

M. Retz

J. Gschwend

Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie

M. Retz

J. Gschwend

Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie

Mit 17 Abbildungen und 67 Tabellen

PD Dr. Margitta Retz

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

Prof. Dr. Jürgen Gschwend

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

ISBN 978-3-540-88374-6 Springer Medizin Verlag Heidelberg

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 Verlag

springer.de
© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009

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: Frauke Bahle, Karlsruhe
Einbandgestaltung: deblik Berlin
Einbandfotos von www.fotolia.de

SPIN 12544783
Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg

Danksagung

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

Vorwort

Etwa ein Viertel aller Tumorerkrankungen betreffen das urologische Fachgebiet. Damit stellt die Uroonkologie heute den wichtigsten Schwerpunkt in der Urologie dar. Das vorliegende Werk zur medikamentösen Tumorthherapie in der Uroonkologie war zunächst als Kurshandbuch für die Intensivkurse Uroonkologie geplant, die gemeinsam und regelmäßig von der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AUO) und dem Arbeitskreis Onkologie (AKO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) angeboten und durchgeführt werden. Sehr schnell hat sich jedoch gezeigt, dass über diese Fortbildungsmodule hinaus ein großer Bedarf für eine kompakte Weiterbildung im Bereich der medikamentösen Tumorthherapie in der Uroonkologie besteht. Durch die Aufnahme der fakultativen Zusatzweiterbildung »Medikamentöse Tumorthherapie« in die Weiterbildungsverordnung wird dieser Schwerpunkt im Fachgebiet Urologie besonders betont und es besteht eine dringliche Notwendigkeit zur Vertiefung der Zusammenhänge sowie zur Aneignung umfangreicher Kenntnisse onkologischer Therapieprinzipien.

Das vorliegende Buch soll als praktischer Leitfaden für alle urologischen Kollegen und Kolleginnen in Klinik und Praxis dienen und eine schnelle und umfassende Übersicht über die derzeit verwendeten und zugelassenen Medikamente und notwendigen Supportivtherapien geben. Daneben enthält es aktualisierte Schemata für alle gängigen Chemotherapien und Target-Therapien im urologischen Fachbereich sowie Aufklärungsbögen, die als Vorlage für die Erstellung eigener Dokumente dienen können.

Damit stellt dieses kurzgefasste Lehrbuch ein ideales Medium zur Vorbereitung auf die Prüfung in der medikamentösen Tumorthherapie dar. Darüber hinaus wird es den onkologisch tätigen Urologen, aber auch anderen Fachkollegen und Studenten, die sich mit urologischen Tumorerkrankungen befassen, bei ihrer täglichen Arbeit am Krankenbett oder in der uroonkologischen Schwerpunktpraxis ständig begleiten.

München im Oktober 2008

Priv. Doz. Dr. med. Margitta Retz

Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend

Über die Autoren



Lebenslauf Professor Dr. Jürgen E. Gschwend:

Professor Dr. 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 Jahre 2006 als Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar an der Technischen Universität München tätig. Der Schwerpunkt seiner Tätigkeit liegt im Bereich der operativen und medikamentösen Therapie urologischer Tumorerkrankungen, der Durchführung klinischer Studien sowie der translationalen und molekularen Uroonkologie. Prof. Gschwend ist derzeit Vorsitzender des Arbeitskreises Onkologie (AKO) der Deutschen Gesellschaft für

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



Lebenslauf PD Dr. med. Margitta Retz:

Frau PD Dr. med. Margitta Retz hat ihr Studium der Humanmedizin und der Biologie an der Philipps-Universität in Marburg absolviert. Die Ausbildung zur Fachärztin für Urologie erfolgte an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und an den Universitätskliniken des Saarlandes. Es folgten Auslandstätigkeiten an der Mayo Medical School, Minnesota, USA, am Kantonsspital St. Gallen, Schweiz, und am Universitätsklinikum Mansoura, Ägypten. Frau PD Dr. Retz arbeitete als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der University of California San Francisco, Dept. Anatomy, sowie als Dozentin an der UCSF Medical School, San Francisco. Seit 2006 ist sie als Oberärztin

an der Klinik und Poliklinik für Urologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München tätig, zugleich ist sie Leiterin der Sektion Uroonkologie und des urologischen Studienzentrums sowie der translationalen experimentellen Forschung. Zudem ist sie Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft und 1. Vorsitzende des Deutschen Forschungsverbundes Blasenkarzinom e.V.

