

Interdisziplinäre Behandlungsstrategien des Harnblasenkarzinoms

Wilhelm Bauer, Michael Lamche und Paul Schramek

Abteilung für Urologie und Andrologie des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder, Wien, Österreich

Eingegangen am ■. ■■■■ 200■, angenommen am ■. ■■■■ 200■

© Springer-Verlag 2007

Interdisciplinary strategies for the treatment of bladder cancer

Summary. Muscle invasive bladder cancer is still an interdisciplinary problem for urologists, oncologists and radiotherapists. Our efforts should be on finding the right time for the right intervention such as radical cystectomy or chemotherapy and/ or irradiation. New forms of diagnostics and therapies are now available, or at least in clinical trials, to make therapy more effective.

Key words: Bladder cancer, therapy, cystectomy, chemotherapy, irradiation.

Zusammenfassung. Das Harnblasenkarzinom stellt zunehmend eine therapeutische Herausforderung dar. Die optimale Patientenbetreuung mit entsprechender stadienadaptierter Therapieform, wie bei Vorliegen der Muskelinvasion und bei Auftreten von systemischen Rezidiven, setzt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Urologen, Onkologen und Strahlentherapeuten voraus. Neue diagnostische und therapeutische Verfahren sollen die bessere Beurteilung, ein genaueres Staging und individuelle Therapie ermöglichen.

Schlüsselwörter: Harnblasenkarzinom, Therapie, Cystektomie, Chemotherapie, Strahlentherapie.

Einleitung

3 % der malignen Erkrankungen des Menschen sind Harnblasenkarzinome. In der Europäischen Union gehen wir derzeit von 23 Fällen pro 100.000 Einwohner aus, wovon 10 von 100.000 pro Jahr versterben. Der Altersgipfel des Harnblasenkarzinoms liegt zwischen 60 und 80 Jahren, jedoch mit zunehmender Häufigkeit der über 50-jährigen. Derzeit liegt der Anteil der Patienten über 65 Jahren bei 70 %, der unter 45-jährigen bei 5 %.

Korrespondenz: Dr. Wilhelm Bauer, Abteilung für Urologie und Andrologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Große Mohrengasse 9, 1020 Wien, Österreich.
 Fax: ++43-1-211213552
 E-Mail: abteilung.urologie@bbwien.at,
 dr@wilhelmbauer.com

Mehr als 90 % aller Harnblasenkarzinome gehen von dem Urothel der Blase aus. Diese Karzinome entwickeln sich oft multizentrisch und finden sich in unterschiedlichsten Lokalisationen. Den Formen, die auf die Schleimhaut begrenzt sind und bei adäquater Behandlung die Lebenserwartung der Betroffenen nicht beeinflussen, stehen Urothelkarzinome gegenüber, die infiltrativ in die Harnblasenwand eindringen und durch invasives Wachstum und Metastasierung vital bedrohlich werden. Das Wachstum ist dabei, wie bei vielen anderen Krebsarten auch, zunächst nicht von Schmerzen begleitet. Das typische Leitsymptom das auf ein Harnblasenkarzinom hindeutet, ist die „schmerzlose Makrohämaturie“. Sie bedeutet, dass der Patient für das bloße Auge sichtbaren blutigen Harn uriniert ohne dabei Schmerzen zu empfinden. Hat ein Patient blutigen Urin, so bedarf dies dringend urologischer Abklärung. Konkret bedeutet dies, dass eine Blasenspiegelung notwendig ist, bei der die tumoröse Veränderung der Harnblasenschleimhaut in der Regel mit dem bloßen Auge gut erkannt werden kann. Feinere und mit dem bloßen Auge schwer zu erkennende flache Veränderungen können sich heute mit einem Fluoreszenzfarbstoff, der 5-Aminolävulinsäure, anfärben lassen. Bei 75–85 % der Patienten findet sich bei Erstdiagnose ein oberflächliches Tumorstadium pTa.

