

Neoadjuvante, adjuvante und palliative Chemotherapie beim Urothelkarzinom



PD Dr. med. Margitta Retz

Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München



Chemotherapie Harnblasenkarzinom

Palliativer Ansatz:

Fortgeschrittenes Blasenkarzinom

Kurativer Ansatz:

Neoadjuvante/ Adjuvante Therapie

Neue Studien:

SUSE

Fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom

Mediane Überlebenszeit < 6 Monate

MVAC

Methotrexat – Vinblastin – Adriamycin - Cisplatin

25 Patienten

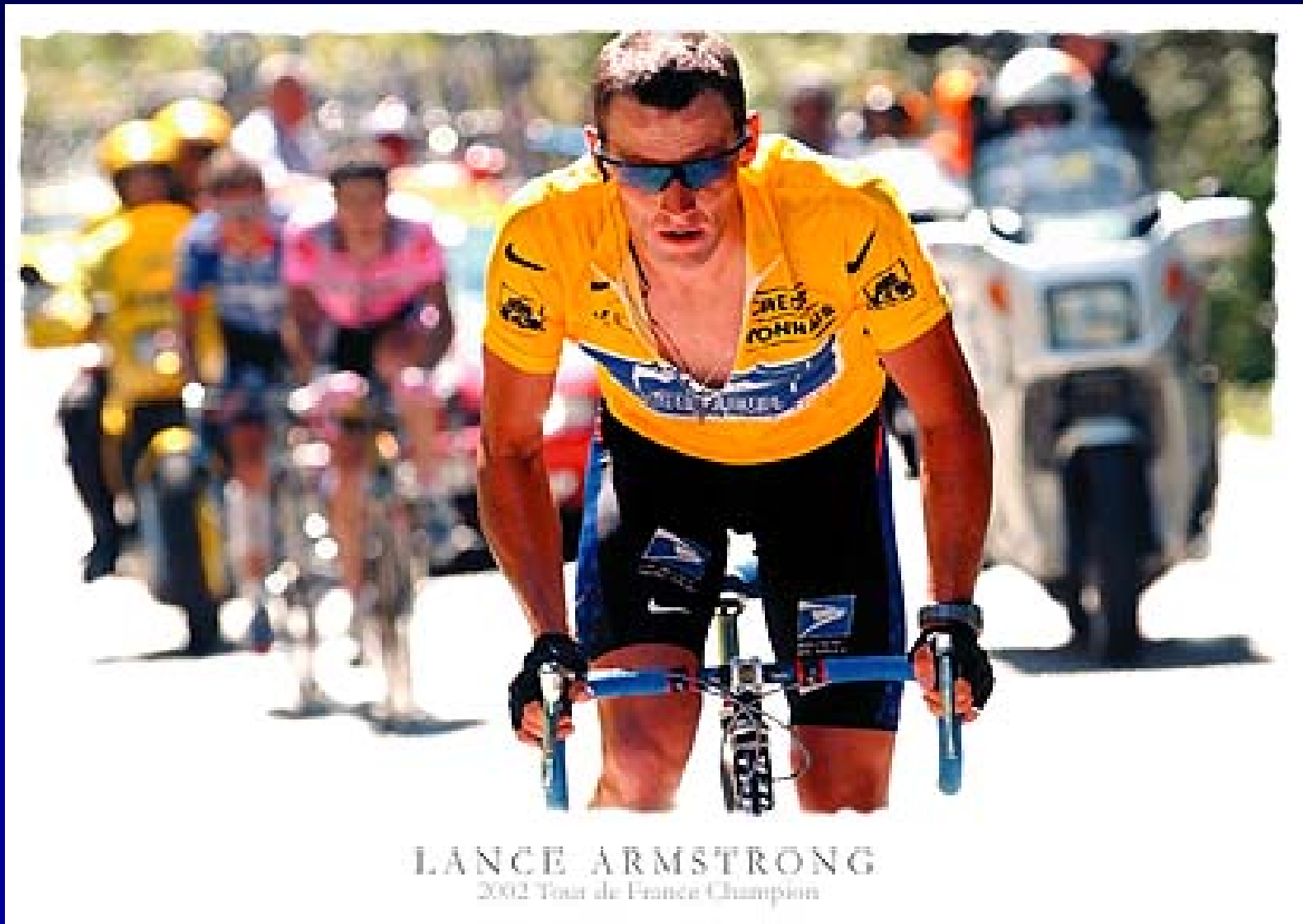
Gesamt-Remissionsrate: 71%

Komplette Remission: 50%

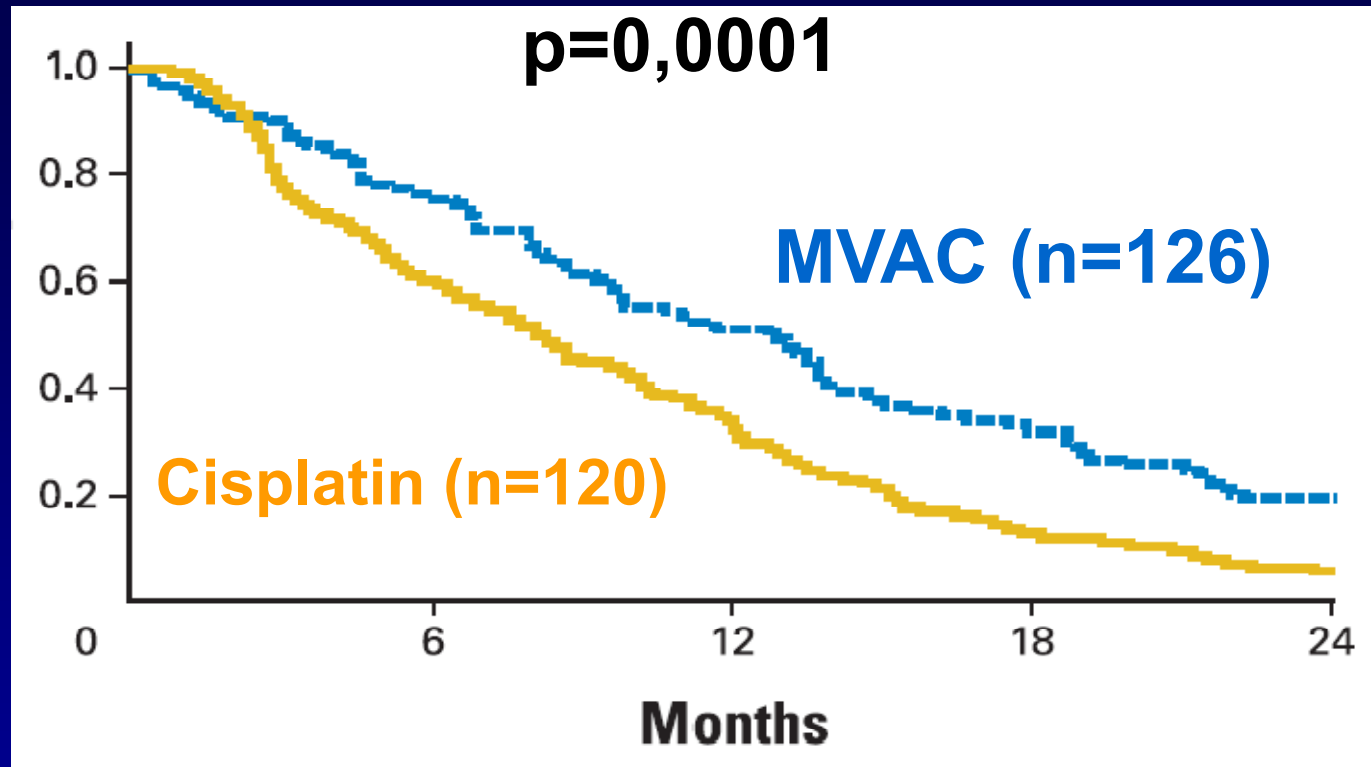
Sternberg et al, J Urol 1985



Therapieerfolg wie bei Hodentumorpatienten ?



MVAC vs Cisplatin



Gesamt- Ansprechrates

39% vs 12%

Medianes Gesamtüberleben

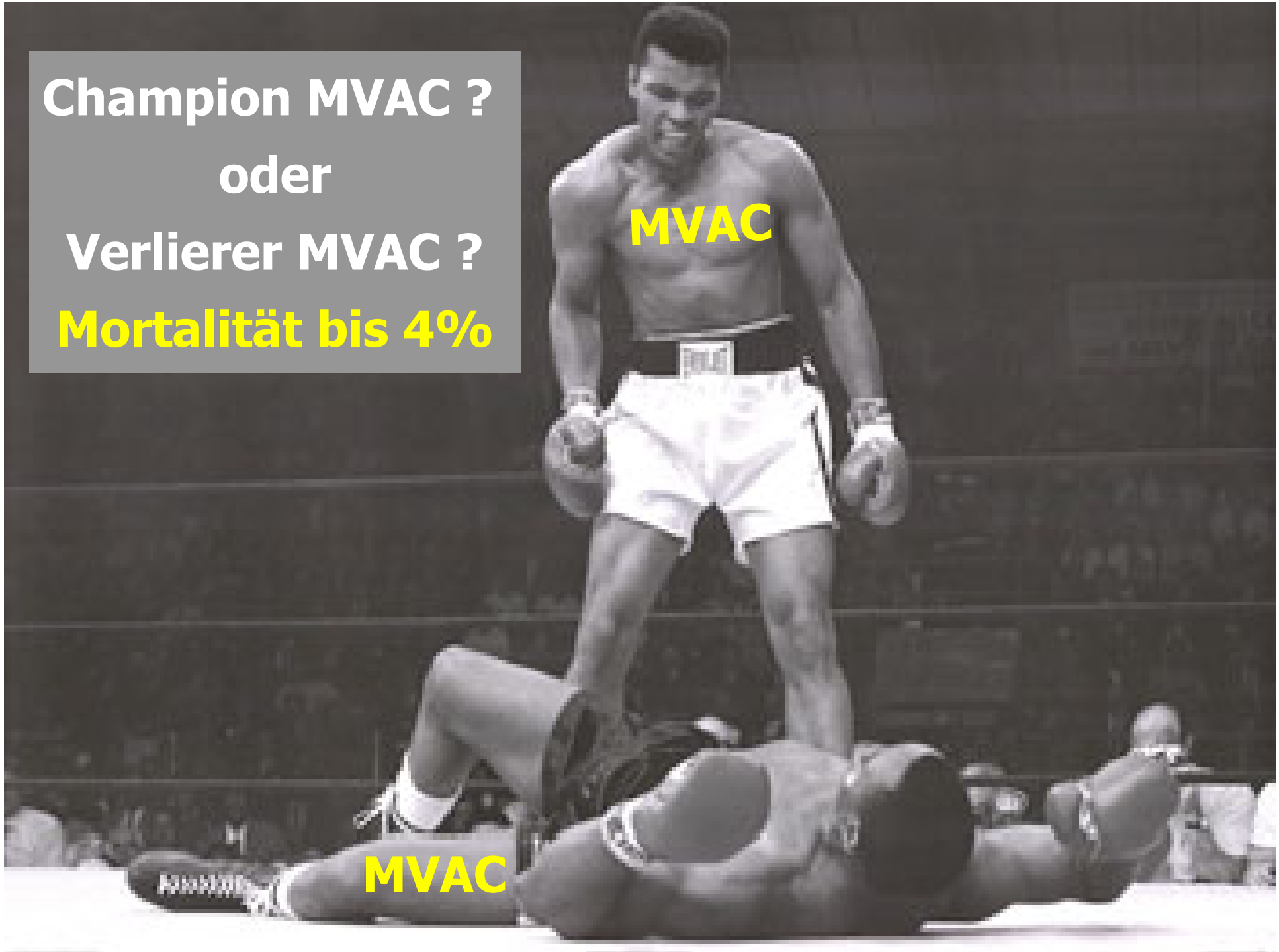
12,5 vs 8,2 Mo.