Inhaltsverzeichnis

1	Therapieschemata in der Uroonkologie	1	2.2.3	Cisplatin	19
1.1	Übersicht über die Zytostatika und Target-Therapeutika	2	2.2.4	Docetaxel	20
1.2	Nierenzellkarzinom (NZK)	2	2.2.5	Doxorubicin (=Adriamycin)	20
1.2.1	Einteilung der histologischen Subtypen	2	2.2.6	Estramustinphosphat	21
1.2.2	Risikogruppen beim metastasierten Nierenzellkarzinom	2	2.2.7	Etoposid	21
1.2.3	Therapieübersicht beim metastasiertem Nierenzellkarzinom	3	2.2.8	Fluorouracil	21
1.2.4	Therapieprofile	3	2.2.9	Gemcitabin	22
1.3	Metastasiertes Prostatakarzinom	4	2.2.10	Ifosfamid	22
1.3.1	Klinischer Verlauf unter Hormontherapie und Chemotherapie	4	2.2.11	Methotrexat	22
1.3.2	Definition des hormonrefraktären Prostatakarzinom (HRPC)	5	2.2.12	Mitoxantron	22
1.3.3	Ist die Fortführung der Hormonblockade beim HRPC sinnvoll?	5	2.2.13	Paclitaxel	23
1.3.4	Docetaxel-Chemotherapie beim HRPC	5	2.2.14	Pemetrexed	23
1.3.5	Supportivtherapie mit Bisphosphonaten beim ossär metastasierten HRPC	6	2.2.15	Vinblastin	23
1.3.6	Neue Therapieansätze beim HRPC	6			
1.4	Hodentumor	8	3	Hormone	25
1.4.1	Klassifikation	8	3.1	Klassifikation der Hormone	26
1.4.2	Therapie des Seminoms	10	3.2	Substanzprofile der Hormone	26
1.4.3	Therapie des Nichtseminoms	11	3.2.1	LH-RH-Analoga	26
1.5	Harnblasenkarzinom	12	3.2.2	LH-RH-Antagonisten	27
1.5.1	Therapieübersicht beim Harnblasenkarzinom	12	3.2.3	Nichtsteroidale Antiandrogene	27
1.5.2	Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen, operablen Blasenkarzinoms	12	3.2.4	Steroidale Antiandrogene	28
1.5.3	Chemotherapie des metastasierten, inoperablen Blasenkarzinoms	12	3.2.5	Östrogene	28
1.5.4	Second-line-Chemotherapie	13	3.2.6	5- α -Reduktasehemmer	29
			3.2.7	Adrenale Androgeninhibitoren	29
2	Zytostatika	17	4	Target-Therapeutika	31
2.1	Klassifikation der Zytostatika	18	4.1	Wie können Zellen Botschaften lesen und beantworten?	32
2.1.1	Alkylantien	18	4.2	Klassifikation und Angriffspunkte der Target-Therapeutika	32
2.1.2	Antimetabolite	18			
2.1.3	Mitosehemmer	18	5	Target-Therapeutika beim Nierenzellkarzinom	37
2.1.4	Antibiotika	18	5.1	Sunitinib (Sutent®)	38
2.1.5	Topoisomerasehemmer	18	5.1.1	Dosierung	38
2.2	Substanzprofile der Zytostatika	18	5.1.2	Toxizitäten	38
2.2.1	Bleomycin	18	5.1.3	Checkliste vor und während der Therapie mit Sunitinib	39
2.2.2	Carboplatin	19	5.2	Sorafenib (Nexava®)	40
			5.2.1	Dosierung	40
			5.2.2	Toxizitäten	40
			5.2.3	Checkliste vor und während der Therapie mit Sorafenib	41
			5.3	Temsirolimus (Torisel®)	42
			5.3.1	Dosierung	42

5.3.2	Toxizitäten	42	7.3.3	Diagnostik bei febriler Neutropenie	59
5.3.3	Checkliste vor und während der Therapie mit Temsirolimus	43	7.3.4	Häufigstes Erregerspektrum bei febriler Neutropenie	59
5.4	Everolimus (RAD001)	44	7.3.5	Klassifikation der febrilen Neutropenie	59
5.4.1	Dosierung	44	7.3.6	Therapie bei febriler Neutropenie mit Niedrigrisiko	60
5.4.2	Toxizitäten	44	7.3.7	Therapie bei febriler Neutropenie mit Standardrisiko	61
5.4.3	Checkliste vor und während der Therapie mit Everolimus	46	7.3.8	Therapie bei febriler Neutropenie mit Hochrisiko	61
5.5	Bevacizumab (Avastin®) plus Interferon α-2a (Roferon A®)	46	7.3.9	Antimykotika bei febriler Neutropenie mit Standard- oder Hochrisiko	62
5.5.1	Dosierung	46			
5.5.2	Toxizitäten	46			
5.5.3	Checkliste vor und während der Therapie mit Bevacizumab plus Interferon α -2a	48			
5.6	Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus und Everolimus: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln	48			
6	Paravasate	51	8	Therapie und Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit kolonie-stimulierenden Faktoren (CSF)	63
6.1	Definition	52	8.1	Einsatz von CSF bei der febrilen Neutropenie	64
6.2	Einteilung der Zytostatika entsprechend dem Gewebekrosepotenzial	52	8.2	Einsatz von CSF bei der Chemotherapie	64
6.3	Übersicht des Nekrosepotenzials einzelner Zytostatika in der Urologie	52	8.2.1	Primärprophylaxe (direkt zum ersten Zyklus)	64
6.4	Klinischer Verlauf eines Paravasates	52	8.2.2	Sekundärprophylaxe (nach erfolgtem Zyklus)	64
6.5	Präventionsmaßnahmen	52	8.3	Chemotherapie-assoziierte Risiken der febrilen Neutropenie	64
6.6	Notfallmaßnahmen nach Paravasatbildung	52	8.4	Koloniestimulierende Faktoren und Dosierung	65
6.7	Spezielle Notfallmaßnahmen nach Paravasatbildung	53	8.5	Nebenwirkungen der CSF	65
6.7.1	Trockene Wärme	53	8.6	Therapiedauer mit G-CSF (Filgrastim, Lenograstim)	65
6.7.2	Trockene Kühlung	53			
6.7.3	Antidot nach Paravasatbildung	53	9	Behandlung der therapie- und tumorbedingten Anämie	67
6.8	Paravasat-Notfallkoffer	54	9.1	Häufigkeit der Anämie bei Tumor-erkrankungen	68
6.9	Übersicht über die spezifischen Therapie-maßnahmen bei Paravasatbildung	54	9.2	Einsatz von Erythropoietin bei Tumoranämie	68
7	Therapie und Prophylaxe von Infektionen bei Neutropenie	57	9.3	Applikation und Dosierung von Erythropoietin bei Tumoranämie	68
7.1	Definition und Einteilung der Neutropenie	58	9.4	Dosierung von Erythropoietin	68
7.2	Asymptomatische Neutropenie	58	9.5	Aktuelle Informationen	69
7.2.1	Umkehrisolierung	58			
7.2.2	Infektionsprophylaxe	58	10	Supportivtherapie bei Emesis	71
7.3	Febrile Neutropenie	58	10.1	Klassifikation und Pathophysiologie der chemotherapieinduzierten Emesis	72
7.3.1	Definition	58	10.1.1	Akut auftretende Übelkeit und Erbrechen	72
7.3.2	Wichtige Grundsätze	59			