Urologische Therapie

Wie bei vielen Tumorerkrankungen ist als primäres Behandlungsziel die kurative Therapie mit Organerhalt zu sehen. Durch die transurethrale Blasenresektion (TURB) lassen sich viele Harnblasenkarzinome im frühen, nicht muskelinvasiven Stadium, organerhaltend behandeln, jedoch mit einer nicht zu vernachlässigenden Rezidivrate. Auf Grund dieser Rezidivrate ist die konsequente Nachsorge durch den Urologen mittels Zystoskopie und eventuell begleitenden Zytologiebefunden essenziell.

Beim *oberflächlichen Harnblasenkarzinom* unterscheidet man zwei Tumorentitäten: Das papilläre Karzinom (pTa/1) und das Carcinoma in situ (pTis). Flache urotheliale Läsionen, wie das Carcinoma in situ, finden sich häufig in der unauffällig erscheinenden Schleimhaut und sind mit der konventionellen Weißlichtendoskopie

nicht an morphologischen Kriterien zu erkennen [9]. Neben den flachen Tumorerläsionen sind aber auch die Tumorranggrenzen in der herkömmlichen Endoskopie nicht leicht zu beurteilen. So zeigen aktuelle Studien, dass 2–6 Wochen nach transurethraler Resektion bei 38–58 % noch Residualtumore im Resektionsareal nachzuweisen waren [10].

Das rezidivierende oberflächliche Harnblasenkarzinom stellt somit eine therapeutische Herausforderung dar. Neue Verfahren, wie die 5-ALA – TUR-B wurden entwickelt, um die transurethrale Resektion effizienter zu machen und um das Risiko von Residualtumoren zu minimieren. Hierbei wird zwei Stunden vor der geplanten transurethralen Resektion 5-Aminolaevulinsäure in die Harnblase instilliert. In Harnblasentumoren wird diese 5-Aminolaevulinsäure auf Grund des höheren Metabolismus der Tumorzellen schneller zu Protoporphyrinen umgewandelt. Unter Fluoreszenzlicht leuchten diese urothelialen Läsionen hellrot gegenüber der sonst blau wirkenden normalen Schleimhaut auf. Die Resektionsergebnisse können damit verbessert und die Rezidivtumorraten gesenkt werden. Dies gilt jedoch nur für die nicht muskelinvasiven Tumore.

Beim *muskelinvasiven Harnblasenkarzinom* ab Stadium pT2a gilt als urologische Standardtherapie die radikale Zystektomie mit extenderter pelviner Lymphadenektomie unter Mitnahme der Prostata beim Mann und dem Uterus mit Adnexen bei der Frau. Die Harnableitung erfolgt hierbei je nach Tumorkonlokation und Ausdehnung mit kontinentem bzw. inkontinentem Blasenersatz aus Dünndarm. Der Vorteil dieser Therapie ist die bestmögliche lokale Tumorkontrolle, das definitive pathologische Staging und Grading sowie die weitgehende Vermeidung eines lokalen Rezidivs.

Kontrovers diskutiert wird derzeit die Therapie des Harnblasenkarzinoms im Stadium pT1. Von urologischer Seite ist, auf Grund der in der Literatur beschriebenen Progressionsrate dieser Tumore, ebenso die radikale Zystektomie anzustreben, speziell bei G3-Tumoren.

Urothelkarzinom im Stadium pT1 G3, warum tun wir uns so schwer?

Zieht man die unterschiedlichen Studien zum Progress des pT1 G3-Harnblasenkarzinom in Betracht, so findet man einerseits, dass nach BCG-Therapie 1/3 der Patienten für den Rest ihres Lebens tumorfrei bleiben, 1/3 schlussendlich an Metastasen des Primärtumors sterben und dass 1/3 eine verzögerte Zystektomie benötigen [1].

Im krassen Gegensatz berichtet Patard in einer Literaturübersicht über die Behandlung von pT1 G3-Tumoren mit transurethraler Resektion und anschließender BCG-Instillationstherapie ein *disease specific survival* von bis zu 100 % [2].

Diese Erfolge konnten wiederum in einer großen Meta-Analyse von Sylvester nicht nachgewiesen werden [3].

Welchem Patienten welche Therapiestrategie?

