

UROTHELKARZINOM

Epidemiologie

- 4. häufigste mal. Erkrankung beim Mann**
- 8. häufigste mal. Erkrankung bei der Frau**

USA: 54.000 Neuerkr./Jahr
> 12.000 versterben/Jahr

Österreich: 1500 Neuerkr./Jahr

Peter Sagaster, Zentrum f. Hämatologie und Onkologie, Wilhelminenspital, Wien

Schwerpunkte – Ausblicke

Kurative Situation

1. Verbesserung der 5- Jahresüberlebensraten nach Zystektomie.
Praeoperative Chemotherapie
2. Blasenerhaltende Operationen und Chemotherapie. Vor- und Nachteile

Palliative Situation

3. Verbesserung des med. Überlebens im metastasierten Stadium
4. Stellenwert neuer Substanzen. Behandlungsstrategie der minimalen Resterkrankung ?

Biologie

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind:

- * 70% aller Karzinome oberflächlich
- * 30% muskelinvasiv

Oberflächliche Tumore:

- * Tendenz zur Multifokalität
- * Tendenz zum Rezidiv
- * Invasionspotential: gering

Muskelinvasive Tumore:

- * Invasionspotential: groß

Histologie

- * 95% Urothelzellkarzinome
- * 5% Plattenepithelzellkarzinome, Adenozellkarzinome

Ätiologie

Arylamine: Metabolismus

Leber

Enzyme: Cytochrom P-450-1A2
(CYP1A2)



Transportform:

N-glucuronidkonjugat



Urothel

Enzyme: Acetyltransferasen

Lit.: Swaminathan et al. Cancer Res.1992

Enzymsysteme mit protektivem Effekt

N-Acetyltransferasen: NAT

Entgiftende Wirkung

z.B.: Normaler Genotypus
von NAT1 + NAT2

⤴ rasche Acetylierung

Cartwright et al. Lancet 1982

Glutathion S-transferasen:

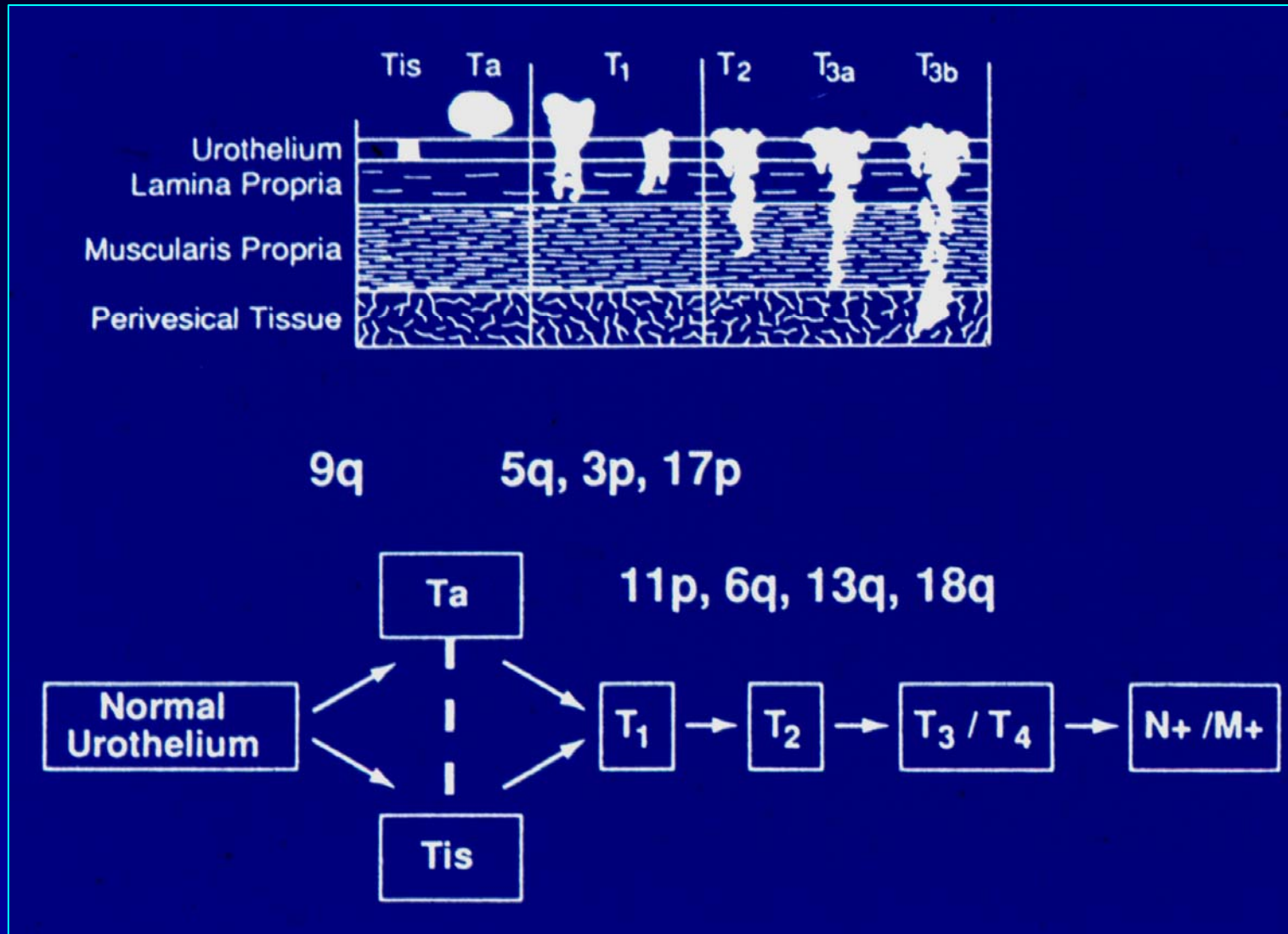
4 Subfamilien: GSTA, GSTM,
GSTP, GSTT

Brockmoller et al. Cancer Res 1994

Multiple Genanalyse:

CYP1A2, NAT1, NAT2, GSTM1

Genetisches Modell der Blasenkarzinomentstehung



Prognosekriterien I

- * **Invasionstiefe**
- * **Penetration ins umgebende Gewebe**
- * **Vaskuläre Infiltration**
- * **Grading**
- * **Lymphknotenbefall**
- * **Ureterobstruktion**
- * **Ausmaß der TUR**
- * **Cis-Tumoren, Plattenepithelmetaplasie**

Prognosekriterien II

Gene

Oncogene

- Exprimierung des ras-Proteins
- Exprimierung des c-myc-Oncoproteins

Suppressorgene

- Mutationen am p53 Tumor-suppr.-gen
- Mutationen am Retinoblastomagen

Rezeptoren

- receptors for epidermal growth factor
- receptors for transferrin

Tumor Assoziierte Antigene

- superficial tumor-associated antigens
- cancer progression-associated antigens

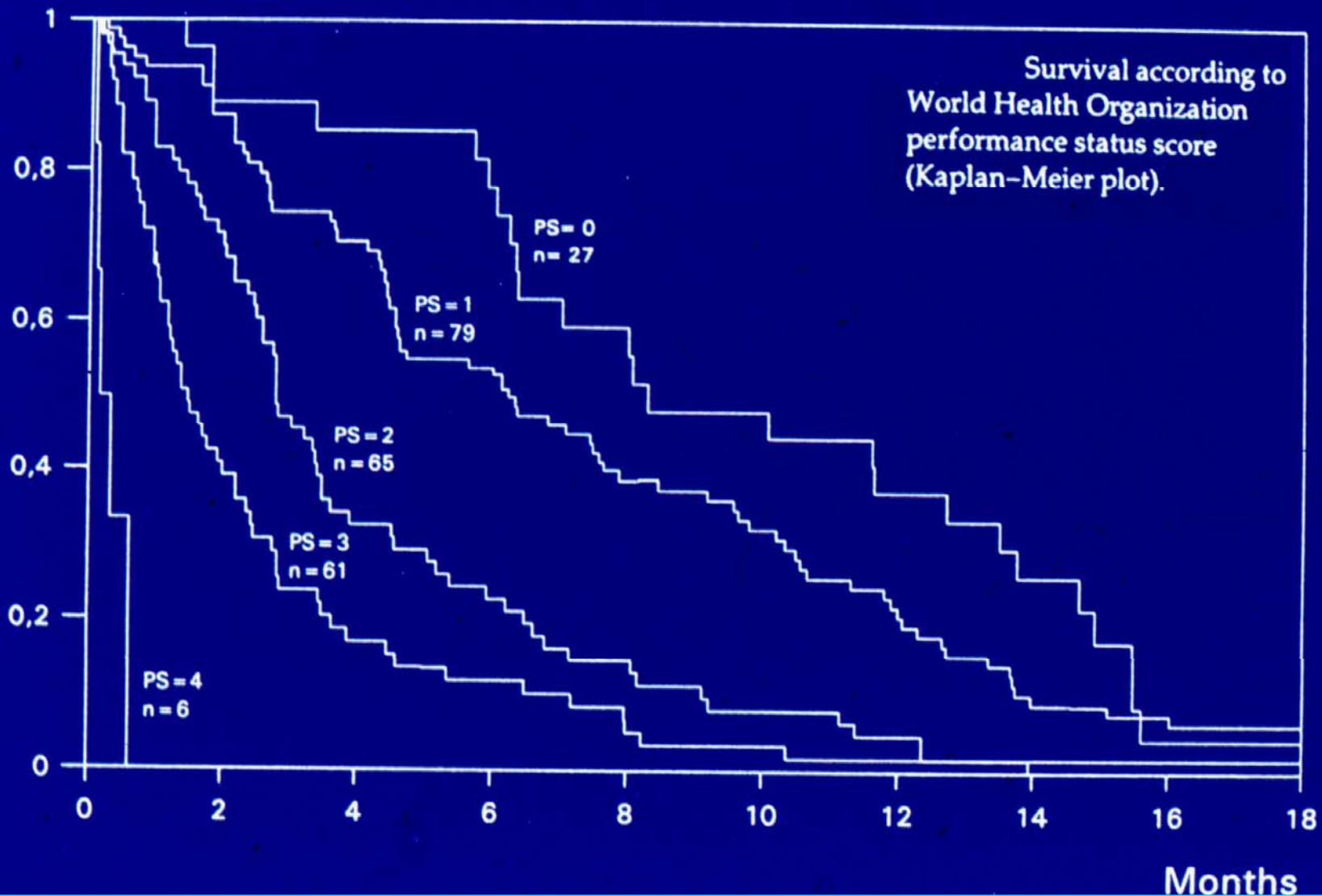
Chemotherapieresponse

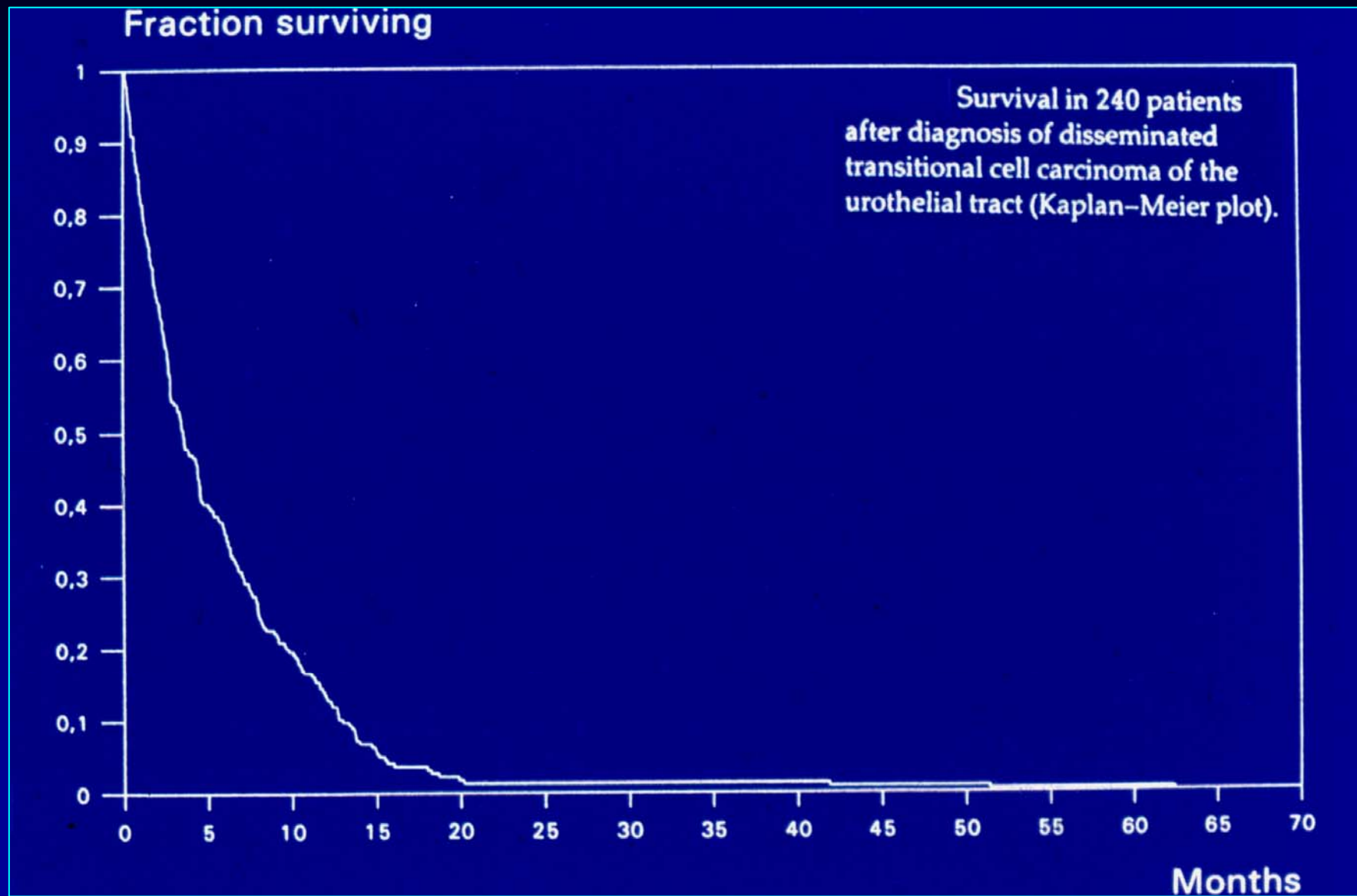
DNA ploidy

Ungünstige Prognose

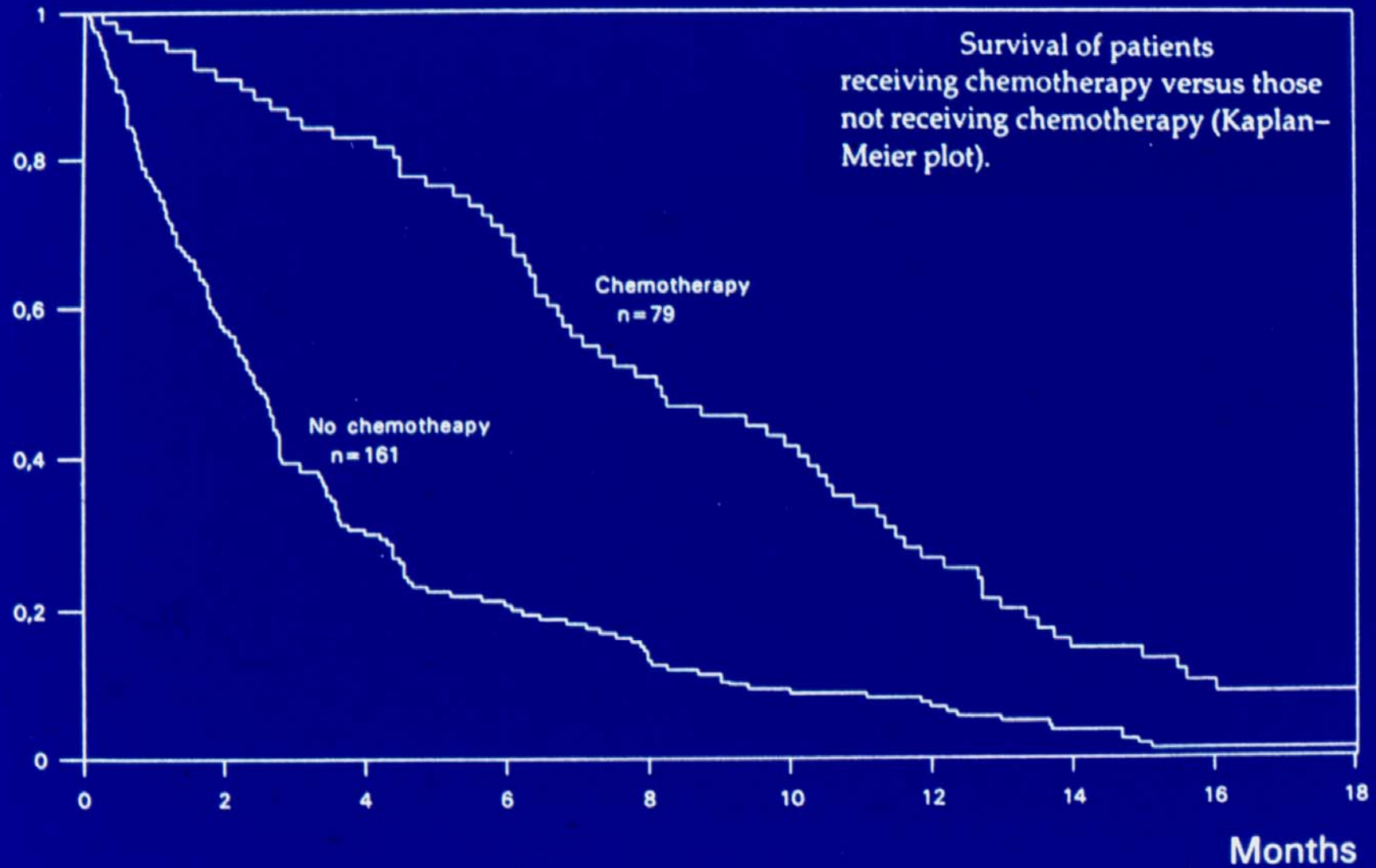
1. + Ca in situ
2. + Plattenepithelmetaplasie
3. β -HCG exprimierender TU
4. Adeno- oder Plattenepithelkarzinome
5. + Prostatakarzinom

Fraction Surviving





Fraction surviving



5-Jahresüberlebensrate

* Alleinige Zystektomie:	-50%
bei N+:	15-20%
bei N1:	35-40%
* Alleinige Radiotherapie:	25-45%
* Alleinige Chemotherapie:	20%
bei CR:	50%

Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

1. Zytostatika

Anthracycline

Mitomycin C

Cisplatin

Gemcitabine (MSKCC)

2. Immunsustanzen

BCG

Interferon

Interleukin 2

TNF

CP-461 (cGMP-PDE-Inhibitor)

KLH

Metastasiertes Harnblasenkarzinom

Ergebnisse mit M-VAC:

RR:	~ 70%
CR:	15-30%
RR bei N+:	~70%
RR bei M+:	40%

2- und 3-Jahresüberlebensraten:

bei CR:	68% bzw. 55%
bei PD:	5%

How active is bladder cancer chemotherapy compared to other cancers in which perioperative chemotherapy is beneficial?

	Breast	Bladder	Colon
Response Rates in metastatic disease trials	40-60%	40-65%	20-25%
Complete response in metastatic disease	~5%	12-20%	Rare
Mortality reduction For perioperative chemotherapy	15-25%	***	25-30%

MVAC - Regimen

Drug	Day (doses in mg/m ²)			
	1	2	15	22
Methotrexate	30		30†	30†
Vinblastine		3	3†	3†
Adriamycin (doxorubicin)		30 (15)*		
Cisplatin		70‡		

* Adriamycin reduced to 15 mg/m² in patients who had >20 Gy in 5 days prior pelvic irradiation (see text).

† Withhold when leukocyte count <2500/mm³, or platelets <100,000/mm³, or mucositis present.

‡ Stop protocol when creatinine clearance is <40 ml/min.

Neue Chemotherapiestrategien

1. Hohe Toxizität der Standardtherapie:

Alter: 80% der Pat. sind zwischen 50 und 80 Jahre.

Protokollgerechte Therapie mit M-VAC: 25 – 66% der Pat.

2. Fehlen einer etablierten Salvagetherapie

Response to Single Agents in Advanced urothelial cancer

	n	CR + PR (%)	95% conf. limit
Methotrexate	236	29	23–35
Cisplatin	578	30	26–34
Adriamycin	269	19	14–24
Vinblastine	42	14	3–25
Cyclophosphamide	26	8	0–10
Ifosfamide	47	21	9–33
Epirubicin	33	15	3–27
Carboplatin	174	13	8–18
CHIP	39	18	6–30
Deaza-aminopterin	15	20	0–40
Piritrexim	29	38	20–56
Trimetrexate	51	17	7–30
Mitomycin C	42	13	3–23
5-Fluorouracil	75	35	24–46
Amsacrine	61	12	4–20
Gemcitabine ^a	15	27	5–49
Gallium nitrate	66	17	8–26
Bolus	26	27	10–44
Infusion × 5 day			
< 350 mg/m ² /day	17	0	
> 350 mg/m ² /day	23	17	2–32
Taxol	26	42	23–63

CR = complete response; PR = partial response; 95% conf. limit = 95% confidence limits.

^a Phase I study only.

Therapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms

1. **M-VAC**, HD-MVAC
2. (CMV)
3. **GC**
4. (CISCA)
5. Monotherapie mit
Pacli-, Doco-Taxel,
Gemcitabine,
Ifosfamid, Vinflunine
6. Kombinationen

M-VAC versus GC

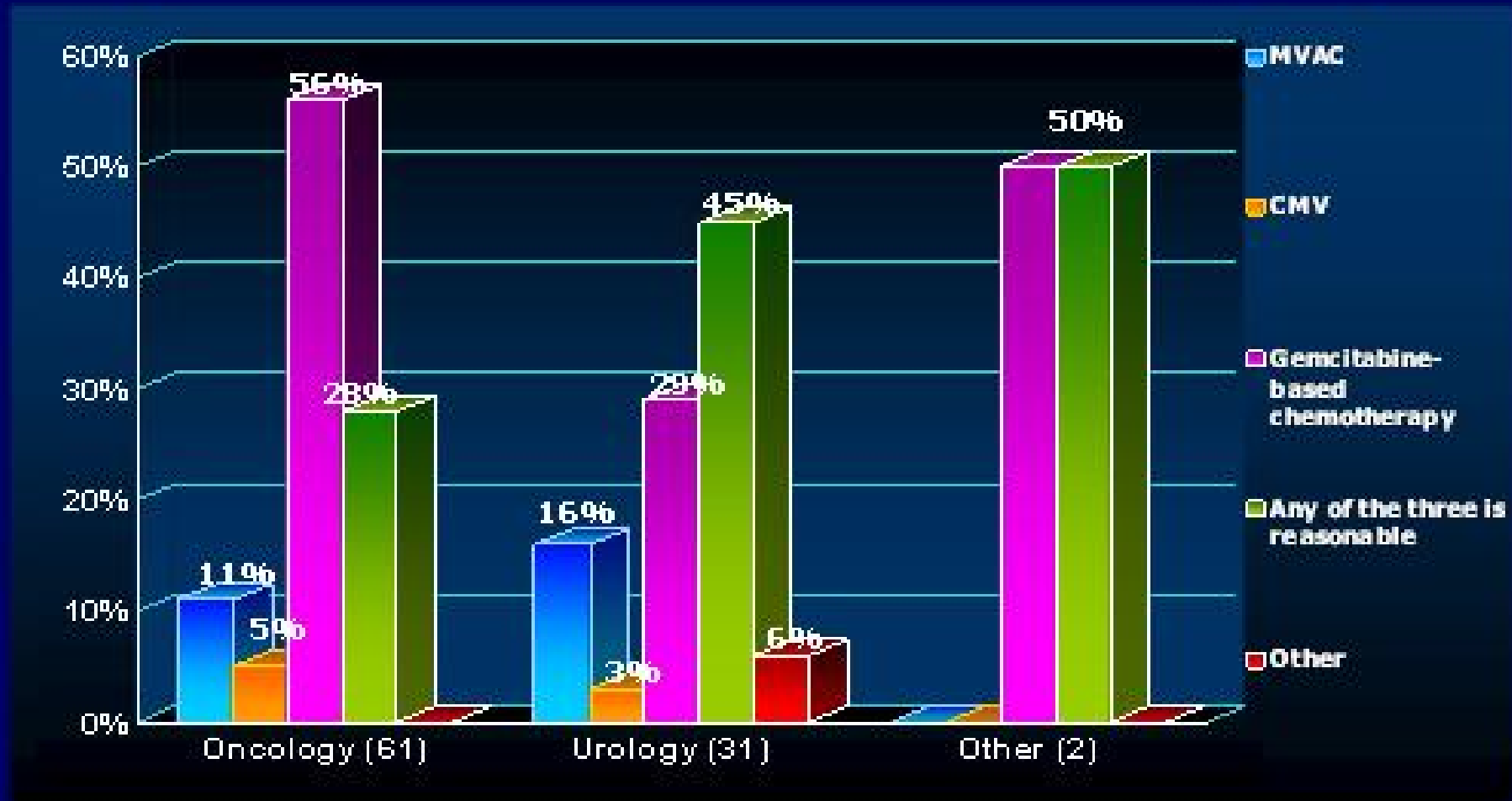
Median Follow up: 19 Monate

**M-VAC: OS 14,8 M, Response 46%,
NW: Neutropenie 82%**

**GC: OS 13,8 Mo, Response 49%,
NW: Neutropenie 71%**

**Idealer Patient für M-VAC:
Guter Performancestatus.
Keine wesentlichen Organ-
dysfunktionen**

Primary Specialty : Which chemotherapy is preferable for the current management of patients with TCC in the adjuvant or neoadjuvant setting?



Courtesy of the Network for Medical Communication and Research, LLC

Sequentielle Chemotherapie mit Dosisintensivierung (Norton und Simon)

MSKCC:

1. Doxorubicin/Gemcitabine

2 wöchiges Intervall, 6x,

Remissionsrate: 8/14

2. Ifosfamid/Paclitaxel/Cisplatin

Remissionsrate: 9/14 (3 CR, 9 PR)

Chirurgische Resektion von Resttumoren

**MSKCC: 50 Pat. (von 203)
+ suspekte residuale TU-formationen.**

**17 tu-frei, 3 inoperabel, 30 operabel.
30 Pat: 100% chir. CR
5 Jahres Überleben: 33% (10 Pat).**

**Geeignete Organmanifestationen:
Lymphknoten
Lunge**

Lokal fortgeschrittenes Stadium

Zystektomie: „gold standard“.

5-Jahresüberlebensrate:

pT2: 63%

pT4: 18%, Lit.:Whitmore, 1983

N1: 44%

N2: 27%

N3: 0%, Lit.: Vieweg 1999

**Für etwa die Hälfte aller Patienten
ist die Zystektomie ein
kurativer Therapieansatz**

Neoadjuvante Chemotherapie

Phase III Studien

Autor	n	Protokoll	Überlebensvorteil
Wallace	225	CP+RT/RT	nein
Coppin	99	CP+RT/RT +/- cyct	nein
Martinez	122	CP+cyst/cyst	nein
Curotto	184	CP+5-FU+ cyst/cyst	nein
Cortesi	171	MVEC +cyst/cyst	nein
Sternberg	230	MVAC +cyst/cyst	nein
Rintala	325	CP+Doxo+RT +cyst/cyst	ja für pT3+pT4a
EORTC/ MRC	975	CMV+cyst oder RT/cyst oder RT	nein

What are the “Negative” Neoadjuvant Data?

Series	ChemoRx	Pts	Primary Rx	Survival Benefit
Shearer	MTX	376	RT/cyst	No
Wallace	Cisplatin	225	RT	No
Martinez-Pinero	Cisplatin	121	Cyst	No
Nordic-2	MTX-Cisplatin	317	Cyst	No
Vitale	Cis/FU/RT	104	Cyst	No
Shibley	CMV	121	Cisplatin-RT	No
Pellegrini	MVEC	171	Cyst	No
Malmstrom	Doxorubin/Cis	325	RT/cyst	T3,T4
Hall	CMV	975	RT/Cyst/Both	Yes
INT-0080	MVAC	317	Cyst	Yes

Lack of proof of benefit does not equal proof of lack of benefit!!

Neoadjuvante versus adjuvante Chemotherapie bei „high risk“ Pat.

**M-VAC x 2 + Zystektomie + M-VAC x3
versus Zystektomie + M-VAC x 5**

140 Pat. mit T3b-T4a ± N (35% N+)

40% Obstruktion (Nephrostomie)

100% p53 oder RBL pos.

angenommene kurative Rate 20-30%

Follow up nach 6,8 Jahren: 58% DSF.

N+: 40% DSF

Adjuvant - Neoadjuvant: 0 Unterschied

Neoadjuvante Chemotherapie

SWOG 8710, ASCO 2001

M-VAC x 3 + Zystektomie versus Zystektomie

307 Pat. mit T2-T4a

5-Jahres ÜR 57% CHT + Zyst
43% Zyst

Follow up nach 7,1 Jahren

med ÜZ 6,2 Jahre CHT + Zyst
3,8 Jahre Zyst

Follow up nach 8,7 Jahren: med ÜZ gleich

Metaanalyse: neoadjuvante Chemotherapie

Patienten: > 3000
11 randomisierten Studien

Absoluter Überlebensvorteil:
5% (von 45 auf 50%)

Abnahme des Todesfallrisikos:
14 %

Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration. Lancet 361: 2003

The Debate of Neo-adjuvant chemotherapy, Adjuvant Chemotherapy or no Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer

Do we have the level 1 data to make the best decision for our patients?

- Is chemotherapy sufficiently active in this disease? **YES**
- Can you deliver adequate chemotherapy and safely? **YES**
- Are there positive neo-adjuvant data for benefit? **YES**
- Are negative neo-adjuvant trials really negative? **NO**
- What about the adjuvant chemotherapy data? **INSUFFICIENT**
- What trials are ongoing?

Blasenerhaltung und Chemotherapie ± RT

Voraussetzungen:

1. Solitäre Läsion an bevorzugter anatomischer Stelle (Dach, vorderer lat. Wall)
2. Erstmanifestation
3. Kein Ca in situ
4. Fehlen einer Obstruktion der harnableitenden Wege
5. Ausreichende Blasenkapazität
6. Kleiner Primärtumor (ideal: T2)

Organerhaltende Therapie

Autor	n	Ther.	RR (%)	%allg. ÜZ (Jahre)	%allg. ÜZ +int.Blase (Jahre)
RTOG 1996	91	MCV RT,CP	75	62(4)	44(4)
Fellin 1997	56	MCV RT,CP	50	55(5)	41(5)
Paris 1997	120	RT,CP 5-FU	77	63(5)	-
Erlangen 1998	184	RT,CP	80	56(5)	41(5)
Shiple 1998	49	RT,CP	66	60(4)	42(4)
RTOG 1998	61	MCV RT,CP	61	48(5)	36(5)
Zietman 1998	18	RT,CP	78	83(3)	78(3)

Ausblicke I

Kurativ: Verbesserung der 5 Jahres ÜZ

p 53-status: + Zystektomie + MVAC
- Zystektomie

Low risk + organerhaltend: T2+T3a, neg p 53-status: TURB + 4x MVAC

Lokal fortgeschritten: pT4N0 oder jedes pT,N+: Zystektomie+ 4x MVAC versus
Zystektomie+ 4x Carbo/Taxol

Lokal fortgeschritten: „dose density“
≥ T3 oder N+: Zystektomie + Gem/Doxo, C/Taxol versus
Zystektomie - Observation

Neoadjuvant: 3 x MVAC – Zystektomie – CP/Taxol versus
Zystektomie - Observation

Median Survival (MVAC)

	MVAC 1985	MVAC 1992	HD MVAC	GC MVAC
Resp.%	76	58	72	50
Surv.	13,4	14,1	14,5	13,8
Surv. jetzige Serien: 18 – 20 Mo.				
Langzeitüberlebensraten: 20 – 30%				

Ausblicke II

Metastasiertes Stadium

MSKCC:

ITP (Phase II)

18-20 Mo (med. surv.)

ITP/AG (Phase II)

18-20 Mo (med. surv.)

EORTC, SWOG, NCIC:

GC versus GC+P: 610 Pat

24 Mo (prel. med. surv., Bellmunt)

Molecular Targeting

1. HER-2/neu, EGFR:

CGP+Trastuzumab (NCI#198)

C-225: EGFR-Antikörper + Cisplatin (Fan et al 1993).

2. THYROSINKINASEINHIBITOREN:

ZD1839: sec- line CHT (SWOG-0031).

GC+ZD1839 (CALGB): metast. Stad. od. lokal fortgeschritten.

Chemotherapie-Optimierung

Molekulare Marker

DNA-Reparaturenzyme:

NER (nucleotide excision-repair)-system.

Überexprimierung der NER-Gene:

Reparatur Cisplatin induzierter DNA -Schäden.

Cisplatinresistenz

BRCA1: BRCA1 mRNA-Überexprimierung: Cisplatinresistenz

+ Sensitivität gegenüber antimikrotubulieller
Chemotherapeutika (Paclitaxel, Vinca-Alkaloide)

Therapieempfehlung

- **Niereninsuffizienz:**
GT, Carbo/G(+ZD1839)
- **Alter:** >70 a: GT
- **Performancestatus 0-1:** MVAC, CG, ITP
- **Performancestatus 2:** CG, GT
- **Salvagetherapy:** chirurgisch, EGFR-Antagonisten
(+ CHT)
- **Neue Therapeutika:** Irinotecan, Arsen trioxyd,
Pemetrexed Disodium

Evidence-Based Medicine

**Members of the International Consultation on
Bladder Cancer chaired by Dr. Mark Soloway:
from diagnosis to therapy, in different stages of
the disease**

Société Internationale d' Urologie Congress (Hawaii, October 5, 2004)