

# Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie

Bearbeitet von  
Margitta Retz, Jürgen E. Gschwend

überarbeitet 2010. Buch. xviii, 388 S.

ISBN 978 3 642 10380 3

Format (B x L): 16,8 x 24 cm

Gewicht: 815 g

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Sonstige Medizinische Fachgebiete > Nuklearmedizin, Radiotherapie](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

The logo for beck-shop.de features the text 'beck-shop.de' in a bold, red, sans-serif font. Above the 'i' in 'shop' are three red dots of varying sizes, arranged in a slight arc. Below the main text, the words 'DIE FACHBUCHHANDLUNG' are written in a smaller, red, all-caps, sans-serif font.

**beck-shop.de**  
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung [beck-shop.de](http://beck-shop.de) ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

# 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
Hoden-tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Carboplatin</li> <li>– PEB: Cisplatin, Etoposid, Bleomycin</li> <li>– PEI: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid</li> <li>– TIP: Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin</li> <li>– VIP: Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin</li> </ul>
Blasen-karzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Blaseninstillation: Mitomycin C, Epirubicin, Doxorubicin, BCG</li> <li>– GC: Gemcitabin, Cisplatin</li> <li>– MVAC: Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin</li> <li>– MVEC: Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin</li> <li>– PG: Paclitaxel, Gemcitabin</li> <li>– Pemetrexed</li> <li>– Vinflunin</li> </ul>
Penis-karzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cis/5-FU: Cisplatin, 5-Fluorouracil</li> <li>– CMB: Cisplatin, Methotrexat, Bleomycin</li> <li>– VBM: Vincristin, Bleomycin, Methotrexat</li> <li>– Paclitaxel, Cisplatin, 5-FU</li> </ul>
Nieren-tumor	<p>Target-Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tyrosin-Kinase-Inhibitoren: Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib</li> <li>– mTOR-Inhibitoren: Temsirolimus, Everolimus</li> <li>– VEGF-Antikörper: Bevacizumab</li> </ul> <p>Immunchemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Interferon <math>\alpha</math>-2a, Interleukin, 5-Fluorouracil</li> </ul>
Prostata-karzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Docetaxel</li> <li>– Estramustin</li> <li>– Mitoxantron</li> </ul>

### 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  $\alpha$ -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 Nierentumorpatienten definiert, die bereits mit Interferon  $\alpha$ -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 Riskofaktoren. Bei Nachweis von  $\geq 3$  Risikofaktoren wurden metastasierte Nierentumorpatienten 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
<b>Erstlinientherapie</b>	
Niedrig und Intermediär	Sunitinib
	Bevacizumab plus IFN
	Pazopanib
Hoch	Temsirolimus
<b>Zweitlinientherapie</b>	
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](http://www.s3-leitlinie-prostatakarzinom.de)

### Androgenabhängiges metastasiertes Prostatakarzinom

- Patienten mit **symptomatischem** metastasierten Prostatakarzinom **soll** eine Androgendeprivation empfohlen werden. Eine sofortige Hormontherapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden.
- Patienten mit **asymptomatischem** metastasierten 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 steroidalen Antiandrogenen ist im Vergleich

### 1.3 · Metastasiertes Prostatakarzinom

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/m<sup>2</sup> 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	
Antiandrogenenzug	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 Mani 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/m<sup>2</sup> an Tag 1 plus Prednison 2×5 mg/Tag, 3-Wochenschema
- Arm 2: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 plus Prednison 2×5 mg/Tag, 3-Wochenschema
- Arm 3: Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 plus Prednison 2×5 mg/Tag, 1-Wochenschema



Ergebnisse:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> im 3-Wochenschema zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron (mediane Überlebenszeit 19,2 vs. 16,3 Monate)
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> 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

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

- Arm 1: Mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 3-Wochenschema plus Prednison 10 mg/Tag
- Arm 2: Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> 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 Progrefß 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 Progrefß 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 $\alpha$ -Hydroxylase und C<sub>17,20</sub>-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 chemonaive CRPC-Patienten mit jeweils 1000 mg/Tag Abirateronacetat p.o. behandelt. In der Patientengruppe hatten 31 Patienten Knochenmetastasen und 21 Studienteilnehmer zeigten messbare Weichteilmetastasen. Die ersten Studiendaten zeigten bei