10.1.2	Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen.....	72	14	Medikamentöse Schmerztherapie in der Onkologie	87
10.1.3	Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen ...	72	14.1	Schmerzanamnese und Diagnostik	88
10.2	Patientenbezogene Risikofaktoren der Emesis	72	14.2	Nozizeptiver und neuropathischer Schmerztyp	88
10.3	Emetogenes Potenzial der Zytostatika	73	14.3	Durchbruchschmerz	88
10.4	Antiemetische Therapie	73	14.4	Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema	88
10.5	Serotonin-(5-HT₃-)Rezeptor-antagonisten	74	14.4.1	Nichtopioidanalgetika.....	89
10.5.1	Dosierung	74	14.4.2	Schwache Opioidanalgetika	89
10.5.2	Nebenwirkungen	74	14.4.3	Starke Opioidanalgetika	89
10.6	Dexamethason	74	14.4.4	Co-Medikation	91
10.6.1	Dosierung	74	14.4.5	Beispiel für analgetische Therapie mit starken Opioiden.....	91
10.6.2	Nebenwirkungen	74	15	Anhang.....	93
10.7	Neurokinin-/Rezeptorantagonist.....	74	15.1	Wichtige Formeln für die Chemotherapie.....	94
10.7.1	Dosierung	74	15.1.1	Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault	94
10.7.2	Nebenwirkungen	74	15.1.2	Formel nach Calvert.....	94
10.8	Cannabinoide als alternative Antiemetika	74	15.2	Therapieschemata	95
10.8.1	Dosierung	74	15.3	Patientenaufklärungsbögen.....	173
10.8.2	Nebenwirkungen	75		Stichwortverzeichnis	213
11	Supportivtherapie bei Stomatitis und Mukositis.....	77			
11.1	Klassifikation der Stomatitis und Mukositis	78			
11.2	Orale Keimbesiedelung	78			
11.3	Risikofaktoren der Stomatitis.....	78			
11.4	Prophylaxe der Stomatitis.....	78			
11.5	Topische Therapie der Stomatitis	78			
12	Supportivtherapie bei Diarrhoe.....	81			
12.1	Diarrhoeinduzierende antineoplastische Substanzen	82			
12.2	Therapie der chemotherapieinduzierten Diarrhoe	82			
13	Supportivtherapie bei Hautveränderungen unter Thyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren	83			
13.1	Einleitung.....	84			
13.2	Supportivtherapie	84			
13.2.1	Gesichtserythem	84			
13.2.2	Exanthem	84			
13.2.3	Subunguale Blutungen.....	84			
13.2.4	Hand-Fuß-Syndrom	84			

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil	HRPC	Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
5-HT3	5-Hydroxytryptamin 3	INR	International Normalized Ratio
AKT	Protein Kinase B (PKB)	KO	Körperoberfläche
AP	Alkalische Phosphatase	LH	Luteinisierendes Hormon
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	LH-RH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
ASCO	American Society of Clinical Oncology	MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
ASO	Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie	MEK	Mitogen-activated Protein Kinase/ERK
AUC	Area Under the Curve	MRC	Medical Research Council
AUO	Arbeitskreis Urologische Onkologie	MRT	Magnetresonanztomographie
BB	Blutbild	mTOR	mammalian Target of Rapamycin
BCG	Bacillus Calmette Guérin	MUSE	Medicated Urethral System for Erection
CDK4	Cyclin-dependent Kinase 4	MVAC	Methotrexat Vinblastin Adriamycin Cisplatin
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	MVEC	Methotrexat Vinblastin Epirubicin Cisplatin
CSF	Colony Stimulating Factor	NK	Neurokinin
CT	Computertomographie	OP	Operation
CTC	Common Toxicity Criteria	PDE-5	Phosphodiesterase-5
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4	PDGF	Platelet Derived Growth Factor
DNA	Deoxyribonucleic Acid	PEB	Cisplatin Etoposid Bleomycin
DMSO	Dimethylsulfoxid	PEI	Cisplatin Etoposid Ifosfamid
EAU	European Association of Urology	PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
ECAS	European Cancer Anaemia Survey	PNP	Periphere Neuropathie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	PSA	Prostata-spezifisches Antigen
EGF	Epidermal Growth Factor	PTT	Partielle Thromboplastinzeit
EKG	Elektrokardiogramm	RNA	Ribonucleic Acid
EMEA	European Medicines Agency	RR	Blutdruck nach Riva Rocci
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	SHGB	Sexualhormonbindendes Globulin
ERK	Extracellular Signal-regulated Kinase	SKAT	Schwellkörper-Autoinjektionstherapie
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanzen	TGF	Transforming Growth Factor
FDA	Food and Drug Administration	TIP	Paclitaxel Ifosfamid Cisplatin
FSH	Follikelstimulierendes Hormon	TSH	Thyreoida stimulierendes Hormon
FUO	Fever of Unknown Origin	UICC	Union international contre le cancer
GC	Gemcitabin Cisplatin	UKG	Ultraschallkardiographie
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	VIP	Vinblastin Ifosfamid Cisplatin
GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor	ZVK	Zentralvenöser Katheter
GnRH	Gonadotropin-Releasinghormon		
GOT	Glomeruläre Filtrationsrate		
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase		
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate		
Hb	Hämoglobin		
Hdz	Handzeichen		