Loehrer et al, JCO, 1992

**Champion MVAC ?
oder
Verlierer MVAC ?
Mortalität bis 4%**

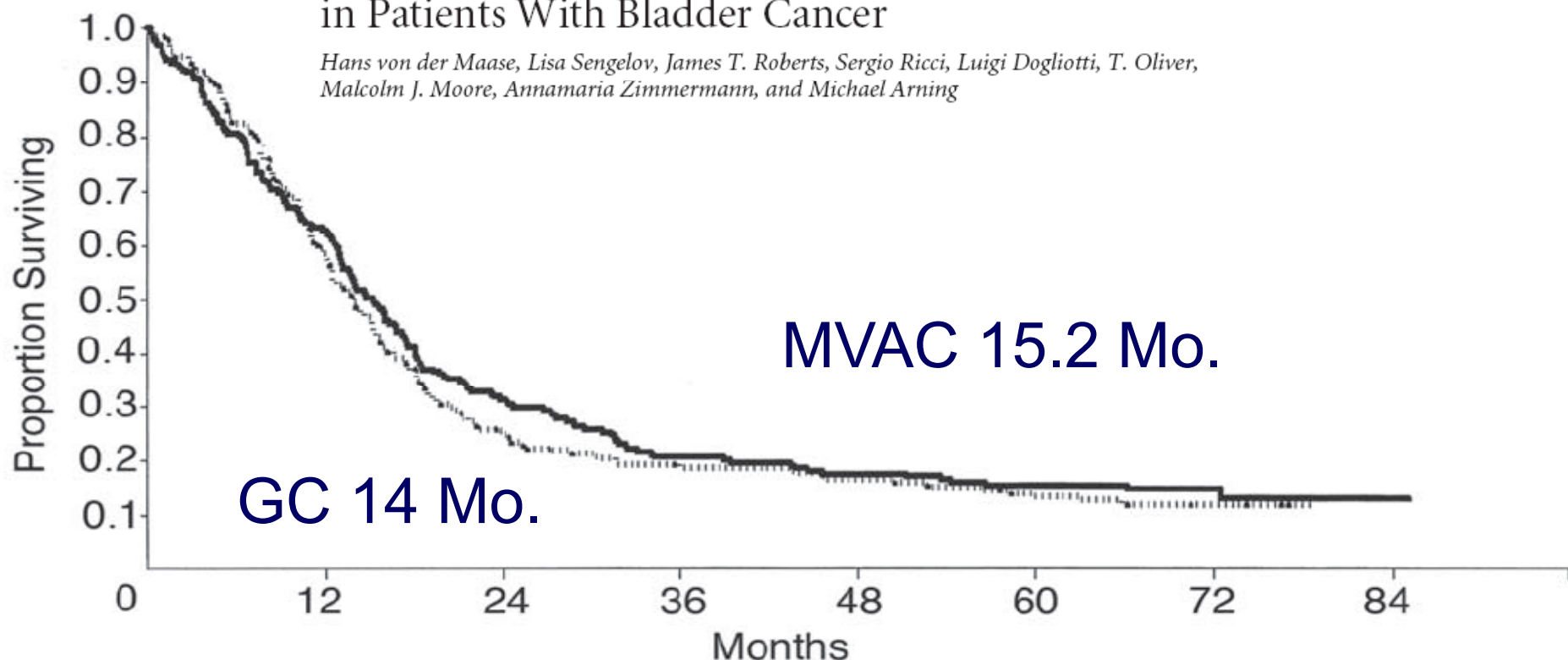
MVAC

MVAC



Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer

Hans von der Maase, Lisa Sengelov, James T. Roberts, Sergio Ricci, Luigi Dogliotti, T. Oliver, Malcolm J. Moore, Annamaria Zimmermann, and Michael Arning



GC 14 Mo.

MVAC 15.2 Mo.

No. of patients at risk:

203	118	50	36	30	23	7	0	GC
202	125	62	40	34	29	9	1	MVAC

Gemcitabin+Cisplatin versus M-VAC



Remis bzgl Überlebenszeit, aber...

... signifikante Vorteile in der Toxizität zugunsten Gem/Cis

	Gem/Cis	MVAC
Sepsis	1 %	12 %
Febrile Neutropenie	2 %	13 %
G-CSF/GM-CSF	6 %	21 %
Mucositis	1 %	22 %
Alopezie	11 %	55 %

**Paclitaxel/Cisplatin/Gemcitabine
& Cisplatin/Gemcitabine**

**in patients with locally advanced or
metastatic urothelial cancer
without prior systemic therapy**

EORTC/Intergroup Study 30987

ASCO, 2007 Chicago Abstract #LBA5030

Studienaufbau:

627

TCC of Urothelium

**T4b N0 M0 or
Tx N2-3 or
M1**

Chemonaiv

**PS (WHO 0–1)
GFR >60 ml/min**

**R
A
N
D
O
M
I
Z
E**

GC Arm

Cisplatin 70 mg/m² D1 or D2

Gemcitabine 1000 mg/m² D1, 8 & 15

PGC Arm

Cisplatin 70 mg/m² D1

Gemcitabine 1000 mg/m² D1 & 8

Paclitaxel 80 mg/m² D1 & 8

Studienziel

Primärer Endpunkt

- Gesamt-Überlebenszeit
 - GC 14 Monate
 - PGC 18 Monate

Sekundärer Endpunkt

- Progressionsfreie Überlebenszeit
- Tumoransprechrates
- Toxizitäten

Hämatologische Toxizitäten

	PCG (%)	GC (%)
Neutropenisches Fieber	12,5 p< 0.001	3.8
G-CSF Gabe	17 P=0.03	11
Blutungen Thrombozytopenie	6.8	11.4 P=0.05