Die besten Kandidaten für ein transurethrales Management mit BCG-Instillationstherapie sind nach derzeitigem Stand bei pT1 G3:

- kleine solitäre Tumoren mit weniger als 1,5 cm Durchmesser,
 - Fehlen von Carcinoma in situ,
 - fehlende Beteiligung des oberen Harntraktes und der Prostata,
 - negative Nachresektion (second look TUR-B),
 - komplette BCG-Zyklen,
 - negative Resektionsbiopsie nach BCG,
 - reguläre zytologische und endoskopische Kontrollen während 24 Monaten nach der Erstdiagnose.
- Welches sind nun die Patienten, bei denen sich bei einem Stadium pT1 G3 eine primäre Zystektomie empfiehlt?
- Multifokale Tumore mit mehr als 1,5–2 cm im Durchmesser,
 - Tumoren, die mit einem Carcinoma in situ verbunden sind,
 - Invasion des Prostatastromas oder der Ausführungsgänge der Prostata,
 - frühes Rezidiv binnen 6 Monaten nach der ersten TURB.

Interdisziplinäre Therapiestrategien beim muskelinvasiven Urothelkarzinom

Das muskelinvasive sowie das metastasierende Harnblasenkarzinom bedürfen interdisziplinärer Behandlungsstrategien, mit urologisch chirurgischer Therapie und/oder kombinierte Radio-Chemotherapie.

Durch die radikale Zystektomie lässt sich nur eine lokale Tumorkontrolle gewährleisten. Eine metastasierende Erkrankung kann auf chirurgischem Weg alleine nicht behandelt werden. Sie ist als systemische Erkrankung zu sehen und bedarf einer systemischen Therapie mit Chemotherapie, ergänzt durch eine selektive Strahlentherapie. Studien über das rezidivfreie Intervall nach Zystektomie zeigen, dass trotz ausgezeichneter lokaler Tumorkontrolle 50 % der Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom an Fernmetastasen versterben [11,12]. Obwohl diese Daten abhängig vom Zentrum und dem Zeitpunkt der Indikationsstellung sind, zeigen sie, dass ein muskelinvasives Harnblasenkarzinom ab dem Stadium pT3 durch alleinige Zystektomie bzw. Radiochemotherapie bezüglich seiner Überlebenswahrscheinlichkeit nicht zufrieden stellend therapiert werden kann.

Fortschritte durch Radio-Chemotherapie

Im Falle des Harnblasenkarzinoms wurde schon vor etwa 20 Jahren begonnen mit Radiotherapie alleine den Tumor zu eradizieren. Die Ergebnisse waren nicht zufrieden stellend. Jedoch sind die Möglichkeiten der modernen Strahlentherapie mit denen vor 20 Jahren nicht mehr zu vergleichen.

Die Entwicklung genauerer Staging-Methoden mittels Computertomographie und Magnetresonanztomographie und dadurch genauere Radiotherapieplanung in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie im Sinne eines modernen und klaren Behandlungskonzeptes haben die Ergebnisse deutlich zum positiven verändert. Publikationen aus den USA [13] und aus Deutschland [14] belegen für die Radiochemotherapie ein 50 %iges 5-Jahres-Überleben bzw. ein 42 %iges 10-Jahres-Überleben mit Harnblasenerhalt bei 2/3 der Patienten.

Chemotherapie als Sensitizer zur Radiotherapie brachte bessere Ergebnisse und ist in der organerhaltenden Therapie des Harnblasenkarzinoms Standard geworden. Die Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie verbessert die Radiotherapieergebnisse in Hinblick auf lokale Tumorkontrolle als auch das Überleben. Gleichermaßen gilt nach rezenten Studien und Metaanalysen die neoadjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie als vorteilhaft. Diese zeigt mit knapper statistischer Signifikanz eine 5 %ige Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens der Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom, unabhängig von der darauf folgenden Behandlungsmodalität (Zystektomie oder Radiotherapie).