Therapieschemata in der Uroonkologie

- 1.1 **Übersicht über die Zytostatika und Target-Therapeutika** – 2
- 1.2 **Nierenzellkarzinom (NZK)** – 2
 - 1.2.1 Einteilung der histologischen Subtypen – 2
 - 1.2.2 Risikogruppen beim metastasierten Nierenzellkarzinom – 2
 - 1.2.3 Therapieübersicht beim metastasiertem Nierenzellkarzinom – 3
 - 1.2.4 Therapieprofile – 3
- 1.3 **Metastasiertes Prostatakarzinom** – 4
 - 1.3.1 Klinischer Verlauf unter Hormontherapie und Chemotherapie – 4
 - 1.3.2 Definition des hormonrefraktären Prostatakarzinom (HRPC) – 5
 - 1.3.3 Ist die Fortführung der Hormonblockade beim HRPC sinnvoll? – 5
 - 1.3.4 Docetaxel-Chemotherapie beim HRPC – 5
 - 1.3.5 Supportivtherapie mit Bisphosphonaten beim ossär metastasierten HRPC – 6
 - 1.3.6 Neue Therapieansätze beim HRPC – 6
- 1.4 **Hodentumor** – 8
 - 1.4.1 Klassifikation – 8
 - 1.4.2 Therapie des Seminoms – 10
 - 1.4.3 Therapie des Nichtseminoms – 11
- 1.5 **Harnblasenkarzinom** – 12
 - 1.5.1 Therapieübersicht beim Harnblasenkarzinom – 12
 - 1.5.2 Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen, operablen Blasenkarzinoms – 12
 - 1.5.3 Chemotherapie des metastasierten, inoperablen Blasenkarzinoms – 12
 - 1.5.4 Second-line-Chemotherapie – 13

1.1 Übersicht über die Zytostatika und Target-Therapeutika

■ Tab. 1.1. Übersicht über die Zytostatika und Target-Therapeutika

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

1.2 Nierenzellkarzinom (NZK)

1.2.1 Einteilung der histologischen Subtypen

■ Tab. 1.2. Einteilung der 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 werden nach den Motzer-Kriterien des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) abgeschätzt. Es wurden 5 Risikofaktoren definiert (■ Tab. 1.3):

- Laktatdehydrogenase (LDH) >1,5-fach 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 <1 Jahr

Wichtig: Die Motzer-Kriterien des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) werden aktuell nicht mehr einheitlich verwendet. Die Arbeitsgruppe um Motzer hat 2004 neue Risikofaktoren für metastasierte Nierentumorpatienten definiert, die bereits mit Interferon-α und/oder Interleukin-2 vorbehandelt wurden. In der aktuellen Analyse von 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 Riskofaktoren. Bei Nachweis von ≥3 Risikofaktoren wurden metastasierte Nierentumorpatienten in die Hochrisikogruppe eingestuft (Hudes et al. 2007). Entsprechend der Zulassungsstudie werden folgende Risikofaktoren definiert:

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

■ **Tab. 1.3.** Medianes Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Einteilung in Motzer-Risikogruppen des MSKCC (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

- Reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <80%)
- Zeit zwischen Erstdiagnose und Behandlung mit Interferon- α <1 Jahr
- Anzahl der Metastasen

1.2.3 Therapieübersicht beim metastasiertem Nierenzellkarzinom

■ **Tab. 1.5.** Therapieübersicht beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Risikoprofil	Therapie	Alternative
First-line-Therapie		
Niedrig	Sunitinib	Klassische Immuntherapie
	Bevacizumab plus IFN	
Intermediär	Sunitinib	
Hoch	Temsirolimus	Sunitinib (hohe Tumorlast)
Second-line-Therapie		
Vorbehandlung mit Zytokinen	Sorafenib	Sunitinib
Vorbehandlung mit Sorafenib, Sunitinib oder Bevacizumab plus IFN	Everolimus	