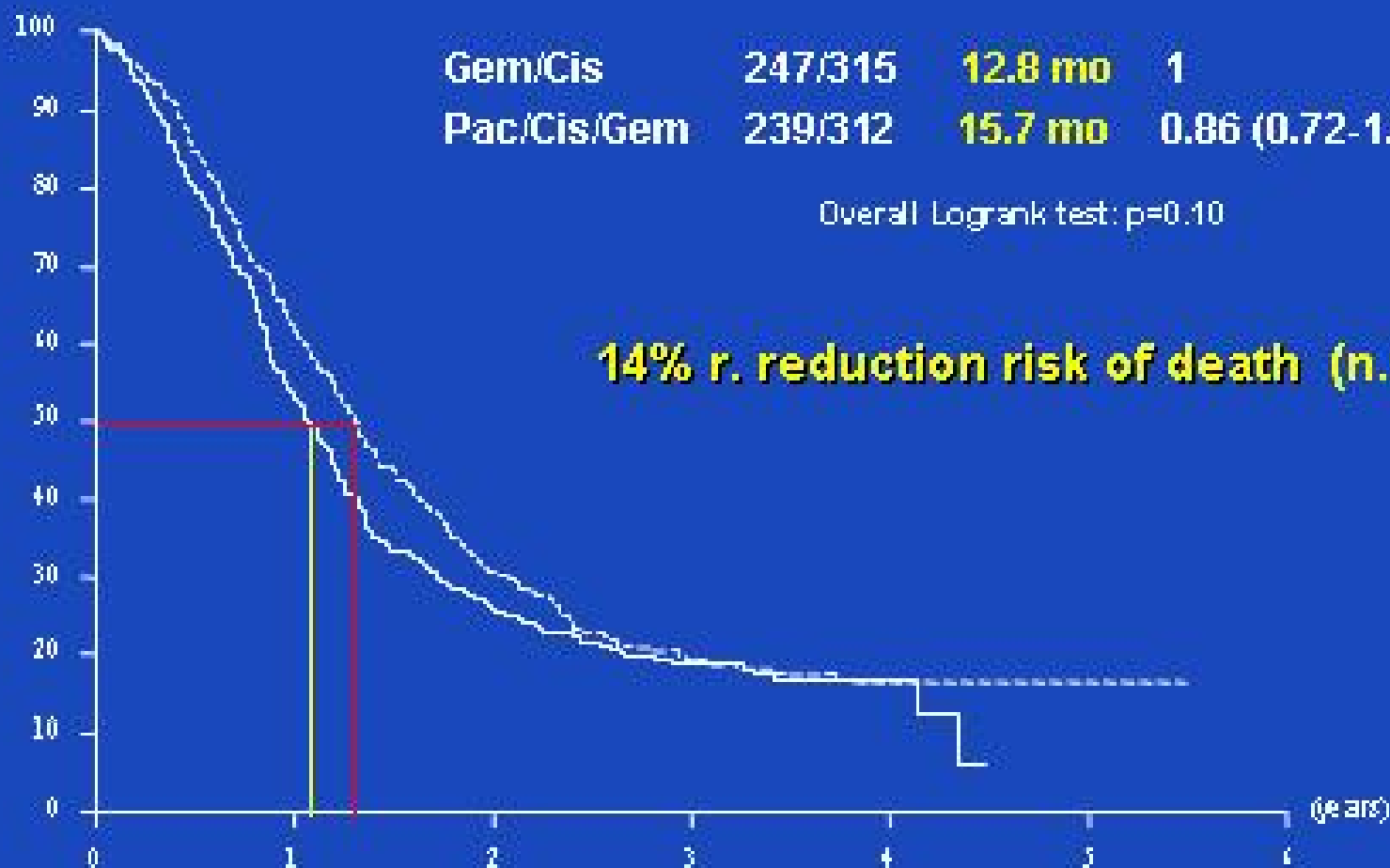
Median FU = 8.2 years
Maximum FU = 6.6 years

Overall Duration of Survival

Gem/Cis	247/315	12.8 mo	1
Pac/Cis/Gem	239/312	15.7 mo	0.86 (0.72-1.03)