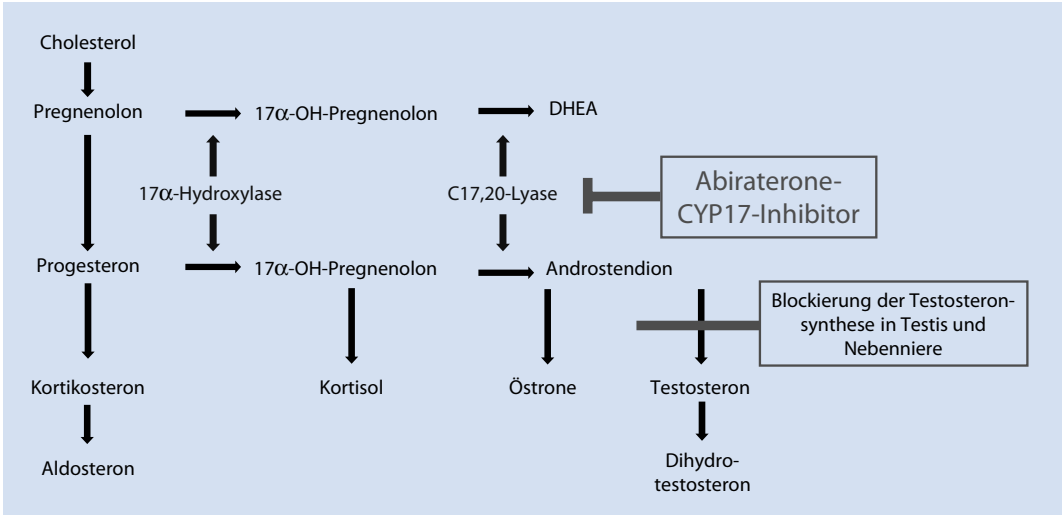


Abb. 1.1 Blockierung der Testosteronsynthese in Hoden und Nebenniere durch den CYP17-Inhibitor Abiraterone

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
<b>pT</b>	
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
<b>pN</b>	
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
<b>cM</b>	
Mx	Metastasen können nicht bestimmt werden
M0	Keine Metastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionale Lymphknotenmetastasen oder Lungenmetastasen
M1b	Nichtpulmonale Metastasen
<b>S</b>	
Sx	Serummarker können nicht bestimmt werden
S0	Keine Erhöhung der Serummarker LDH, AFP und HCG
S1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– LDH (U/l) &lt;1,5facher Normwert</li> <li>– AFP (ng/ml) &lt;1000</li> <li>– HCG (ng/ml) &lt;1000 oder (mIU/ml) &lt;5000</li> </ul>
S2	<ul style="list-style-type: none"> <li>– LDH (U/l) 1,5- bis 10facher Normwert</li> <li>– AFP (ng/ml) 1000–10.000</li> <li>– HCG (ng/ml) 1000–10.000 oder (mIU/ml) 5000–50.000</li> </ul>
S3	<ul style="list-style-type: none"> <li>– LDH (U/l) &gt;10facher N</li> <li>– AFP (ng/ml) &gt;10.000</li> <li>– HCG (ng/ml) &gt;10.000 oder (mIU/ml) &gt;50.000</li> </ul>

## 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 Hodentumorpateinten mit reinem Seminom im Stadium I durch. Insgesamt nahmen 1477 Seminompateinten 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. Seminompateinten im Carboplatin-

■ Tab. 1.10 Therapie des Seminoms Stadium I

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

■ Tab. 1.9 IGCCCG-Klassifikation

Prognose	Nichtseminom	Seminom
Gut	Primärtumor im Hoden oder extragonadaler Tumor <b>und</b> Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen <b>und</b> Serummarker S0–S1	Jede Tumorprimärlokalisation Jeder Serummarker Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen
Intermediär	Primärtumor im Hoden oder extragonadaler Tumor <b>und</b> Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen <b>und</b> Serummarker S2	Jede Tumorprimärlokalisation Jeder Serummarker Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum)
Schlecht	Primärtumor im Mediastinum <b>und/oder</b> Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum) <b>und/oder</b> 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 iliaca)
IIB	Radiatio 36 Gy (parakaval/paraaortal/ipsilateral iliaca) 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"> <li>– Jede Tumorprimärlokalisation</li> <li>– Jeder Serummarker</li> <li>– Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Chemotherapie 3 Zyklen PEB</li> <li>– alternativ: 4 Zyklen EP</li> </ul>
Intermediäre Prognose	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Jede Tumorprimärlokalisation</li> <li>– Jeder Serummarker</li> <li>– Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Chemotherapie 4 Zyklen PEB</li> </ul>

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
<b>Gute Prognose</b>	
Primärtumor im Hoden oder extra-gonadaler Tumor <b>und</b> Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen <b>und</b> Serummarker S0–S1	3 Zyklen PEB Alternativ: 4 Zyklen EP
<b>Intermediäre Prognose</b>	
Primärtumor im Hoden oder extra-gonadaler Tumor <b>und</b> Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen <b>und</b> Serummarker S2	4 Zyklen PEB
<b>Schlechte Prognose</b>	
Primärtumor im Mediastinum <b>und/oder</b> Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum) <b>und/oder</b> Serummarker S3	4 Zyklen PEB Alternativ: 4 Zyklen 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
- Tumorgröße
- Nachweis eines Rezidivtumors
- Tumorstadium
- Tumordifferenzierung
- Vorliegen eines CIS

