

Immuntherapie beim Harnblasenkarzinom

A. Sommerhuber

■ Einleitung

Die Therapie mit BCG ist seit 1976 eine Standardbehandlung für das nicht-muskelinvasive Blasenkarzinom geworden. Erstmals isolierte A. Nocard 1904 ein Mykobakterium *bovis* von einer Kuh mit tuberkulöser Mastitis. Nach Zugabe von Rindergallenflüssigkeit durch Calmette und Guérin 1908 konnte die Kultur nach vielen Passagen 1920 als avirulent angesehen werden. Dieses attenuierte Mykobakterium wurde 1921 erstmals einem Neugeborenen einer Mutter mit Tuberkulose injiziert, worauf das Kind ohne tuberkulösen Infekt aufwuchs [1]. Pearl beobachtete 1929 die seltene Koinzidenz von florider Tuberkulose und malignen Tumoren, worauf diese mit Tuberkulin und/oder BCG therapiert wurden und einige gute Remissionen erzielt wurden. Ende der 1960er-Jahre wurde dies auf Bronchialkarzinome, die ALL und maligne Melanome (intraläsionale Injektion) mit gutem Erfolg übertragen. Bei letztgenannter Entität war die Therapie nur bei regional begrenzten Tumoren erfolgreich, und dies auch nur bei Tuberkulinpositivität und somit einer ausgeprägten Immunreaktion. Klinische Erfolge bis zur vollständigen Rückbildung wurden im Sinne von Kasuistiken auch bei Sarkomen und Hautmetastasen verschiedener Karzinome erzielt. Da dies aber keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hatte, wurden diese Indikationen wiederum verlassen [2]. 1976 wurde die intravesikale BCG-Therapie beim Harnblasenkarzinom erstmals von Morales, Eidingen und Bruce anhand von 9 Patienten in der Literatur vorgestellt. Der bis heute gültige Induktionszyklus begründet sich auf der Tatsache, dass damals eine BCG-Packung aus 6 Ampullen bestand; bis heute konnte für kein anderes Startschema eine Überlegenheit demonstriert werden [3]. Die intravesikale Anwendung ist einer oralen Verabreichung überlegen, 1990 konnte dann gezeigt werden, dass die gleichzeitige intrakutane Skarifikation keinen weiteren therapeutischen Vorteil erbringt. Vor 20 Jahren wurde Fibronectin als zentraler Faktor für die Bin-

dung von BCG an die Harnblasenwand erkannt.

Die durch BCG hervorgerufene lokale entzündliche Reaktion unterscheidet sich grundsätzlich von einer unspezifischen Zystitis: nach BCG wird eine nahezu ausschließliche Vermehrung von mononukleären immunkompetenten Zellen (Lymphozyten und Makrophagen) beobachtet, die Aktivierungsmarker (IL-2-R, HLA-DR) exprimieren, das Verhältnis T-Helfer- zu Suppressorzellen dreht sich bereits nach der 6. Instillation um. Die Persistenz dieses Zellinfiltrats über zumindest 12 Monate führt zu einer langfristigen lokalen Immunaktivierung.

Bereits nach 12 Stunden tritt weiters eine erhebliche Sekretion von IL-1, IL-2 und TNF auf, durch Lymphokin-aktivierte und BCG-aktivierte Killerzellen werden weitere zytotoxische Mechanismen in Gang gesetzt, während BCG selbst keinen direkten zytotoxischen Effekt besitzt.

Die Instillationstherapie mit BCG zeigt eine hohe Wirksamkeit in der Behandlung des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms. Mehrere Studien der letzten Jahre verglichen die transurethrale Resektion von Harnblasentumoren (TURB) alleine gegenüber der TURB mit intravesikaler Chemotherapie oder BCG, worauf gezeigt werden konnte, dass BCG der alleinigen TUR oder der Kombination mit Chemotherapie bezüglich der Rezidivrate bei TaT1-Tumoren der Harnblase überlegen ist [4]. Beim CIS sind durch BCG im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie bessere Ergebnisse bezüglich initialem Ansprechen sowie Langzeiteffekt zu erzielen, es werden Komplettremissionen zwischen 70 und 75 % beschrieben, die in 50 % langfristig erhalten bleiben, wodurch BCG zur Therapie der Wahl beim primären, sekundären und konkomitierenden CIS wurde. Für T1G3-Tumore erscheint ein Blasenerhalt von etwa 50 % möglich. Weiterhin kontroversiell wird der Effekt von BCG auf das Progressionsverhalten von nicht-

