis zur neuen PSA-Progression bei 34 Wochen. Die Auswertung der messbaren Weichteilmetastasen nach RECIST zeigte in 12 der 21 Patienten (57 %) eine partielle

Remission. Das Nebenwirkungsprofil imponierte durch milde Grad-I/II-Toxizitäten mit Hypertonie, Hypokaliämie und peripheren Ödemen. Aktuell werden multizentrische Phase-III-Studien mit Abirateronacetat initiiert bzw. ausgewertet.

1.4 Hodentumor

1.4.1 Klassifikation

TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer

Tab. 1.7 TNM-Klassifikation (UICC 2002)

Stadium	Beschreibung
pT	
pTx	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
pT0	Kein Hinweis auf Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor auf Hoden und Nebenhoden begrenzt, ohne Lymphgefäßinvasion
pT2	Tumor auf Hoden und Nebenhoden begrenzt, mit Lymphgefäßinvasion oder Tumor infiltriert Tunica vaginalis testis
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang mit oder ohne Lymphgefäßinvasion
pT4	Tumor infiltriert Skrotum mit oder ohne Lymphgefäßinvasion

Tab. 1.7 Fortsetzung

Stadium	Beschreibung
pN	
pNx	Lymphknotenstatus kann nicht bestimmt werden
pN0	Keine Lymphknotenmetastasen
pN1	Lymphknotenmetastase bis max. 2 cm in ≤5 Lymphknoten
pN2	Lymphknotenmetastasen 2 bis max. 5 cm oder Lymphknotenmetastasen in >5 Lymphknoten bis max. 5 cm
pN3	Lymphknotenmetastase >5 cm
cM	
Mx	Metastasen können nicht bestimmt werden
M0	Keine Metastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionale Lymphknotenmetastasen oder Lungenmetastasen
M1b	Nichtpulmonale Metastasen
S	
Sx	Serummarker können nicht bestimmt werden
S0	Keine Erhöhung der Serummarker LDH, AFP und HCG
S1	<ul style="list-style-type: none"> – LDH (U/l) <1,5facher Normwert – AFP (ng/ml) <1000 – HCG (ng/ml) <1000 oder (mIU/ml) <5000
S2	<ul style="list-style-type: none"> – LDH (U/l) 1,5- bis 10facher Normwert – AFP (ng/ml) 1000–10.000 – HCG (ng/ml) 1000–10.000 oder (mIU/ml) 5000–50.000
S3	<ul style="list-style-type: none"> – LDH (U/l) >10facher N – AFP (ng/ml) >10.000 – HCG (ng/ml) >10.000 oder (mIU/ml) >50.000

Lugano-Klassifikation

Tab. 1.8 Lugano-Klassifikation

Stadium	pT	N	M	S
I	pT1–pT4	N0	M0	S0
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2–pT4	N0	M0	S0
IS	pT1–pT4	N0	M0	S1–3
II	pT1–pT4	N1–N3	M0	S0
IIA	pT1–pT4	N1	M0	S0
IIB	pT1–pT4	N2	M0	S0
IIC	pT1–pT4	N3	M0	S0
III	jedes pT	jedes N	M1	S0–S3

IGCCCG-Klassifikation

➤ Von der Lugano-Klassifikationsstufe IIC an werden Hodentumorpatienten nach der IGCCCG-Klassifikation behandelt.

Die IGCCCG-Kassifikation (■ Tab. 1.9) unterscheidet drei Gruppen mit guter, intermediärer und schlechter Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei guter Prognose bei 90 %, bei intermediärer Prognose bei 75 % und bei schlechter Prognose bei 50 %. Beim Seminom existiert keine schlechte Prognosegruppe.

1.4.2 Therapie des Seminoms

Seminom Stadium I

Für die Therapieentscheidung im Stadium I (■ Tab. 1.10) ist die histologische Einteilung des Seminoms in Hoch- und Niedrigrisikogruppe wichtig. Hodentumore im Stadium I mit zusätzlichem Nachweis einer Rete-testis-Infiltration und einer Tumorgöße von über 4 cm Durchmesser gehören zur Hochrisikogruppe. Das 5-Jahres-Rezidivrisiko liegt hier bei 32 %. Dem gegenüber findet sich bei Seminomen in der Niedrigrisikogruppe (keine Rete-testis-Infiltration und Tumorgöße <4 cm) ein 5-Jahres-Rezidivrisiko von 12 %.