Aktuelle Ergebnisse einer deutschen Phase-III-Studie zur adjuvanten Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms (pT3/4a und/oder pN+) zeigen für die beiden Therapiearme (Cisplatin/Methotrexat versus M-VEC [Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin]) nach 5 Jahren statistisch äquivalente progressionsfreie Überlebensraten zwischen 46 % und 48 % [4].

Der Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung des fernmetastasierenden Urothelkarzinoms konzentriert sich vorwiegend auf den palliativen Einsatz mit guter lokaler Wirkung vor allem bei Knochen- und ZNS-Metastasen.

Lokalrezidiv nach radikaler Zystektomie bei Urothelkarzinom

Die Prognose von Patienten mit einem Lokalrezidiv ist trotz multimodaler Therapieansätze schlecht. Es zeigt sich in der Literatur, dass 30–52 % der Patienten auf Grund signifikanter Komorbidität keiner weiteren Therapie zugeführt werden konnten. Die meisten Patienten mit Lokalrezidiv erhielten eine systemische Chemotherapie, ein interdisziplinärer Therapieansatz wurde nur bei wenigen verwirklicht. In der bisher größten publizierten Serie zur Therapie des Lokalrezidivs von Westney et al. [7] erhielten 4 Patienten eine Bestrahlung in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie. Ein Patient wurde zusätzlich noch mit einer lokalen chirurgischen Maßnahme versorgt. Bei einem der 4 Patienten konnte eine komplette, bei weiteren 2 Patienten eine partielle Remission erzielt werden. Tefilli et al. [8] berichtet ebenfalls von 3 Patienten mit einer kombinierten Radiochemotherapie des Lokalrezidivs nach radikaler Zystektomie. Die Ansprechrate bleibt hier offen. In der Untersuchung von Westney et al. [7] erhielt ein Patient eine Resektion des Residualtumors eines Lokalrezidivs nach systemischer Chemotherapie. Dieser war 26 Monate nach Therapie ohne Hinweis auf ein Rezidiv.

Das Lokalrezidiv nach primärer radikaler Zystektomie beim Urothelkarzinom wird in der Mehrzahl der Fälle erst diagnostiziert, wenn bereits eine weit fortgeschrittene, symptomatische Tumorerkrankung vorliegt. Die klinische Erfahrung zeigt, dass das lokale Rezidiv oft als Zeichen einer systemischen Erkrankung zu werten ist. Daher sollte der primäre Therapieansatz in der systemischen Chemotherapie liegen, in Kombination mit ergänzender Strahlentherapie und nach Chemotherapie mit eventuell chirurgischer Resektion des Residualtumors.

Erfahrungen und Ausblicke der Metastasen Chirurgie

In den letzten Jahren wurden Arbeiten über die Metastasenresektion des Urothelkarzinoms veröffentlicht [5, 6]. Zusammenfassend erscheint eine Metastasenresektion möglich, jedoch ist diese auf Grund der kleinen Patientenzahl in den publizierten Arbeiten als eher experimentell zu sehen. Eine chemotherapeutische Vorbehandlung bei chirurgisch resektablen Metastasen ist aber auf Grund der vorliegenden Daten wünschenswert. Sollte es jedoch unter der „induktiv“ beabsichtigten Chemotherapie zu einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung kommen, ist äußerste Zurückhaltung hinsichtlich einer Metastasenresektion geboten, insbesondere wenn es auch bei einem Wechsel des chemotherapeutischen Regimes zu einem weiteren Progress kommt.

Lässt sich hingegen eine Reduktion oder zumindest eine Stabilisierung der Metastasengröße unter Chemotherapie erreichen, stellt die Metastasenresektion unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation eine möglicherweise lebensverlängernde Maßnahme dar. In jedem Fall sollte bei allen Patienten mit histologischem Nachweis von vitalem Tumorgewebe die Durchführung weiterer Chemotherapiezyklen angestrebt werden, auch wenn die durchgeführte Resektion als „im Gesunden – R0“ definiert wird.

Der ältere Patient als Herausforderung für ein interdisziplinäres Behandlungskonzept

Die radikale Zystektomie ist für ältere, geriatrische Patienten oft nicht mehr zumutbar. Hier müssen für den jeweiligen Patienten mit den unterschiedlichsten Tumorstadien interdisziplinäre Behandlungskonzepte erstellt werden. Bei diesen Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom mag eine sorgfältige transurethrale Tumorreduktion und Kontrolle in Kombination mit einer angepassten Radiochemotherapie die Standardtherapie sein. Daten zu dieser Patientengruppe und Ergebnisse fehlen.

Diskussion

Die Behandlungsstrategie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms kann nur über interdisziplinäre Konzepte erfolgen. Derzeit fehlen noch klare Richtlinien zur Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms in den unterschiedlichen Stadien. Eine Herausforderung in der nahen Zukunft wird sein, diese Richtlinien zu erstellen. Rezente Ergebnisse bestätigen das interdisziplinäre Konzept. Ein Ziel ist sicherlich die Früherkennung des Lokalrezidivs, um durch multimodale Therapieansätze eine längerfristige Palliation zu erreichen.

Die Therapieoptionen bei Auftreten eines systemischen Rezidivs beim Urothelkarzinom sind mittlerweile vielfältig und nicht nur der systemischen Chemotherapie vorbehalten. Unter Berücksichtigung individueller Voraussetzungen wie Komorbidität, Lebensqualität und Therapiewunsch des Patienten lassen sich Metastasenresektion, Strahlentherapie und Second-line-Chemotherapie sinnvoll und lebensverlängernd einsetzen.

Ebenso wird der geriatrische Patient als neue Patientengruppe mit unterschiedlichen Behandlungsstrategien zu therapieren sein. Einen weiteren Aspekt im interdis-

ziplinären Konzept stellt die radikale Cystektomie mit neoadjuvanter Chemotherapie dar.

Es bleibt zu berücksichtigen, dass auch bei Erreichen einer kompletten Tumorremission durch systemische Chemotherapie und/oder Strahlentherapie oder Metastasenresektion mit histopathologisch nicht mehr nachweisbarem Tumor das Risiko einer weiteren Krankheitsprogression im Gegensatz zum Hodentumor als hoch einzuschätzen ist.

Literatur

1. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE (2003) A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer. *J Urol* 169: 96–100
2. Patard JJ, Rodriguez A, Leray E, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B (2002) Intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment improves patient survival in T1 G3 bladder tumors. *Eur Urol* 41: 635–641
3. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL (2002) Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 168: 1964–1970
4. Lehmann J, Retz M, Wiemers C, Beck J, Thuroff J, Weining C, Albers P, Frohneberg D, Becker T, Funke PJ, Walz P, Langbein S, Reiher F, Schiller M, Miller K, Roth S, Kalble T, Sternberg D, Wellek S, Stockle M; AUO-AB 05/95 (2005) Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus Methotrexate, vinblastine, epirubicin and cisplatin in locally advanced bladder cancer. Results of a randomized, multicenter phase III trial (AUO trial AB5/95). *J Clin Oncol* 23: 4963–4974
5. Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, Shen Y, Swanson DA, Logothetis CJ, Millikan RE (2004) Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? *J Urol* 171: 145–148
6. Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, Grossman HB, Dinney CP, Swanson DA, Pisters LL (2003) Is there a therapeutic role for post chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol* 169: 2113–2117
7. Westney OL, Pisters LL, Pettaway CA, Tu SM, Pollack A, Dinney CP (1998) Presentation, methods of diagnosis and therapy for pelvic recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 159: 792–795
8. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Grignon DJ, Forman JD, Pontes JE, Wood DP Jr (1999) Urinary diversion-related outcome in patients with pelvic recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology* 53: 999–1004
9. Soloway MS, Murphy W, Rao MK, Cox C (1978) Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. *J Urol* 120: 57–59
10. Klan R, Loy V, Huland H (1991) Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 146: 316–318
11. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathuria D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG (2001) Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19: 666–675
12. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, Reuter V (2001) Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 165: 1111–1116
13. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, Rodel C, Schoenberg M, Shipley W (2007) Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 69 (1 Suppl): 80–92
14. Rodel C, Weiss C, Sauer R (2006) Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 24: 5536–5544