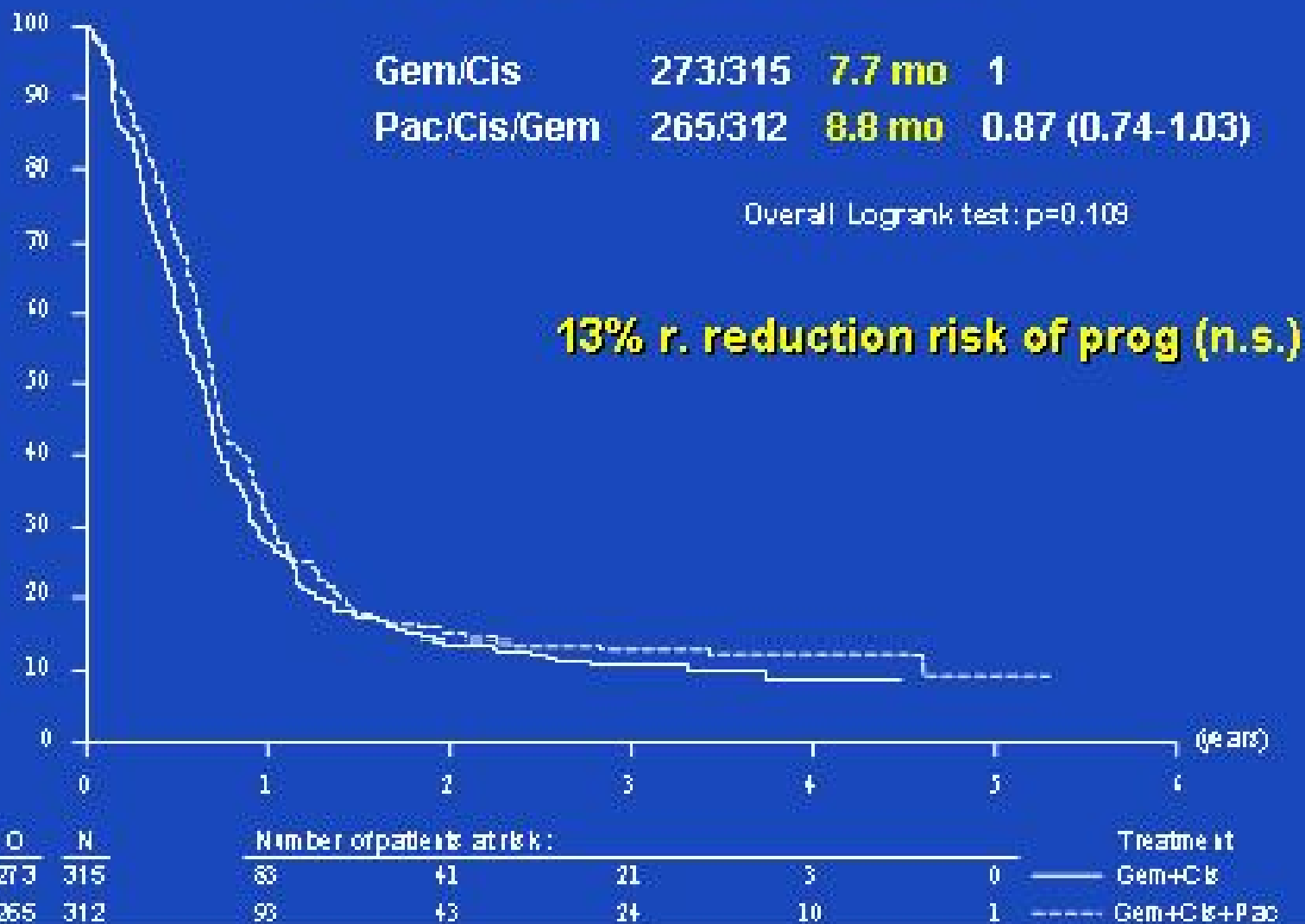
Overall Logrank test: p=0.10

14% r. reduction risk of death (n.s.)



○	N	Number of patients at risk:							Treatment
247	315	159	76	34	7	0		— Gem+Cis	
239	312	185	86	35	13	2		- - - Gem+Cis+Pac	

Progression Free Survival



Zusammenfassung PCG vs GC

PCG → **Tumoransprechrates besser**

PCG → **Mediane Überlebenszeit
verlängert um 2.9 Monate**

Studienziel (> 4 Monate) nicht erreicht:

→ **Gesamt-Überlebenszeit**

→ **Progressionsfreie Überlebenszeit**

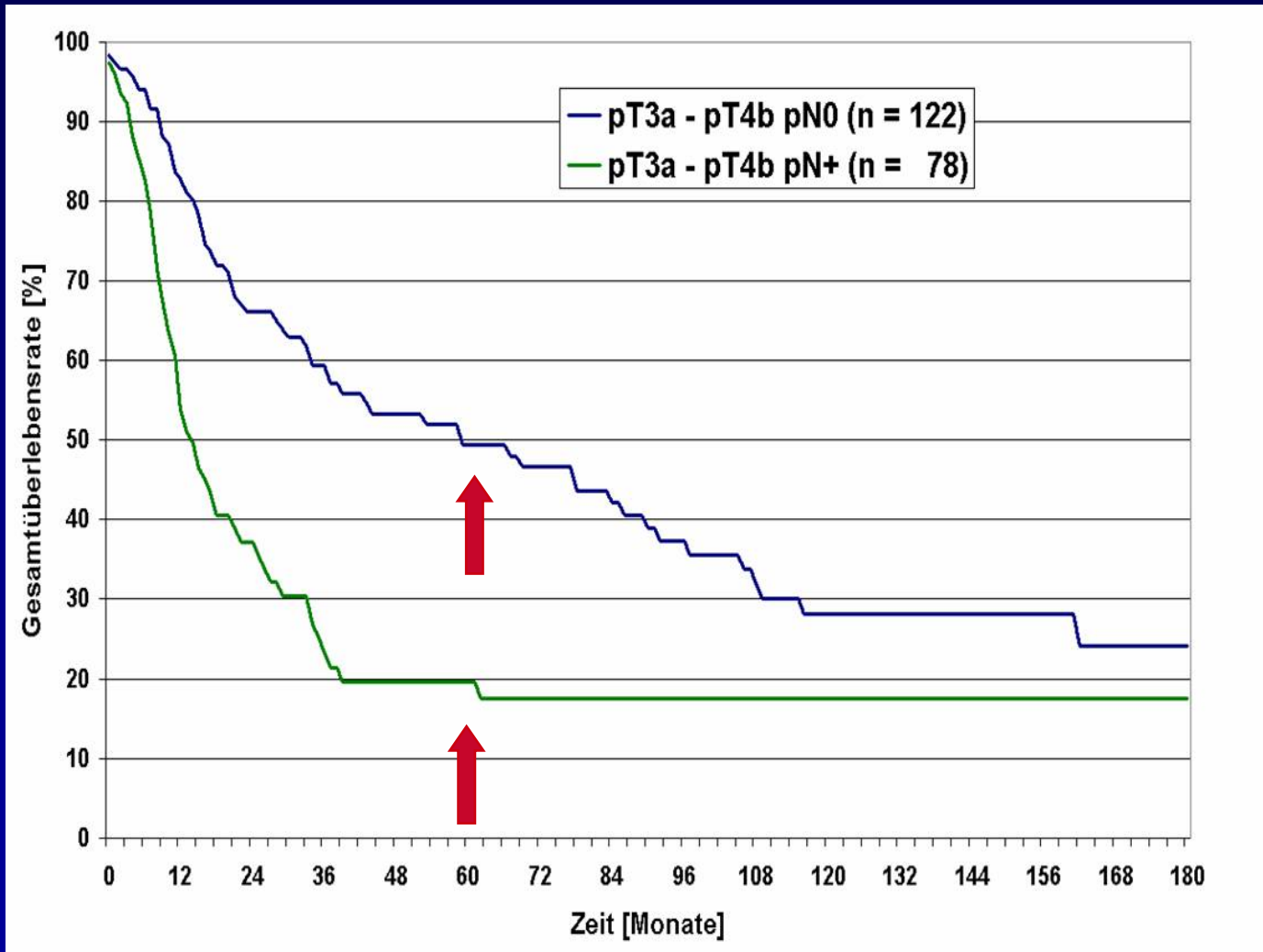
Chemotherapie Harnblasenkarzinom

Kurativer Ansatz

Neo-adjuvante oder adjuvante Therapie ?

RCx und Neoblase (n = 672)

„Surgery only“ Gesamtüberleben (\geq pT3a)



Gschwend, J Urol (2004); Hautmann, J Urol (2006)

Neo-adjuvante Chemotherapie

European
Urology

European Urology 48 (2005) 202–206

Review

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

Meta-analysis Group, Medical Research Council Clinical Trials Unit, 222 Euston Road, London NW1 2DA, UK

Accepted 6 April 2005

Available online 21 April 2005

11 Studien mit 3005 Patienten

Neo-adjuvante Chemotherapie

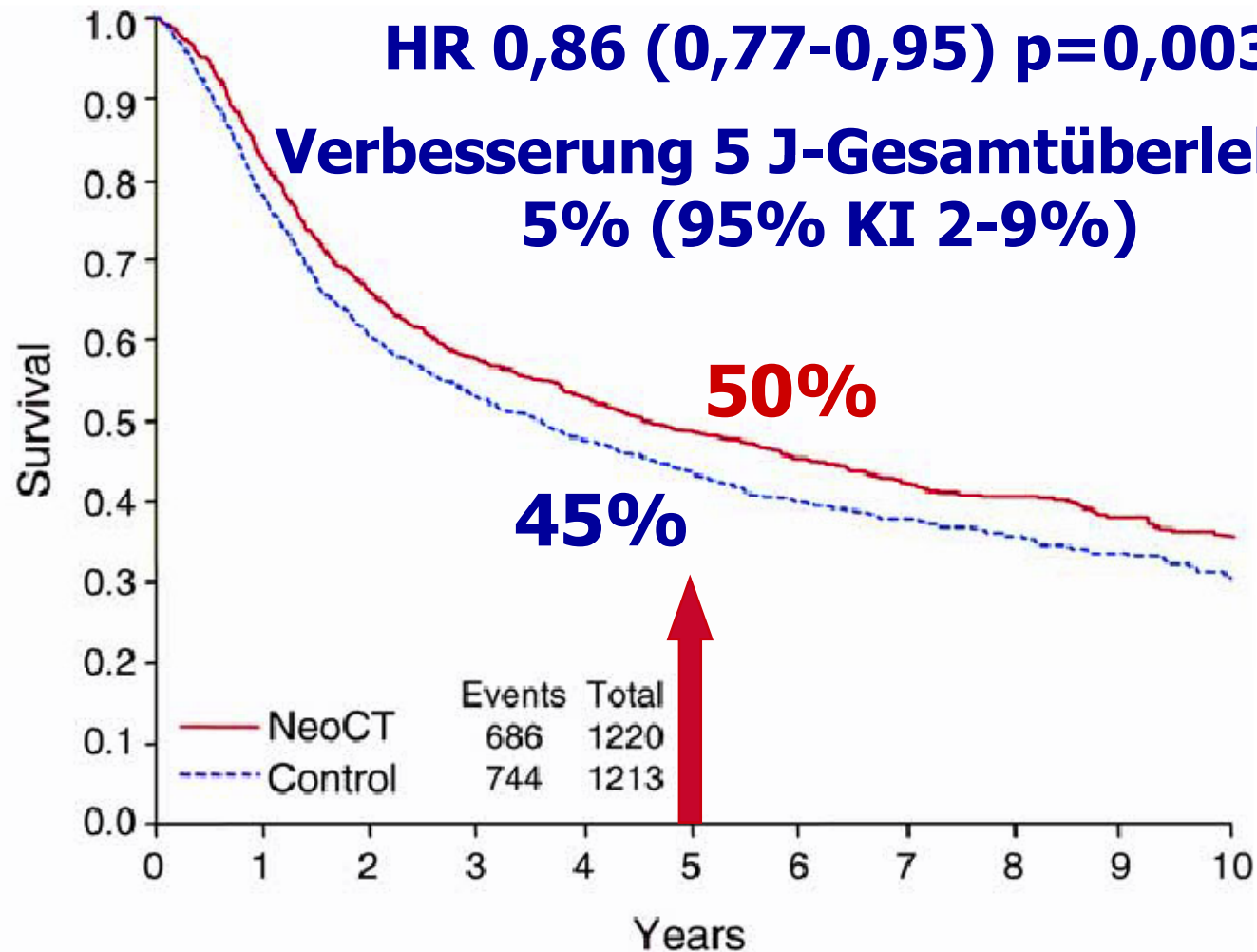
Vorteile

- Downsizing/downstaging Tumor
- Frühe Therapie von okkulten Fernmetastasen
- Besserer AZ zu Beginn der Chemo

Nachteile

- Höhere Tumorlast
- Klinisches Tumorstadium ungenau
- Verzögerung Zystektomie um bis zu 4 Monate

Meta-Analyse: Neo-adjuvante Chemotherapie



Patients at risk

NeoCT	1220	972	770	659	585	510	403	284	201	140	92
Control	1213	922	705	608	527	448	338	241	171	116	77

Adjuvante Chemotherapie

**European
Urology**

European Urology 48 (2005) 189–201

Review

Adjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration

Meta-analysis Group, Medical Research Council Clinical Trials Unit, 222 Euston Road, London NW1 2DA, UK