IFN Interferon- α

1.2.4 Therapieprofile

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 Monate versus IFN 2,8 Monate
- Medianes Gesamtüberleben: IFN 14,7 Monate versus Sorafenib (medianes Gesamtüberleben wurde nicht erreicht)
- Dosierung: 2-mal 400 mg/Tag
- Therapiekosten pro Monat: ca. 4480 €

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 Monate versus IFN 5,1 Monate
- Medianes Gesamtüberleben: Sunitinib 26,4 Monate versus IFN 20 Monate
- Dosierung: 1-mal 50 mg/Tag für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause
- Therapiekosten pro Monat: ca. 4380 €

Bevacizumab (Avastin®) plus IFN (Roferon®)

Phase-III-Studie mit 649 Patienten, Bevacizumab plus IFN versus IFN (Escudier et al. 2007b):

- Einschluss: Klarzelliges und metastasiertes NZK
- Keine systemische Vorbehandlung
- Risikogruppe: niedrig, intermediär und hoch
- Medianes progressionsfreies Überleben: Bevacizumab plus IFN 10,2 Monate versus IFN 5,4 Monate
- Medianes Gesamtüberleben: IFN 19,8 Monate versus Bevacizumab plus IFN (medianes Gesamtüberleben wurde nicht erreicht)
- Dosierung: Bevacizumab 10 mg/kg/KG alle 2 Wochen i.v. plus IFN 9 MIU 3-mal/Woche s.c.
- Therapiekosten pro Monat: ca. 7170 €

Temsirolimus (Torisel®)

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

- Einschluss: klarzelliges und nichtklarzelliges metastasiertes NZK
- Keine systemische Vorbehandlung

- Risikogruppe: hoch
- Medianes progressionsfreies Überleben: Temsirolimus 3,7 Monate versus IFN 1,9 Monate
- Medianes Gesamtüberleben: Temsirolimus 10,9 Monate versus IFN 7,3 Monate
- Die Kombination Temsirolimus plus IFN hat keinen zusätzlichen Benefit im Überleben.
- Dosierung: 25 mg 1-mal/Woche i.v.
- Therapiekosten pro Monat: ca. 4430 €

Everolimus (RAD001)

Phase-III-Studie mit 410 Patienten, Everolimus versus »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 Monate versus Placebo 1,9 Monate
- Medianes Gesamtüberleben: Placebo 8,8 Monate versus Everolimus (medianes Gesamtüberleben wurde nicht erreicht)
- Dosierung: 10 mg/Tag oral

1.3 Metastasiertes Prostatakarzinom

1.3.1 Klinischer Verlauf unter Hormontherapie und Chemotherapie

■ Tab. 1.6. Klinischer Verlauf des metastasierten Prostatakarzinoms (Heidenreich et al. 2008)

Therapie	PSA-Abfall >50% (%)	Ansprechrate (Monate)	Stadium der Hormonsensitivität
LH-RH-Analoga oder subkapsuläre Orchiektomie	100	36	Androgenabhängig, hormonsensitiv
Kontinuierliche Androgenblockade (CAB) mit Flutamid oder Bicalutamid	60–80	4–6	
Antiandrogenentzug	30–40	4–6	
Sekundäre Hormonmanipulation: Ketokonazol, Aminoglutethimid, Estradiol	30–40	4–5	Androgenunabhängig, hormonsensitiv
Chemotherapie: Docetaxel	50–70	10–12	Androgenunabhängig, hormonrefraktär
Chemotherapie: Mitoxantron; Supportivtherapie: Bisphosphonate	Symptomatische Therapie, keine Lebensverlängerung		

1.3.2 Definition des hormonrefraktären Prostatakarzinom (HRPC)

- Kastrationswerte für Testosteron im Serum <20–50 ng/ml
- 3 konsekutive PSA-Anstiege im Abstand von je 2 Wochen, wobei 2 Werte mit Zunahme von $\geq 50\%$ oberhalb des Nadirs vorliegen sollten
- Absetzen der Antiandrogene für mindestens 4 Wochen
- PSA-Progression trotz sekundärer Hormonmanipulation
- Progression von Knochen- und Weichteilmetastasen

1.3.3 Ist die Fortführung der Hormonblockade beim HRPC sinnvoll?

Eine retrospektive Studie aus den 1990er-Jahren von Manni und Mitarbeitern (1988) zeigte, dass die Gesamtüberlebensrate bei HRPC 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 marginalen Überlebensbenefit mit der Kombination aus Hormonablation und Chemotherapie nachweisen. Bisher liegen keine prospektiven randomisierten Studien vor. Die aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) empfehlen anhand der retrospektiven Daten die Fortführung der Hormonblockade mit LH-RH-Analoga beim HRPC.

1.3.4 Docetaxel-Chemotherapie beim HRPC

Zwei randomisierte Phase-III-Studien (TAX327 und SWOG 9916) haben Docetaxel beim metastasierten und hormonrefraktären Prostatakarzinom (HRPC) untersucht. In beiden Studien konnte mit

Docetaxel eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 2 bzw. 2,9 Monaten im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron nachgewiesen werden.

Studiendesign TAX327

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

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

Zweiarmige Phase-III-Zulassungsstudie mit 770 HRPC-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-mal 280 mg/Tag für 5 Tage

Ergebnis:

- Docetaxel/Estramustin im 3-Wochenschema zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron/Prednison (mediane Überlebenszeit 18,0 Monate versus 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 hormonrefraktären Prostatakarzinoms.