Die Arbeitsgruppe um Sylvester (Babjuk 2008) und die EORTC-Gruppe haben einen Blasenkalculator 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
<b>Tumoranzahl</b>		
1	0	0
2–7	3	3
≥8	6	3
<b>Tumordurchmesser</b>		
>3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
<b>Tumorrezidivrate</b>		
Kein Rezidiv	0	0
≤1 Rezidiv/Jahr	2	2
≥1 Rezidiv/Jahr	4	2
<b>CIS</b>		
Nein	0	0
Ja	1	6
<b>Tumorausbreitung</b>		
Ta	0	0
T1	1	4
<b>Tumordifferenzierung</b>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<b>Gesamtpunktzahl</b>	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-Blasenkalculator 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 Miktionsymptomatik (Dysurie, Pollakisurie, Nykturie)	Allergische (eosinophile) Zystitis
Hämaturie	Stenosen der ableitenden Harnwege
Allergische Hautreaktion (Exanthem, Kontaktdermatitis, Palmar-, Plantarerythem)	Blasenkapazitätsminderung

### 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 Blasen-tumorzellen. 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



## Therapieschema (BCG)

Tab. 1.21 Immuntherapie: Dosierungen und Anwendungszeiträume

Substanz	Dosis	Instillationsdauer (h)	Instillationsintervall
BCG Stamm-RIVM	$2 \times 10^8$ bis $3 \times 10^9$ CFU in 50 ml NaCl 0,9 %	2	6×wöchentlich, dann 3×wöchentlich nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten

Kontrollzystoskopie oder TUR-Probebiopsie sollten in definierten Intervallen erfolgen

## Nebenwirkungen von BCG

Tab. 1.22 Nebenwirkungsverteilung

Häufigkeit (%)		
>10	1-10	<1
Übelkeit	Fieber >38°C	Miliare Pneumonie
Blasenentzündung		Reiter-Syndrom (Konjunktivitis, Arthritis, Zystitis)
Erhöhte Miktionsfrequenz und Miktions- schmerzen		Hepatitis
Asymptomatische bakterielle Prostatitis		Hautveränderungen (Exantheme, Abszesse)
Fieber <38°C, grippeähnliche Symptome, Unwohlsein		Orchitis, Epididymitis, symptomatische granuloma- töse Prostatitis
		Sepsis

Tab. 1.23 Nebenwirkungsmanagement der BCG Therapie

Symptome	Therapieoptionen
Blasenirritation <48 h	Symptomatisch
Blasenirritation >48 h	Unterbrechung BCG-Behandlung, Urinkultur, Fluorchinolonbehandlung (falls kein kompletter Rückgang der Symptomatik nach 10 Tagen: tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid für 3 Monate und Abbruch der BCG-Behandlung)
Bakterielle Harnwegsinfektion	Unterbrechung der BCG-Behandlung, Antibiose bis Normalisierung des Urinbefunds
Symptomatische Prostatitis, Epidi- dymitis oder Orchitis	Unterbrechung der BCG-Behandlung, ggf. tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid und Rifampicin für 3–6 Monate und Abbruch der BCG-Behandlung
Fieber <38,5°C für <48 h	Symptomatisch, z. B. Paracetamol
Hautausschlag, Gelenkaffektion, Reiter-Syndrom	Unterbrechung der BCG-Behandlung, Antihistaminika bzw. nichtsteroidale Anti- phlogistika falls darunter keine Besserung: tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid für 3 Mo- nate und Abbruch der BCG-Behandlung
Systemische BCG-Reaktion ohne Zeichen eines septischen Schocks	Abbruch der BCG-Behandlung, tuberkulostatische Dreifachtherapie über 6 Monate durch Infektiologen
Systemische BCG-Reaktion mit Zei- chen eines septischen Schocks	Abbruch der BCG-Behandlung, Hochdosiskortisontherapie und sofortige tuberkulo- statische Dreifachtherapie durch Infektiologen

## 1.5.2 Fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom

### Therapieübersicht

Die mediane Überlebenszeit des unbehandelten metastasierten Urothelkarzinoms beträgt knapp 6 Monate. Obwohl zahlreiche Chemotherapiekombinationen in den vergangenen 40 Jahren geprüft wurden, konnte allenfalls in selektierten Untergruppen eine längerfristige Remission erreicht werden.

Neben der Indikation für das metastasierte inoperable Blasenkarzinom wurde die systemische Chemotherapie bereits vor 25 Jahren als adjuvante Therapie vor (neoadjuvant) bzw. nach (adjuvant) definitiver Therapie durch die radikale Zystektomie oder Strahlentherapie eingesetzt. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach alleiniger radikaler Zystektomie beim wandüberschreitenden Harnblasenkarzinom (pT3–pT4) liegen für Patienten ohne Lymphknotenbefall zwischen 50 und 70 %. Bei Befall nur eines regionalen Lymphknotens sinkt die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate bereits auf unter 30 %. Sind mehrere Lymphknoten befallen, steigt die Wahrscheinlichkeit einer systemischen Tumorprogression bis auf 90 % an.