Das MRC (Medical Research Council) und die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) führten von 1996–2001 eine

gemeinsame randomisierte Studie bei Hodentumormpatienten mit reinem Seminom im Stadium I durch. Insgesamt nahmen 1477 Seminompatienten aus 14 Ländern teil. In der Studie wurde im adjuvanten Ansatz die retroperitoneale Strahlentherapie mit der Chemotherapie mit einem Zyklus (entsprechend einer Infusionsgabe) Carboplatin der Dosierung AUC7 verglichen.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren konnte zwischen beiden Behandlungsarmen kein Unterschied hinsichtlich Rezidivrate und rezidivfreier Überlebenszeit beobachtet werden. Seminompatienten im Carboplatin-

■ Tab. 1.10 Therapie des Seminoms Stadium I

Prognosegruppe	Therapie
Hochrisiko	Radiatio 20 Gy (parakaval/para-aortal; 10x2 Gy) oder Chemotherapie 1 Zyklus Carboplatin (AUC7) Alternative: Surveillance
Niedrigrisiko	Surveillance Alternative: Radiatio 20 Gy (parakaval/para-aortal; 10x2 Gy) oder Chemotherapie 1 Zyklus Carboplatin (AUC7)

■ Tab. 1.9 IGCCCG-Klassifikation

Prognose	Nichtseminom	Seminom
Gut	Primärtumor im Hoden oder extragonadaler Tumor und Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen und Serummarker S0–S1	Jede Tumorprimärlokalisation Jeder Serummarker Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen
Intermediär	Primärtumor im Hoden oder extragonadaler Tumor und Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen und Serummarker S2	Jede Tumorprimärlokalisation Jeder Serummarker Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum)
Schlecht	Primärtumor im Mediastinum und/oder Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum) und/oder Serummarker S3	

Behandlungsarm zeigten insgesamt ein besseres Allgemeinbefinden und folglich einen geringeren Arbeitsausfall im Vergleich zur Gruppe mit adjuvanter Strahlentherapie.

Aktuelle Daten der ASCO aus dem Jahr 2008 bestätigen die zuvor erhobenen Ergebnisse. Die aktuelle mediane Nachbeobachtungszeit betrug 6,5 Jahre. Zwischen den beiden Behandlungsarmen konnte kein Unterschied in der rezidivfreien Überlebenszeit nachgewiesen werden (Fogarty et al. 2008).

Seminom Stadium II

Tab. 1.11 Therapie des Seminoms Stadium II

Stadium	Therapie
IIA	Radiatio 30 Gy (parakaval/paraaortal/ipsilateral iliacal)
IIB	Radiatio 36 Gy (parakaval/paraaortal/ipsilateral iliacal) oder Chemotherapie 3 Zyklen PEB, alternativ: 4 Zyklen EP
IIC	Chemotherapie 3 Zyklen PEB, alternativ: 4 Zyklen EP

PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; EP Etoposid und Cisplatin

Seminom Stadium III

Tab. 1.12 Therapie des Seminoms Stadium III

Prognosegruppe	
Gute Prognose	
<ul style="list-style-type: none"> – Jede Tumorprimärlokalisation – Jeder Serummarker – Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen 	<ul style="list-style-type: none"> – Chemotherapie 3 Zyklen PEB – alternativ: 4 Zyklen EP
Intermediäre Prognose	
<ul style="list-style-type: none"> – Jede Tumorprimärlokalisation – Jeder Serummarker – Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum) 	<ul style="list-style-type: none"> – Chemotherapie 4 Zyklen PEB

PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; EP Etoposid und Cisplatin

1.4.3 Therapie des Nichtseminoms

Nichtseminom Stadium I

Für die Therapieentscheidung im Stadium I ist die histologische Einteilung des Nichtseminoms in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe wesentlich. Hodentumore im Stadium I mit zusätzlichem Nachweis einer Lymph- oder Gefäßinvasion gehören zur Hochrisikogruppe und haben ein Rezidivrisiko von 48 %. Bei Nichtseminomen in der Niedrigrisikogruppe (keine Lymph- oder Gefäßinvasion) liegt das Rezidivrisiko bei 14–22 %.

Tab. 1.13 Therapie des Nichtseminoms Stadium I

Prognosegruppe	Therapie
Hochrisiko	Chemotherapie 2 Zyklen PEB
	Alternative nur bei Kontraindikation: – Surveillance oder – NS-RLA
Niedrigrisiko	Surveillance
	Alternative nur bei Kontraindikation: – Chemotherapie 2 Zyklen PEB oder – NS-RLA

NS-RLA Nervschonende retroperitoneale Lymphadenektomie; PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin

Nichtseminom Stadium II

Für die Therapieentscheidung (Tab. 1.14) im Stadium IIA ist der Nachweis von Hodentumormarkern im Serum sehr wichtig. Markerpositive Nichtseminome im Stadium IIA sollten in der Regel mit einer Chemotherapie von 3 Zyklen PEB behandelt werden. Hingegen können markernegative Nichtseminome im Stadium IIA nach zwei verschiedenen Therapieoptionen behandelt werden.