muskelinvasiven Harnblasentumoren gesehen. Die im November 2002 publizierte Metaanalyse mit 4 863 Patienten aus 24 Studien unterstützt einen positiven Effekt wohl am meisten: es konnte eine signifikante 27%ige Reduktion der Progress-Wahrscheinlichkeit demonstriert werden. Gefolgert wurde, dass durch BCG sowohl bei papillären Tumoren als auch CIS ein Progress verhindert werden kann, wenn eine Erhaltungstherapie durchgeführt wird [5]. Im Gegensatz hierzu konnte in einer im August 2009 erschienenen Metaanalyse mit 2 820 Patienten, die in 9 Studien eingeschlossen waren, dieser Vorteil hinsichtlich Progression nicht nachvollzogen werden, bestätigt wurde allerdings die Überlegenheit von BCG gegenüber Mitomycin C hinsichtlich Rezidivverhalten, jedoch nur bei Durchführung einer Erhaltungstherapie [6]. Die Art und Weise sowie Dauer derselben bleibt aber bis heute Gegenstand von Diskussionen. Die im Jahre 2000 erschienene Studie der Southwest Oncology Group ergab erstmals einen signifikanten Vorteil für eine Erhaltungstherapie über 36 Monate, worauf gefolgert wurde, dass das in dieser Arbeit angewandte 3-Wochen, 3-Jahres BCG-Langzeitschema als Therapie der Wahl bei CIS und Hochrisiko-Ta und T1 zu empfehlen ist. In dieser groß angelegten Studie erhielten allerdings nur 16 % der Patienten alle 8 Kurse in 3 Jahren, bei einem Viertel traten signifikante Grad-3-Nebenwirkungen auf [7]. Abgesehen von diesem existiert bis heute kein allgemein gültiges Erhaltungsschema, welches breite Anwendung erfährt. Die übliche Dosierung beträgt 81 mg BCG, dies entspricht $1-5 \times 10^8$ colony forming units (CFU). Seit Mitte der 1990er-Jahre ist bekannt, dass eine Dosisreduktion bei papillären TaT1-Tumoren mit vergleichbarer Wirkung möglich und sicher ist, im Jahre 2000 wurde dies auch für das CIS demonstriert. Eine im Jahr 2005 publizierte Studie der CUETO zeigte dies auch für T1G3 und CIS. Seit 2007 weiß man, dass die geringste effektive Dosis ein Drittel der Volldosis (27mg) beträgt, ein Sechstel ist zwar hinsichtlich der Wirksamkeit noch mit

30 mg Mitomycin C zu vergleichen, geht aber mit mehr Nebenwirkungen einher [8]. Die Ergebnisse einer vierarmigen EORTC-Studie (Therapiedauer 1 vs. 3 Jahre, volle Dosis vs. Dritteldosis) werden derzeit mit Spannung erwartet.

Weniger als 5 % der Patienten können den Induktionszyklus nicht vollständig erhalten, 20 % werden während der Erhaltungstherapie BCG-intolerant. Bei 20–40 % der Patienten tritt nach initial erfolgreicher BCG-Serie ein Rezidiv auf. Sollte nach 3 Monaten intravesikaler Therapie kein adäquates Ansprechen zu beobachten sein, kann ein zweiter BCG-6-Wochen-Zyklus bei einem T1G3-Tumor zu einem weiteren Response von etwa 20 %, bei Vorliegen eines CIS von etwa 50 % führen. Herr und Dalbagni definierten eine Zeitspanne von 6 Monaten, um high-risk-Tumore als wirklich BCG-refraktär zu bezeichnen. Wichtig ist, dies frühzeitig zu erkennen, da im Falle eines Progresses zur Muskelinvasion das Überleben nach Salvage-Zystektomie erheblich sinkt.

Die in-vitro ausgeprägte zytostatische Wirkung von Interferon- α (IFN- α) wurde bereits 1991 an einer Serie von 78 Patienten gegenüber BCG untersucht. In dieser zeigten allerdings nach durchschnittlich 24 Monaten 60 % der IFN- α therapierten Patienten gegenüber 15,6 % mit BCG ein Rezidiv. Die Kombination von BCG und IFN- α nach primärem BCG-Versagen wurde in einer größeren Phase-II-Studie mit 231 Patienten evaluiert, wobei nach 24 Monaten 48 % der Patienten tumorfrei blieben [9]. Diese Daten sollten durch weitere Studien überprüft werden, erscheinen aber vielversprechend.

Bropirimin ist ein oraler Immunmodulator, für den in einer Phase-II-Studie eine gute Effektivität gegenüber BCG-refraktärem CIS mit 32 % Komplettremissionen und einer medianen Ansprechdauer von über 12 Monaten gezeigt werden konnte. Trotz dieser ermutigenden Ergebnisse wurde diese Substanz nicht weiter verfolgt.

Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) ist das kupferhaltige Sauerstofftransportprotein der Schlüssellochnapfschnecke (Giant Keyhole Limpet, *Megathura crenulata*), dessen Modifikation Immuno-

cyanin der wirksame Bestandteil von Immucothel darstellt. Es ist eines der größten bekannten Proteine mit multi-epitopen Antigenstrukturen, dessen Anwendung für den Menschen eine Konfrontation mit etlichen hundert xenogenen Epitopen bedeutet, die das Immunsystem aktivieren. Durch die Instillation resultiert eine deutliche Zunahme der T-Helfer-Zellen und gering der T-Suppressor-Zellen in den oberflächlichen Blasenschleimhautschichten, es findet sich vermehrt IFN- α , IFN- γ , IL-1a und IL-2 im Harn, weiters werden Makrophagen und NK-Zellen stimuliert. Bereits im Jahre 1974 führte Olsson eine Studie mit 9 Patienten durch, in der 5 mg KLH einmalig subkutan ohne Instillationen verabreicht wurde, worauf eine 59 %ige Rezidivreduktion (11,1 % KLH vs. 70 % Kontrollgruppe mit 10 Patienten) beobachtet werden konnte. Diese frühen Ergebnisse wurden 1988 durch Jurincic sowie Anfang der 1990er-Jahre durch Flamm in randomisierten Studien mit Blaseninstillationen bestätigt [10]. Lamm stellte am EAU 2007 in Berlin eine Auswertung von 8 kontrollierten Studien mit 393 eingeschlossenen Patienten vor. Diese ergab Rezidivraten von 41 % für die Gruppe TURB, Chemotherapie und/oder BCG gegenüber 25,7 % für KLH. BCG war demgemäß KLH mit 14 % vs. 41 % Rezidiven überlegen, die Patientengruppen ohne BCG bzw. mit Mitomycin waren allerdings mit 44 % vs. 24 % bzw. 33 % vs. 13 % gegenüber KLH im Nachteil. Eine derzeit noch laufende Studie des AUO prüft die Frage nach dem ablativen Effekt von Immucothel im Sinne einer Markerläsionsstudie. Interessant erscheint die Tatsache, dass Immucothel annähernd keine Nebenwirkungen verursacht, in 2–3 % treten subfebrile Temperaturen auf, in maximal 5 % leichte cystitische Symptome bzw. Urgesymptomatik, Hämaturie und Blasenschmerzen. Nach einem klassischen Induktionszyklus über 6 Wochen kann bei nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen eine Erhaltungstherapie über 1–3 Jahre mit zunehmend größeren Intervallen durchgeführt werden. Abgesehen von einer Primärtherapie besteht die Möglichkeit des Einsatzes von Immucothel bei Chemotherapie- oder BCG-Versagern, sofern ein größerer chirurgischer Eingriff nicht möglich ist oder vom Patienten abgelehnt wird.

■ Zusammenfassung

Seit der Erstpublikation der intravesikalen Therapie mit *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) durch Morales im Jahr 1976 ist diese zu einer Standardbehandlung des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms geworden. Sowohl bei papillären TaT1-Tumoren als auch beim Carcinoma in-situ (CIS) ist BCG der intravesikalen Chemotherapie hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen. Kontroversiell wird weiterhin der Effekt auf das Progressionsverhalten von Blasen-tumoren gesehen, weiters gibt es bis dato kein allgemein gültiges Schema für die Durchführung einer Erhaltungstherapie. Eine Dosisreduktion erscheint nunmehr möglich und sicher. Weitere immunologisch wirksame Substanzen sind Interferon- α , Bropirimin sowie Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH), die sich in mehreren Studien als effektiv erwiesen haben.

Literatur:

1. Herr H, Morales A. History of bacillus Calmette-Guérin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol* 2008; 179: 53–6.
2. Böhle A, Jocham D. Die intravesicale Immuntherapie mit *Bacillus Calmette-Guérin*: Fakten, Vergleiche, Ergebnisse. G. Fischer, 1998.
3. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 166: 180–3.
4. Shelley MD, Wilt TJ, Court J. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumor recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93: 485–90.
5. Sylvester R, van der Meijden A, Lamm D. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168: 1964–70.
6. Malmström PU, Sylvester R, Crawford D. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56: 247–56.
7. Lamm D, Blumenstein B, Crissman J. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group study. *J Urol* 2000; 163: 1124–9.
8. Ojea A, Nogueira J, Solsona E. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guérin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guérin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007; 52: 1398–406.
9. O'Donnel MA, Lilli K, Leopold C. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol* 2004; 172: 888–93.
10. Flamm J, Donner G, Bucher A et al. Topische Immuntherapie (KLH) vs. Chemotherapie (Ethoglucid) in der Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome. *Urologe [A]* 1994; 33: 138–43.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Andreas Sommerhuber,
Urologische Abteilung, Krankenhaus
der Barmherzigen Schwestern Linz
Betriebsgesellschaft m.b.H.,
A-4010 Linz, Seilerstätte 4
E-Mail: andreas.sommerhuber@bhs.at