### 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 (ABC Meta-analysis Collaboration 2005a).

#### Adjuvante Chemotherapie

Insgesamt wurden 6 randomisierte prospektive, adjuvante Studien einer Metaanalyse des Medical Research Councils in England unterzogen. Die Er-

gebnisse 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 vs. 59 % in der adjuvanten Gruppe) und eine ebenso signifikante Risikoreduktion von 25 %. In der Subgruppenmetaanalyse bei lymphknotenpositiven Blasenkarzinomen scheint der klinische Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie noch erheblich über der gezeigten 9 %igen Überlebensverbesserung zu liegen (ABC Meta-analysis Collaboration 2005b).

Fazit: Sowohl die neoadjuvanten als auch die adjuvanten Studien wurden in der Metaanalyse aufgrund ihres unzulänglichen Studiendesigns und der mangelhaften statistischen Auswertungen kritisiert. Die aktuellen Studiendaten erlauben keine definitive Aussage, welche der beiden Chemotherapieformen einen tatsächlichen Nutzen für den Patienten bietet. Die aktuellen EAU-Leitlinien folgern aus den ABC-Metaanalyse, dass eine neoadjuvante Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie bei muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen in Betracht gezogen werden sollte (grade of recommendation: A).

### 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.

In dieser prospektiven randomisierten Studie wurde die Kombination Gemcitabin/Cisplatin (GC) gegenüber MVAC bei 405 Patienten mit metastasiertem bzw. lokal fortgeschrittenem inoperablem Urothelkarzinom untersucht. Etwa 18 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten ergab die Auswertung keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtüberlebenszeit (Median GC 13,8 und MVAC 14,8 Monate) bzw. hinsichtlich

der tumorprogressionsfreien Überlebenszeit (median 7,4 Monate für beide Therapiearme).

Obwohl die Fallzahl dieser Studie lediglich für den Nachweis einer Überlegenheit in der Überlebenszeit von GC gegenüber MVAC ausgelegt war, haben die nahezu deckungsgleichen Überlebenskurven von jeweils über 200 Patienten zu einer allgemeinen Akzeptanz der GC-Kombinationstherapie als neuen Standard geführt, was vor allem auf die geringere Nebenwirkungsrate der Zweifachtherapie gegenüber MVAC zurückzuführen ist.

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Studie GC vs. MVAC waren erwartungsgemäß hämatologischer Natur mit Grad-III/IV-Anämie (MVAC 18 vs. GC 27 %) und Thrombopenie (MVAC 21 vs. GC 57 %). Demgegenüber traten unter der MVAC-Therapie signifikant häufiger Grad-III/IV-Neutropenien (GC 71 vs. MVAC 82 %) mit Episoden neutropenischer Sepsis (GC 1 vs. MVAC 12 %) bzw. fieberhafter Neutropenie (GC 2 vs. MVAC 14 %) auf. Die aktuellen Langzeitergebnisse zeigten eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 13 % für GC und 15 % für MVAC (Von der Maase et al. 2005).

## Zweitlinientherapie

### Vinflunin

Vinflunin ist ein bifluoriniertes Vincaalkaloid. Es blockiert die Tubulinaggregation im Spindelzellsystem, inhibiert die Mitose und induziert letztlich den programmierten Zelltod. Im Vergleich zu den klassischen Vincaalkaloiden Vinorelbine und Vincristine ist Vinflunin gut nierenverträglich und kann auch bei einer Kreatinin-Clearance von <60 ml/min eingesetzt werden. In der multizentrischen, offenen, kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie wurden 370 Cisplatin-vorbehandelte Blasen-tumorpatienten mit Vinflunin plus BSC (beste unterstützende Therapie) und 117 Patienten mit BSC im Verhältnis 2:1 randomisiert. Die empfohlene Dosierung beträgt 320 mg Vinflunin/m<sup>2</sup> KO als 20-minütige Infusion alle drei Wochen. Die Gruppe mit Vinflunin plus BSC zeigte eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 6,9 Monaten und die Placebogruppe mit BSC allein lag bei 4,6 Monaten [HR 95 %CI: 0,88 (0,69–1,12); p=0,28]. Die Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 2,3 Monaten im Verumarm war allerdings statistisch nicht signifikant. Retrospektiv erfüllten jedoch 13 Patienten