Tab. 1.14 Therapie des Nichtseminoms Stadium II

Stadium	Therapieoptionen		
IIA, markernegativ	1. sofortige NS-RLA		
	2. zunächst keine Therapie, dann Restaging nach 6 Wochen		
	Progression der LK-Größe + markernegativ ↓ NS-RLA	Unveränderte LK-Größe + markernegativ ↓ NS-RLA	Regression der LK-Größe + markernegativ ↓ Surveillance
	Progression der LK-Größe + Markeranstieg ↓ 3 Zyklen PEB		
IIA, markerpositiv	Chemotherapie: 3 Zyklen PEB		
IIB	Chemotherapie: 3 Zyklen PEB		
IIC	Chemotherapie: 3 Zyklen PEB		

LK Lymphknoten; NS-RLA Nervschonende Retroperitoneale Lymphadenektomie; PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin

Nichtseminom Stadium III

Tab. 1.15 Therapie des Nichtseminoms Stadium III

Prognosegruppe	Chemotherapie
Gute Prognose	
Primärtumor im Hoden oder extra-gonadaler Tumor und Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen und Serummarker S0-S1	3 Zyklen PEB Alternativ: 4 Zyklen EP
Intermediäre Prognose	
Primärtumor im Hoden oder extra-gonadaler Tumor und Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen und Serummarker S2	4 Zyklen PEB
Schlechte Prognose	
Primärtumor im Mediastinum und/oder Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum) und/oder Serummarker S3	4 Zyklen PEB Alternativ: 4 Zy- klen PEI (VIP)

PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; PEI Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid; VIP Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin

1.5 Harnblasentumore

1.5.1 Oberflächlicher Harnblasentumor – intravesikale Therapie

Rezidiv- und Progressionsrisiko

Zur Beurteilung des Rezidiv- und Progressionsrisikos wird der oberflächliche Harnblasentumor in drei Risikogruppen eingeteilt. Für eine Einschätzung des Harnblasentumors in eine Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikogruppe hat die EORTC auf der Basis von Metaanalysen 6 Faktoren definiert:

- Anzahl der Blasentumore
- Tumorgöße
- Nachweis eines Rezidivtumors
- Tumorstadium
- Tumordifferenzierung
- Vorliegen eines CIS

Die Arbeitsgruppe um Sylvester (Babjuk 2008) und die EORTC-Gruppe haben einen Blasenkalkulator für oberflächliche Harnblasentumore entwickelt. Mit diesem klinisch einfach anwendbaren Algorithmus sollen für Patienten mit oberflächlichem Blasen-tumor ein individuelles Rezidiv- und Progressionsrisikoprofil vorhergesagt werden.

Tab. 1.16 Punktzahlgewichtung der einzelnen Risikofaktoren

Risikofaktor	Punktzahlgewichtung	
	Rezidivrisiko	Progressionsrisiko
Tumoranzahl		
1	0	0
2–7	3	3
≥8	6	3
Tumordurchmesser		
>3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Tumorrezidivrate		
Kein Rezidiv	0	0
≤1 Rezidiv/Jahr	2	2
≥1 Rezidiv/Jahr	4	2
CIS		
Nein	0	0
Ja	1	6
Tumorausbreitung		
Ta	0	0
T1	1	4
Tumordifferenzierung		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Gesamtpunktzahl	0–17	0–23

Tab. 1.17 Berechnung des Rezidiv- und Progressionsrisikos mittels Punktzahlgewichtung der einzelnen Risikofaktoren (Mod. nach EAU-Leitlinien 2008)

Risiko-score	Rezidivwahrscheinlichkeit		Risikogruppe Rezidiv
	nach Jahr 1	nach Jahr 5	
0	15	31	Niedrig
1–4	24	46	Intermediär
5–9	38	62	Intermediär
10–17	61	78	Hoch
Progressions-score	Progressionswahrscheinlichkeit		Risikogruppe Progression
	nach Jahr 1	nach Jahr 5	
0	0,2	0,8	Niedrig
2–6	1	6	Intermediär
7–13	5	17	Intermediär
14–23	17	45	Hoch

Adjuvante intravesikale Chemo- und Immuntherapie

Einmalige postoperative intravesikale Chemotherapie nach TUR-B

Nach den EAU-Leitlinien wird für alle Blasen-tumorpatienten nach TUR-B eine einmalige intravesikale Chemotherapie innerhalb von 24 Stunden postoperativ empfohlen, um das Rezidivrisiko zu senken. Bei fraglicher intra- oder extraperitonealer Blasenperforation ist eine intravesikale Chemotherapie kontraindiziert.

Fortführende postoperative intravesikale Chemo- oder Immuntherapie nach TUR-B

Eine postoperative Fortführung der intravesikalen Chemo- oder Immuntherapie ist vom jeweiligen Rezidiv- bzw. Progressionsrisiko des Patienten abhängig (Tab. 1.18).

Der EORTC-Blasenkalkulator ist auf <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator> abrufbar. Eine Risikoprofilabschätzung kann aber mittels klassischer Tabellen (Tab. 1.16, Tab. 1.17) vorgenommen werden.

Tab. 1.18 Intravesikale Chemo- oder Immuntherapie nach TUR-B

Risikoprofil	Therapieform
Rezidivrate niedrig Progression niedrig	Keine Instillation
Rezidivrate intermediär oder hoch Progression intermediär	Intravesikale Chemotherapie (Wochenschema) für 6–12 Monate oder Intravesikale BCG-Therapie (6 Wochen Induktion plus Erhaltungstherapie für mindestens 12 Monate bis optimal 36 Monate)
Rezidivrate intermediär oder hoch Progression hoch	Intravesikale BCG-Therapie (6 Wochen Induktion plus Erhaltungstherapie für mindestens 12 Monate bis optimal 36 Monate)

Intravesikale Chemotherapie

Mitomycin, Epirubicin oder Doxorubicin können für die intravesikale Chemotherapie eingesetzt werden und haben eine äquieffektive Wirkung. Die Limitierung der intravesikalen zytostatischen Therapie liegt in der geringen Penetration der Zytostatika in die Blasenschleimhaut.

Therapieschema

Nach Empfehlung der EAU-Leitlinien sollte zur Therapieoptimierung vor intravesikaler Chemotherapie eine Urinalkalisierung mit Natriumhydrogencarbonat (z. B. bicaNorm®) erfolgen. Zur Harnalkalisierung werden am Abend vor der intravesikalen Chemotherapie, am Therapietag morgens und 30 min vor Instillationstherapie je-

weils 2 g Natriumhydrogencarbonat oral appliziert (Tab. 1.19).

Nebenwirkungen von Mitomycin

Tab. 1.20 Nebenwirkungsverteilung

Häufigkeit (%)	
1–10	<1
Blasenentzündung	Nekrotisierende Zystitis
Irritative Miktions-symptomatik (Dysurie, Pollakisurie, Nykturie)	Allergische (eosinophile) Zystitis
Hämaturie	Stenosen der ableitenden Harnwege
Allergische Hautreaktion (Exanthem, Kontaktdermatitis, Palmar-, Plantarerythem)	Blasenkapazitätsmin-derung

Intravesikale Immuntherapie mit Bacillus Calmette Guérin

Die wichtigsten Bacillus Calmette Guérin(BCG)-Stämme sind Connaught, Pasteur, RIVM, Tice und Moreau. BCG infiltriert die Harnblasenschleimhaut und führt zu einer Granulombildung mit Invasion von Granulozyten und T-Lymphozyten. Bei dieser Entzündungsreaktion werden nicht nur Mykobakterien, sondern auch Tumorzellen abgebaut. Dabei werden Tumorzellepitope freigesetzt, die vom Immunsystem als »fremde Epitope« erkannt werden. Es kommt zu einer Autoimmunisierung mit Antikörperbildung vom IgG- und IgA-Typ gegen die Blasetumorzellen. Als weiterer Wirkmechanismus wird die Bildung von BCG-aktivierten Killerzellen postuliert.

Tab. 1.19 Chemotherapie: Dosierungen und Anwendungszeiträume

Substanz	Dosis	Instillationsdauer (h)	Instillationsintervall
Mitomycin	40 mg/40 ml NaCl 0,9 %	2	8×wöchentlich, dann 10×monatlich
Doxorubicin	50–80 mg/50 ml NaCl 0,9 %	2	8×wöchentlich, dann 10×monatlich
Epirubicin	50–80 mg/50 ml NaCl 0,9 %	2	8×wöchentlich, dann 10×monatlich

Kontrollzystoskopie oder TUR-Probebiopsie sollten in definierten Intervallen erfolgen