1.3.5 Supportivtherapie mit Bisphosphonaten beim ossär metastasierten HRPC

In der weltweit größten, multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie mit 643 hormonrefraktären und ossär metastasierten HRPC-Patienten wurde die Wirkung von Zoledronsäure auf die Häufigkeit von unerwünschten Knochenereignisse wie Frakturen und Begleitschmerzen untersucht. Es werden 2 Wirkungsmechanismen postuliert (Diehl et al. 2006):

1. Zoledronsäure lagert sich an den Kalziumatomen der Knochenoberfläche an, insbesondere in Regionen mit einem erhöhten Knochenumsatz. Die Knochenfragmente inklusive der Zoledronsäureanlagerungen werden dann von Osteoklasten phagozytiert. Die Zoledronsäure entfaltet ihre zytotoxische Wirkung direkt im Osteoklasten und inhibiert folglich die Knocheresorption.
2. Zoledronsäure hemmt die Tumorzellproliferation und besitzt eine direkte antineoplastische Wirkung auf Prostatakarzinomzellen.

Ossär metastasierte HRPC-Patienten wurden entweder mit 4 mg Zoledronsäure oder mit Placebo für 15 Monate behandelt. Nach 24 Monaten hatten

Patienten mit der Zoledronsäuretherapie im Vergleich zur Placebogruppe signifikant weniger unerwünschte Knochenereignisse (44% versus 33%, $p=0,021$). Die Häufigkeit von Knochenfrakturen war in der Zoledronsäuregruppe signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (13,1% versus 22,1%, $p=0,015$). Zoledronsäure zeigte eine effektive analgetische Wirkung bei Patienten mit Knochenschmerzen. Ebenso war die Zeit bis zum ersten Knochenereignis in der Verumgruppe deutlich länger als in der Placebogruppe, was sich letztlich auch in der Lebensqualität widerspiegelte (Saad et al. 2002).

Nach den aktuellen EAU-Leitlinien wird Zoledronsäure (Zometa®) bei allen symptomatischen und ossär metastasierten HRPC-Patienten empfohlen. Die Dosierung von Zoledronsäure muss bei eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (Kreatinin-Clearance >60 ml/min mit 100%-Dosis von 4,0 mg; Kreatinin-Clearance <30 ml/min ohne Zoledronsäure). Patienten müssen über folgende Nebenwirkungen bei der Zoledronsäuretherapie aufgeklärt werden:

- Hypophosphatämie (meist nicht behandlungsbedürftig)
- Grippeähnliche Symptome (Fieber, Müdigkeit, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl)
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Schmerzen (Knochenschmerzen, Muskelschmerzen)
- Nierenfunktionsstörung
- Anämie
- Konjunktivitis
- Kieferosteonekrose (vorher Zahnstatus überprüfen lassen)