nicht die Einschlusskriterien, da sie unter Cisplatin keine klinische Progression aufwiesen. Eine erneute statistische Auswertung mit Ausschluss der 13 Blasen-tumorpatienten ergab nun eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 6,9 Monaten für die Vinflunin-plus-BSC-Gruppe und 4,3 Monate für die BSC-Gruppe allein. Die Differenz von 2,6 Monaten war nun statistisch signifikant [HR 95 %CI: 0,78 (0,61–0,99); p=0,04]. Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (»progression free survival«, PFS). Das mediane PFS betrug 3,0 Monate (Vinflunin plus BSC) gegenüber 1,5 Monaten (BSC) (p=0,0012). In der Patientgruppe mit Vinflunin plus BSC imponierten Grad-III/IV-hämatologische Toxizitäten mit 54,6 % Neutropenie, 17,3 % Anämie, 4,9 % Thrombozytopenie und 6,7 % febriler Neutropenie. Nicht-hämatologische Grad-III/IV-Toxizitäten waren das Fatigue-Syndrom (15,8 %) und die Obstipation (15,3 %). Auf dem ASCO-Kongress 2008 in Chicago wurde die Studie als palliative Zweitlinientherapie aufgrund der hohen Grad-III/IV-Toxizitäten kritisiert. Vinflunin erhielt im Herbst 2009 von der EMEA die offizielle Zulassung als Zweitlinientherapie zur Behandlung von Cisplatin-vorbehandelten, fortgeschrittenen oder metastasierten Blasen-tumorpatienten.

### Paclitaxel und Gemcitabin

Die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie konnte auf dem ASCO-Kongress im Jahr 2008 eine Phase-III-Studie (AUO AB 20/99) mit der Zweierkombination aus Gemcitabin und Paclitaxel als Zweitlinientherapie vorstellen. In der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurden Cisplatin-vorbehandelte, metastasierte Urothelkarzinompatienten entweder mit Gemcitabin/Paclitaxel als temporäre Applikation mit 6 Zyklen oder als Erhaltungstherapie bis zur Tumorprogression behandelt. Die Randomisierung erfolgte entsprechend Schema A (3-Wochen-Schema: Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 8; Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1, Dauer 6 Zyklen) oder Schema B (2-Wochen-Schema: Gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1; Paclitaxel 120 mg/m<sup>2</sup> am Tag 2, Erhaltungstherapie bis zur Tumorprogression). Die Gesamtansprechrate der insgesamt 57 auswertbaren Blasen-tumorpatienten betrug in der Gruppe A

mit temporärer Applikation 34,5 % und in der Gruppe B mit Erhaltungstherapie 50 %. Die mediane progressionsfreie Zeit lag bei Patienten mit temporärer Applikation (Schema A) bei 3,7 Monaten und bei Patienten mit Erhaltungstherapie (Schema B) bei 3,5 Monaten (log-rank  $p=0,55$ ). Die mediane tumorspezifische Überlebenszeit betrug 7,1 Monate für die Patientengruppe A und 8,0 Monate für die Patientengruppe B mit kontinuierlicher Chemotherapie (log-rank  $p=0,36$ ). Die Unterschiede zwischen temporärer und kontinuierlicher Applikation bezüglich der medianen progressionsfreien und tumorspezifischen Überlebenszeit waren statistisch nicht signifikant, weshalb die kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Gemcitabin/Paclitaxel zusammenfassend keinen zusätzlichen Gewinn zeitigt. In der Subgruppenanalyse konnten zwei Patientengruppen definiert werden, die insbesondere von der Zweitlinientherapie mit Gemcitabin/Paclitaxel profitieren:

- a. Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen und
- b. Patienten, die in der Erstlinientherapie mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie eine dauerhafte Gesamtansprechrate von mindestens 18 Monaten aufweisen.

Insgesamt bewerten die Autoren das Gemcitabin/Paclitaxel-3-Wochenschema (Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 8; Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1) als eine effektive Zweitlinientherapie bei mit Cisplatin vorbehandelten und metastasierten Blasenkarzinompatienten (Albers et al. 2008, Fechner et al. 2006).

### Studien mit Pemetrexed

In einer aktuellen amerikanischen Multicenter-Phase-II-Studie wurde Pemetrexed (Alimta®) als Zweitlinientherapie bei 47 metastasierten Blasen-tumorpatienten untersucht. Die Gesamtansprechrate lag bei 27,7 %, dabei imponierten 10 Studienpatienten (21,3 %) mit einer partiellen und 3 Patienten (6,4 %) mit einer kompletten Remission. Die mediane Überlebenszeit betrug 9,6 Monate (95 % KI: 5,1–14,6 Monate; Sweeney et al. 2006). Pemetrexed hat von der EMEA keine Zulassung als Zweitlinientherapie zur Behandlung von Cisplatin-vorbehandelten, fortgeschrittenen oder metastasierten Blasen-tumorpatienten.

Zusammenfassend zeigt [Tab. 1.24](#) eine Übersicht der wichtigsten Phase-I/II-Studien zur Second-line-Chemotherapie beim metastasierten Blasenkarzinom.