Accepted 6 April 2005

Available online 25 April 2005

6 Studien mit 491 Patienten

Adjuvante Chemotherapie

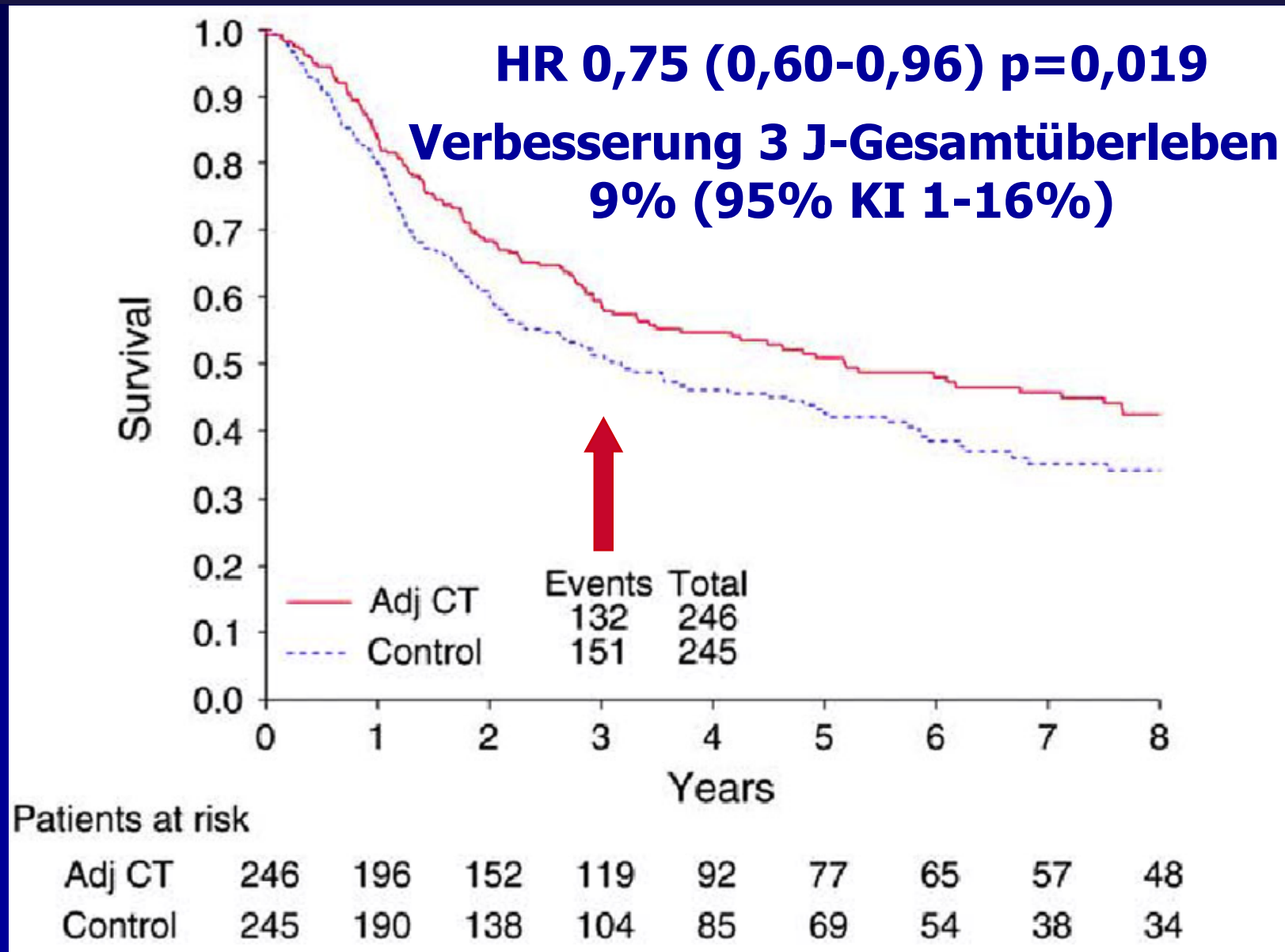
Vorteile

- Entfernung Primärtumor ohne Zeitverzögerung
- Exaktes histopathologisches Tumorstadium
- Bessere Patientenselektion

Nachteile

- Post-OP schlechtere Toleranz Chemotherapie
- Verzögerung Therapie okkultter Metastasen

Meta-Analyse: Adjuvante Chemotherapie



Adjuvant Cisplatin Plus Methotrexate Versus Methotrexate, Vinblastine, Epirubicin, and Cisplatin in Locally Advanced Bladder Cancer: Results of a Randomized, Multicenter, Phase III Trial (AUO-AB 05/95)

Jan Lehmann, Margitta Retz, Christina Wiemers, Joachim Beck, Joachim Thüroff, Christoph Weining, Peter Albers, Detlef Frohneberg, Tanja Becker, Peter-Jörg Funke, Peter Walz, Sigrun Langbein, Frank Reiher, Matthias Schiller, Kurt Miller, Stephan Roth, Tilman Kälble, Donald Sternberg, Stefan Wellek, and Michael Stöckle

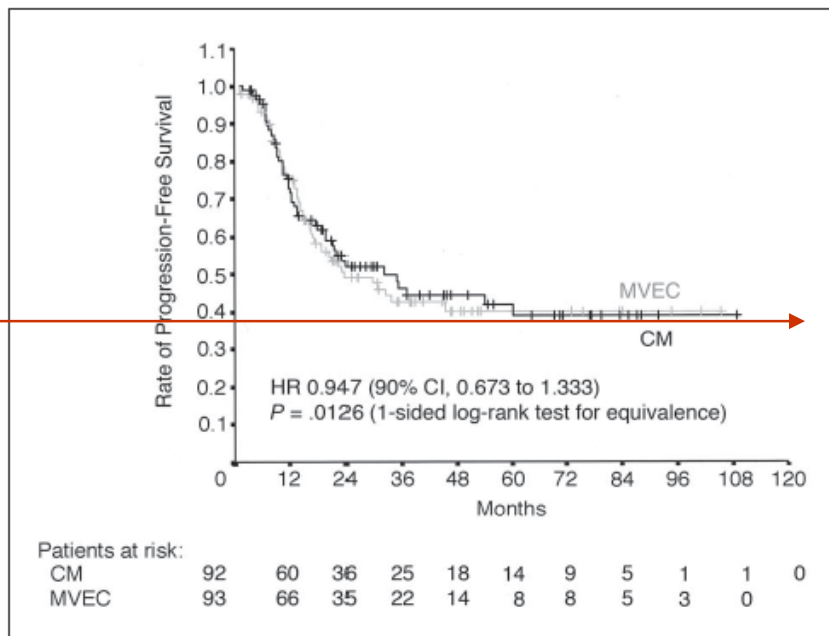
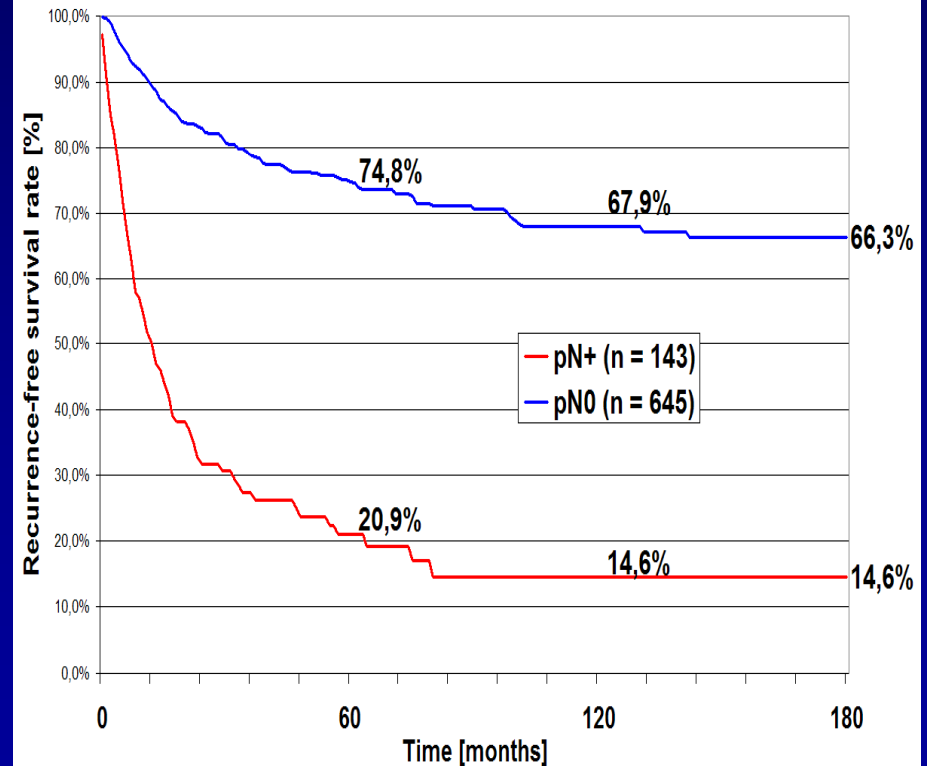


Fig 3. Progression-free survival among all eligible patients with lymph node-positive disease, according to treatment group assignments. HR, hazard ratio; CM, cisplatin and methotrexate; M-VEC, methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin.



„Surgery only Ulm“, Hautmann, J Urol (2006)

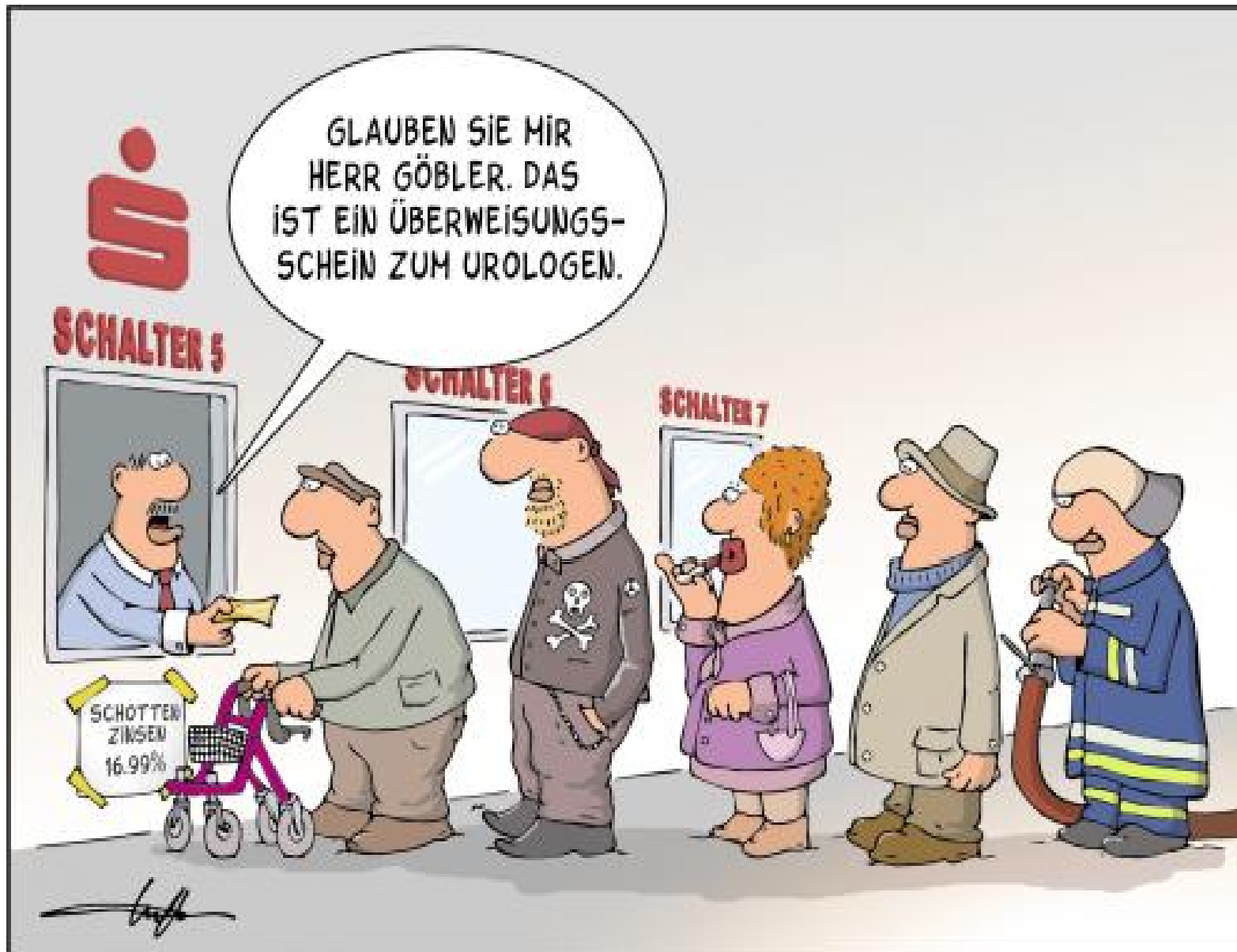
Take home message

Neoadjuvante ↔ adjuvante Chemotherapie

- Fehlerhaftes Studiendesign und Statistik
- Veraltete Therapieschemata
- Keine Standards (Zystektomie und Radiatio)

Diskussion:

**Patienten mit positivem Lymphknotenbefall
haben Benefit mit adjuvanter Chemotherapie**



Vielen Dank !