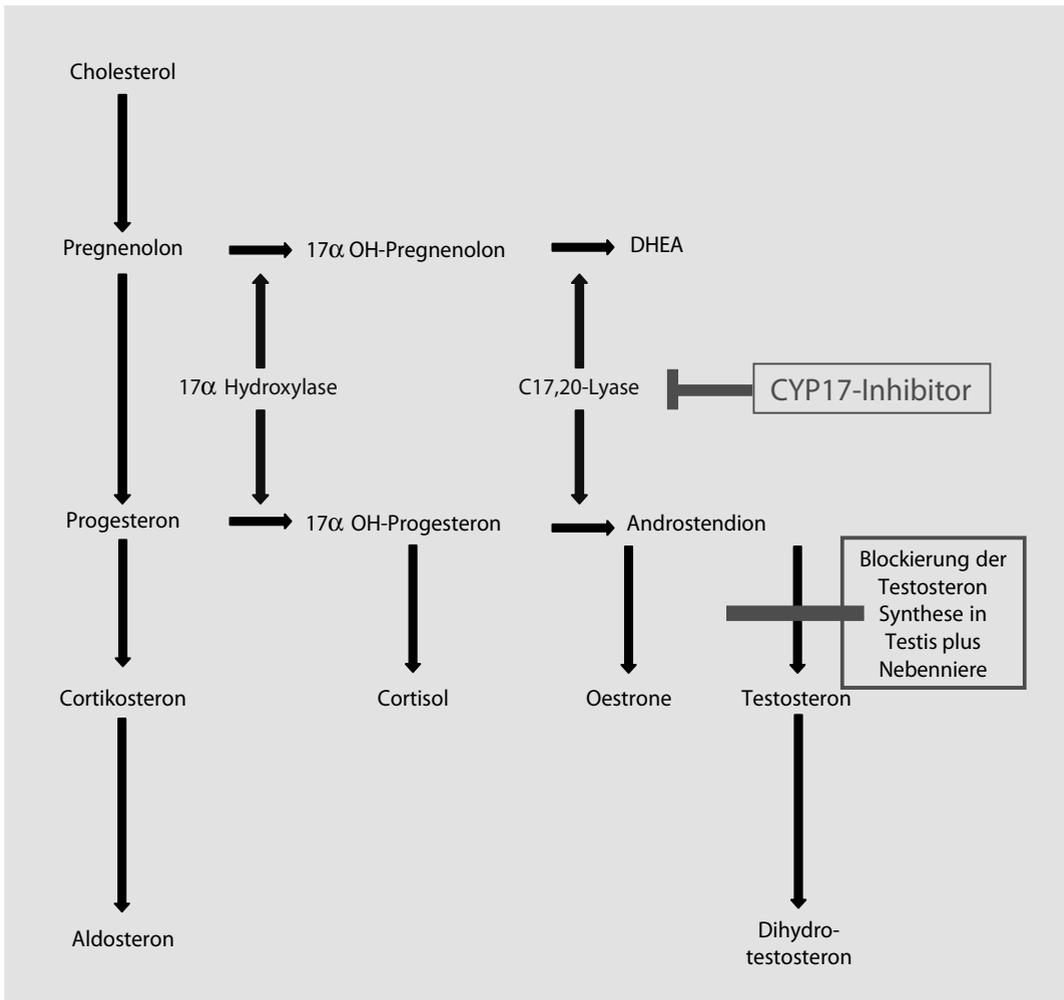
1.3.6 Neue Therapieansätze beim HRPC

Auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2008 wurde der Einsatz von Abirateronacetat (AA) beim hormonrefraktären 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 Enzymblockierung können im Hoden und in den Nebennieren keine Androstendione gebildet wer-

den, die als Vorläufersubstanz für die Testosteronsynthese absolut essenziell sind (■ Abb. 1.1). Mit dem CYP17-Inhibitor Abirateronacetat können mit einem ultrahochsensitiven Labor-Assay nur noch minimale Konzentrationen an Serumtestosteron gemessen werden.

In einer Phase-II-Studie von der Arbeitsgruppe De Bono (2008) wurden 44 metastasierte und chemo-naive HRPC-Patienten mit jeweils 1000 mg/Tag Abirateronacetat p.o. behandelt. In der Patientengruppe hatten 31 Patienten Knochenmetastasen und 21 Studienteilnehmer zeigten messbare Weich-

teilmastasen. Die ersten Studiendaten zeigten bei 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 Weichteilmastasen nach RECIST zeigte in 12 der 21 Patienten (57%) eine partielle Remission. Das Nebenwirkungsprofil imponierte durch milde Grad-1/2-Toxizitäten mit Hypertonie, Hypokaliämie und peripheren Ödemen. Aktuell werden multizentrische Phase-III-Studien mit Abirateronacetat initiiert.



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

1.4 Hodentumor

1.4.1 Klassifikation

TNM-Klassifikation (UICC 2002)

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
pN	
pNx	Lymphknotenstatus kann nicht bestimmt werden
pN0	Keine Lymphknotenmetastasen
pN1	Lymphknotenmetastase bis max. 2 cm in ≤5 Lymphknoten
pN2	Lymphknotenmetastasen 2 cm 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) <1,5-fach 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 10-fach 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) >10-mal 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 (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)

Wichtig

Ab der Lugano-Klassifikation IIC werden Hodentumorpatienten nach der IGCCCG-Klassifikation behandelt.

Die IGCCCG-Klassifikation unterscheidet 3 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 gibt es keine schlechte Prognosegruppe.

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	

1.4.2 Therapie des Seminoms

Seminom Stadium I

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

Das MRC (Medical Research Council) und die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) führten 1996–2001 eine gemeinsame randomisierte Studie bei Hodentumorpatienten 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 der Rezidivrate und der rezidivfreien Überlebenszeit beobachtet werden. Seminompatienten im Car-

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

Aktuelle Daten der ASCO von 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 iliactal)
IIB	– Radiatio 36 Gy (parakaval/paraaortal/ipsilateral iliactal) oder – Chemotherapie: 3 Zyklen PEB, alternativ Chemotherapie: 4 Zyklen EP
IIC	– Chemotherapie: 3 Zyklen PEB, alternativ Chemotherapie: 4 Zyklen EP

PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; EP Etoposid und Cislatin

Seminom Stadium III

■ Tab. 1.12. Therapie des Seminoms Stadium III

Prognosegruppe	
Gute Prognose	
– Jede Tumorprimärlokalisation – Jeder Serummarker – Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen	– Chemotherapie: 3 Zyklen PEB – alternativ Chemotherapie: 4 Zyklen EP
Intermediäre Prognose	
– Jede Tumorprimärlokalisation – Jeder Serummarker – Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum)	– Chemotherapie: 4 Zyklen PEB

PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; EP Etoposid und Cislatin

■ Tab. 1.10. Therapie des Seminoms Stadium I

Prognosegruppe	Therapie
Hochrisiko	– Radiatio 20 Gy (parakaval/paraaortal; 10-mal 2 Gy) oder – Chemotherapie: 1 Zyklus Carboplatin (AUC7) <hr/> Alternative: Surveillance
Niedrigrisiko	Surveillance <hr/> Alternative: – Radiatio 20 Gy (parakaval/paraaortal; 10-mal 2 Gy) oder – Chemotherapie: 1 Zyklus Carboplatin (AUC7)

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 wichtig. 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 Gründen gegen 2 Zyklen PEB: – Surveillance oder – NS-RLA
Niedrigrisiko	Surveillance
	Alternative nur bei Gründen gegen Surveillance: – Chemotherapie: 2 Zyklen PEB oder – NS-RLA

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

Nichtseminom Stadium II

Für die Therapieentscheidung im Stadium IIA ist der Nachweis von Hodentumormarker 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 2 verschiedenen Therapieoptionen behandelt werden.