■ **Tab. 1.24** Zweitlinien-Chemotherapeutika beim metastasierten Blasenkarzinom (Auswahl)

Therapie	Anzahl Patienten	Gesamtansprechrate (%)	Medianes Gesamtüberleben (Monate)	Publikation
Docetaxel/Ifosfamid	22	25	4	Krege 2001
Gemcitabin/Ifosfamid	23	22	4,8	Lin 2007
Gemcitabin/Paclitaxel	41	60	14,4	Sternberg 2001
Gemcitabin/Paclitaxel	27	44	13	Fechner 2006
Ifosfamid/Cisplatin/Gemcitabin	49	41	NR	Pagliari 2002
Methotrexat/Paclitaxel	20	32	5	Bellmunt 2002
Paclitaxel/Carboplatin	44	16	6	Vaishampayan 2005
Paclitaxel/Methotrexat/Cisplatin	25	40	NR	Tu 1995
Pemetrexed	47	27	9,6	Sweeney 2006
Vinflunin	148	15	8,2	Vaughn 2009

## 1.6 Peniskarzinom

### 1.6.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

In Europa und in den Vereinigten Staaten liegt die Inzidenz bei weniger als 1 auf 100.000 Männer.

■ Tab. 1.25 Peniskarzinom: Risikofaktoren, Präkanzerosen und Pseudokanzerosen

Risikofaktoren	Präkanzerosen		Pseudokanzerosen
	obligat	fakultativ	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Phimose</li> <li>– Mangelnde Hygiene</li> <li>– Chronische Balanitis</li> <li>– Assoziation mit HPV-Infektionen der Subtypen 16 und 18 (50 % aller Peniskarzinome)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Morbus Bowen</li> <li>– Erythroplasia de Queyrat</li> <li>– Leukoplakie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Balanitis xerotica obliterans</li> <li>– Hyperkeratose mit Verhornung</li> </ul>	Differenzialdiagnose: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Buschke-Löwenstein-Tumor</li> </ul>

### 1.6.2 TNM-Klassifikation

■ Tab. 1.26 TNM-Klassifikation (UICC 2002)

Stadium	Beschreibung
pT	
pTx	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
pT0	Kein Hinweis auf Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pTa	Nichtinvasives verruköses Karzinom
pT1	Invasion subepitheliales Bindegewebe
pT2	Invasion Corpus spongiosum oder Corpus cavernosum
pT3	Invasion Urethra oder Prostata
pT4	Invasion umgebender Organe
pN	
pNx	Lymphknotenstatus kann nicht bestimmt werden
pN0	Keine Lymphknotenmetastasen
pN1	Inguinal eine Lymphknotenmetastase
pN2	Inguinal multiple oder bilaterale Lymphknotenmetastasen
pN3	Tiefe inguinale oder pelvine Lymphknotenmetastasen, unilateral oder bilateral
cM	
Mx	Metastasen können nicht bestimmt werden
M0	Keine Metastasen
M1	Fernmetastasen

Bemerkung: Bei der Erstdiagnose eines Peniskarzinoms zeigen sich in ca. 58 % (20–96 %) der Fälle klinisch palpable inguinale Lymphknoten. In über 50 % der Fälle handelt es sich jedoch um eine entzündliche Genese und keine Lymphknotenmetastasen.

## 1.6.3 Therapie des Peniskarzinoms

■ Tab. 1.27 Therapieoptionen nach den EAU-Leitlinien 2009

Stadium	Therapieoption
<b>Primärtumor</b>	
Intraepitheliale Neoplasie, Cis	Organerhaltende Therapie: – Lasertherapie, Kryotherapie, photodynamische Therapie, lokale Exzision, Imiquimod-5%-Creme (Aldara®), 5-Fluorouracil-Creme (Efudix®)
pTaG1–pT1G1	Organerhaltende Therapie: – Lasertherapie, lokale Exzision
pT1G2–3	Organerhaltende Therapie: – Lasertherapie, lokale Exzision, Glanssektomie – Radiotherapie in selektionierten Fällen: Tumorausdehnung <4 cm
pT2 (Glans)	– Komplette Glanssektomie
pT2 (Korpus)	– Partielle oder totale Penisamputation – Radiotherapie in selektionierten Fällen: Tumorausdehnung <4 cm
pT3	– Partielle oder totale Penisamputation
pT4	Palliativer Therapieansatz (Stadium häufig mit Metastasen assoziiert) – palliative Radiatio oder – neoadjuvante Chemotherapie plus Penisamputation
<b>Lymphknotenstatus</b>	
Keine inguinal palpablen Lymphknoten: pTis, pTaG1–pT1G1	Surveillance
Keine inguinal palpablen Lymphknoten: pT1G2	– pT1G2pV0/pL0: Surveillance – pT1G2pV1/pL1: modifizierte inguinale Lymphadenektomie – Alternativ auch DSNB mit Isosulfanblau oder <sup>99mTc</sup> -Schwefelkolloid (Sensitivität 71 %; bei positivem Befund: bilaterale inguinale Lymphadenektomie)
Keine inguinal palpablen Lymphknoten: ≥pT1G3	Bilaterale inguinale Lymphadenektomie 1) LK-Status inguinal – negativ: keine weitere Lymphadenektomie – positiv (2 Lymphknoten): pelvine Lymphadenektomie 2) Histologisch Nachweis von ≥2 Lymphknotenmetastasen nach radikaler Lymphadenektomie: Empfehlung adjuvanter Chemotherapie
Inguinal palpable Lymphknoten	1) Bilaterale inguinale Lymphadenektomie (präoperativ ggf. Antibiose) 2) LK-Status inguinal – negativ: keine weitere Lymphadenektomie – positiv (2 Lymphknoten): pelvine Lymphadenektomie 3) Histologischer Nachweis von ≥2 Lymphknotenmetastasen nach radikaler Lymphadenektomie: Empfehlung adjuvanter Chemotherapie
Fixierte inguinal palpable Lymphknoten	1) Neoadjuvante Chemotherapie: kein Standard vorhanden Kleine Studien mit: – Cisplatin und 5-Fluorouracil – Bleomycin, Methotrexat, Cisplatin – Ifosfamid, Paclitaxel, Cisplatin – Vincristin, Methotrexat, Bleomycin – Paclitaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil 2) Bilaterale inguinale Lymphadenektomie

### 1.6.4 Chemotherapie des metastasierten Peniskarzinoms

Derzeit gibt es keine Standardtherapie des metastasierten Peniskarzinoms. In Zusammenarbeit mit der AUO ist eine Registerstudie zur Chemothera-

pie des Peniskarzinoms in Vorbereitung. Weitere Informationen sind unter [www.urologie.uni-rosstock.de/Peniskarzinom/peniskarzinom.htm](http://www.urologie.uni-rosstock.de/Peniskarzinom/peniskarzinom.htm) erhältlich. **■** Tab. 1.28 gibt eine Übersicht über die bisher eingesetzten Therapieschemata.

**■ Tab. 1.28** Chemotherapieschemata für das metastasierte Peniskarzinom

Therapieschema und Publikation	Dosierung (mg/m <sup>2</sup> )	Zyklus	Bemerkungen
Cisplatin 5-Fluorouracil (Shammas et al. 1992)	100 1000	Tag 1 Tage 2–5 Wiederholung nach 3 Wochen	Kleine Studienzahl mit wenig Patienten Ansprechrate mäßig Keine komplette Remission
Cisplatin Methotrexat Bleomycin (Dexeus et al. 1991)	20 200 10	Tage 2–6 Tage 1, 15, 22 Tage 2–6 Wiederholung nach 4 Wochen	Komplette Remissionen in mehreren Studien beschrieben Hohe toxisitätsbedingte Mortalität (12,5 %)
Vincristin Methotrexat Bleomycin (Pizzocaro et al. 1998)	1 30 15	Tag 1 Tag 3 Tage 1, 2 Wiederholung nach 1 Woche	Kleine Studienzahl Etwa 50 % partielle Ansprechraten Hohe Toxizitätsraten
Paclitaxel Cisplatin 5-Fluorouracil (Pizzocaro et al. 2008)	120 50 1000	Tag 1 Tage 1, 2 Tage 2–5	Gute Ansprechraten mit teilweise kompletter Remission Milde Toxizitäten

## Literatur

### Nierentumor

- Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al.; TARGET Study Group (2007a) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356(2): 125–34. Erratum in: *N Engl J Med* 2007; 357(2): 203
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al.; AVOREN Trial investigators (2007b) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370(9605): 2103–2111
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.; Global ARCC Trial (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356(22): 2271–2281
- Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA et al (2009) EAU guideline on renal cell carcinoma, European Association of Urology
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M (2007) Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20(1): 289–296
- Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M (2004) Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 22(3): 454–463
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356(2): 115–124
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.; RECORD-1 Study Group (2008) Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372(9637): 449–456
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al (2008) Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monother-



rapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 20;26(33): 5422-5428

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al (2010) Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 28(6): 1061-1068

## Prostatakarzinom

Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tanock IF (2008) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26(2): 242-245

De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JH, Shen L, Matthews P, Sartor AO, for the TROPIC Investigators (2010) Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). *J Clin Oncol* 28:15s, suppl; abstr 4508.

De Bono JS, Attard G, Reid AH et al (2008) Anti-tumor activity of abiraterone acetate (AA), a YP17 inhibitor of androgen synthesis, in chemotherapy naïve and docetaxel pre-treated castration resistant prostate cancer (CRPC) *J Clin Oncol* 26 (May 20 suppl): Abstract 5005

Diehl IJ, Seegenschmiedt H (2006) Therapie von Skelettmetastasen. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 994-1014

Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F; European Association of Urology.(2008) EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 53(1): 68-80. Review

Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M (1994) Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 12(9): 1868-1875

Manni A, Bartholomew M, Caplan R et al. (1988) Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 6(9): 1456-1466

Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. (2004) Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351(15): 1513-1520

Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group (2002) A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94(19): 1458-1468

Taylor CD, Elson P, Trump DL (1993) Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 11(11): 2167-2172

## Hodentumor

Fogarty PJ, Stenning SP, MRC TE19, EORTC 30982 trial collaborators (2008) Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: Updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial ( ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 26 (May 20 suppl): Abstract 2

Krege S, Beyer J, Souchon R et al. (2008a) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 53(3): 478-496

Krege S, Beyer J, Souchon R et al. (2008b) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 53(3): 497-513

## Blasentumor

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005a) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 48(2): 202-205

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005b) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 48(2): 189-199

Albers P, Siener R, Park S, Fechner G, Steiner U, Lehmann J, Heimbach D, Heidenreich A, Fimmers R (2008) Randomized phase III trial 2nd line gemcitabine/paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: Temporary versus maintenance treatment (German Association of Urologic Oncology (AUO) Trial AB 20/99) *J Clin Oncol* 26 (May 20 suppl): Abstract 5030

Au JL, Badalament RA, Wientjes MG et al (2001) Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 18; 93(8): 597-604

Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al (2008) EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 54(2): 303-314

Bellmunt J, Cos J, Clèries R, Pérez M, Ribas A, Eres N, Murio JE, Margarit C, Baselga J (2002) Feasibility trial of methotrexate-paclitaxel as a second line therapy in advanced urothelial cancer. *Cancer Invest* 20(5-6): 673-85

Böhle A, Durek C, Schäfer I et al (1998) Die BCG-aktivierte Killerzelle: Untersuchung spezifischer Erkennungs- und Tötungsmechanismen zur Charakterisierung des Wirkprinzips der intravesikalen Immuntherapie mit Bacillus Calmette Guérin. *Akt Urol* 29: 175-187

Fechner G, Siener R, Reimann M, Kobalz L, Albers P; German Association Of Urologic Oncology (Auo) Bladder Cancer

- Study Group (2006) Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract* 60(1): 27–31
- Krege S (2006) Intravesikale Therapie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) *Kompendium Internistische Onkologie*, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 1069–1075
- Krege S, Rembrink V, Börgermann C, Otto T, Rübben H (2001) Docetaxel and ifosfamide as second line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of platinum chemotherapy: a phase 2 study. *J Urol* 165(1): 67–71
- Lin CC, Hsu CH, Huang CY, Keng HY, Tsai YC, Huang KH, Cheng AL, Pu YS (2007) Gemcitabine and ifosfamide as a second-line treatment for cisplatin-refractory metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Anticancer Drugs* 18(4): 487–491
- Pagliaro LC, Millikan RE, Tu SM, Williams D, Daliani D, Papandreou CN, Logothetis CJ (2002) Cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide as weekly therapy: a feasibility and phase II study of salvage treatment for advanced transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20(13): 2965–2970
- Sternberg CN (2001) Second-line treatment of advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Curr Opin Urol* 11(5): 523–529; Review
- Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel RE, Obasaju CK, Wang Y, Nicol SJ, Kaufman DS (2006) Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 24(21): 3451–3457
- Tu SM, Hossan E, Amato R, Kilbourn R, Logothetis CJ (1995) Paclitaxel, cisplatin and methotrexate combination chemotherapy is active in the treatment of refractory urothelial malignancies. *J Urol* 154(5): 1719–1722
- Vaishampayan UN, Faulkner JR, Small EJ, Redman BG, Keiser WL, Petrylak DP, Crawford ED (2005) Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in cisplatin-pretreated advanced transitional cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 104(8): 1627–1632
- Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM et al (2009) Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 115(18): 4110–4117
- Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M (2005) Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23(21): 4602–4608
- Hegarty PK, Rees RW, Borley NC, Ralph DJ, Minhas S (2008) Contemporary management of penile cancer. *BJU Int.* 102(8): 928–932. Epub 2008 Jun 6.
- Pagliaro LC, Crook J (2009) Multimodality therapy in penile cancer: when and which treatments? *World J Urol.* 27(2): 221–225. Epub 2008 Aug 6
- Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A (2009) Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol.* 55(3): 546–551. Epub 2008 Jul 14
- Pizzocaro G, Piva L (1988) Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 27(6b): 823–824
- Protzel C, Hakenberg OW (2009) Chemotherapy in patients with penile carcinoma. *Urol Int* 82(1): 1–7. Epub 2009 Jan 20
- Protzel C, Ruppig S, Milerski S, Klebingat KJ, Hakenberg OW (2009) The current state of the art of chemotherapy of penile cancer: Results of a nationwide survey of German clinics. *Urologe A.* 2009 Sep 24
- Shammas FV, Ous S, Fossa SD (1992) Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 147(3): 630–632

## Peniskarzinom

- Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A et al. (1991) Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin, and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 146: 1284–1287