Tab. 1.14. Therapie des Nichtseminoms Stadium II

Stadium IIA, marker-negativ	1. Option: NS-RLA		
	2. Option: Re-Staging nach 6 Wochen		
	Progress LK-Größe + markernegativ ↓ NS-RLA	Unveränderte LK-Größe + markernegativ ↓ NS-RLA	Regression LK-Größe + markernegativ ↓ Surveillance
	Progress LK-Größe + Markeranstieg ↓ 3 Zyklen PEB		
Stadium IIA, marker-positiv	Chemotherapie: 3 Zyklen PEB		
Stadium IIB	Chemotherapie: 3 Zyklen PEB		
Stadium 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	Therapie
Gute Prognose	
Primärtumor im Hoden oder extragonadaler Tumor und Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen und Serummarker S0–S1	Chemotherapie: 3 Zyklen PEB, alternativ Chemotherapie: 4 Zyklen EP
Intermediäre Prognose	
Primärtumor im Hoden oder extragonadaler Tumor und Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen und Serummarker S2	Chemotherapie: 4 Zyklen PEB
Schlechte Prognose	
Primärtumor im Mediastinum und/oder Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum) und/oder Serummarker S3	Chemotherapie: 4 Zyklen PEB, alternativ Chemotherapie: 4 Zyklen PEI (VIP)

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

1.5 Harnblasenkarzinom

1.5.1 Therapieübersicht beim Harnblasenkarzinom (■ Abb. 1.2)

1.5.2 Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen, operablen Blasenkarzinoms

Neoadjuvante Chemotherapie

Die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom wurde im Rahmen einer erweiterten Metaanalyse untersucht. Basierend auf den individuellen Daten von 3005 Patienten aus 11 randomisierten kontrollierten Studien konnte eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate von 50% für die neoadjuvant vorbehandelte Gruppe gegenüber 45% für die Patienten mit alleiniger Zystektomie bzw. Strahlentherapie gezeigt werden (HR=0,86; p=0,003). Für die Subgruppenanalyse der Studien mit Cisplatin-Monotherapie konnte dieser Überlebensvorteil bei 376 Patienten allerdings nicht bestätigt werden (Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration 2005a).

Adjuvante Chemotherapie

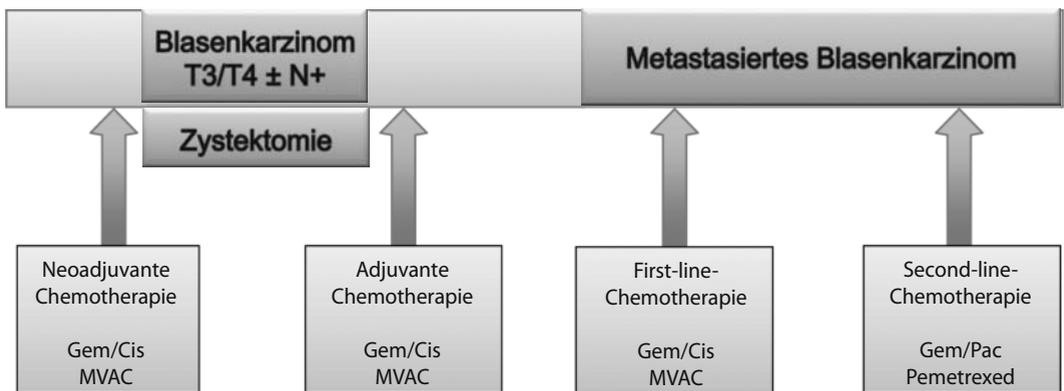
Insgesamt wurden 6 randomisierte, prospektive, adjuvante Studien einer Metaanalyse des Medical Research Councils in England unterzogen. Die Ergebnisse basieren auf den individuellen Daten von

491 Patienten. Die gepoolte Analyse zeigt einen absoluten Überlebensvorteil nach 3 Jahren von knapp 9% (50% in der alleinigen zystektomierten Kontrollgruppe versus 59% in der adjuvanten Gruppe) und eine ebenso signifikante Risikoreduktion von 25%. In der Subgruppenmetanalyse bei lymphknotenpositiven Blasenkarzinomen scheint der klinische Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie noch erheblich über der gezeigten 9%-Überlebensverbesserung zu liegen (Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration 2005b).

Fazit: Die aktuellen Studiendaten erlauben keine definitive Aussage, welche der beiden Chemotherapieformen einen tatsächlichen Benefit für den Patienten bietet.

1.5.3 Chemotherapie des metastasierten, inoperablen Blasenkarzinoms

Die mediane Überlebenszeit des unbehandelten metastasierten Urothelkarzinoms beträgt weniger als 6 Monate. Die Kombinationstherapie mit MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin) galt für über ein Jahrzehnt als Goldstandard in der systemischen Chemotherapie des Urothelkarzinoms. Die bislang einflussreichste Phase-III-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms wurde Ende der 1990er-Jahre unter Beteiligung von weltweit 99 Zentren aus 19 Ländern durchgeführt.



■ Abb. 1.2. Therapieschema beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Blasenkarzinom. Cis Cisplatin; Gem Gemcitabin; MVAC Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin