

# Kombinierte Radiochemotherapie des Harnblasenkarzinoms

## Alternative zur Zystektomie?

Die radikale Zystektomie gilt als Standardtherapie für viele sogenannte «hochrisiko-nichtmuskelinvasive» und alle muskelinvasiven Harnblasenkarzinome. Verunsichert durch den drohenden Eingriff suchen Erkrankte, die zumeist auch in höherem Lebensalter sind, nach Ausweichmöglichkeiten. Die blasenerhaltende kombinierte Radiochemotherapie nach transurethraler Resektion bietet geeigneten Patienten eine therapeutische Alternative.

OLIVER J. OTT

SZO 2013; 3: 19–22.



Oliver J. Ott

In Deutschland (80,2 Mio. Einwohner 2013) erkranken jährlich etwa 16 000 Patienten an einem invasiven Harnblasenkarzinom. Die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten für Männer und Frauen betragen durchschnittlich 20 respektive 6/100 000 jährlich. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit nimmt allerdings mit steigendem Alter stark zu und steigt ab dem 60. Lebensjahr deutlich an. So findet man bei den 45-Jährigen 7 respektive 3 Neuerkrankungen/100 000/Jahr und bei den 80-Jährigen bereits 216 respektive 56/100 000/Jahr.

Als Standardtherapie des invasiven Harnblasenkarzinoms gilt die radikale Zystektomie mit rekonstruktiver Anlage eines Blasenersatzes. Dabei handelt es sich um eine aufwändige chirurgische Prozedur, deren Radikalität durch das kurative Konzept gerechtfertigt wird. Allerdings gibt es zahlreiche Patienten, die sich den Risiken und den potenziellen konsekutiven funktionellen Einschränkungen der Operation

entziehen. Neben den aufgrund von Begleiterkrankungen inoperablen Patienten sind es «Operationsverweigerer», die sich in den Strahlenkliniken zu einer Radiochemotherapie als Alternative zur radikalen Zystektomie vorstellen. In Abwesenheit eines randomisierten Vergleiches zwischen Operation und Radiochemotherapie gibt es grosse Fallserien, die der organerhaltenden multimodalen Therapie bezüglich des Gesamtüberlebens durchaus eine vergleichbare Erfolgsaussicht wie nach radikaler Zystektomie bescheinigen (Tabelle).

### Radikale Operation versus Blasenerhalt

Ein klärender randomisierter Vergleich zwischen der radikalen Zystektomie und einem modernen multimodalen Therapieansatz mit dem Ziel des Blasenerhalts gilt als nicht durchführbar, da sich die Patienten erfahrungsgemäss die Entscheidung für oder gegen eine invasive Vorgehensweise nicht aus der Hand nehmen lassen möchten. Daher bleibt nur der Blick auf möglichst grosse und repräsentative Fallserien, um beide Therapieoptionen vergleichen zu können. Da sich die einschlägigen Fallserien hinsichtlich der Patientenselektion und Therapie unterscheiden, sollte man die gefundenen Ergebnisse mit einiger Zurückhaltung vergleichen. Immerhin haben die vorliegenden Arbeiten dazu geführt, dass auch die moderne multimodale Therapie zum Blasenerhalt in aktuellen Leitlinien (EAU-Guideline 2013) für ausgewählte Fälle als adäquate Therapiealternative empfohlen wird.

Stein et al. (1) berichten in einer retrospektiven Analyse über Langzeitergebnisse von 1054 Patienten mit Harnblasenkarzinom, die zwischen 1971 und 1997 in

#### ABSTRACT

##### Combined radiochemotherapy for bladder cancer

In the framework of multimodality approaches combined radiochemotherapy for selected patients with bladder cancer already is accepted as alternative to radical cystectomy. Overall survival rates after five and ten years are comparable. The multimodality bladder preservation approach will be successful only in institutions with a close cooperation between urooncological and radiooncological partners. Combined radiochemotherapy is superior to radiation alone and therefore in a curative setting the use of simultaneous chemotherapy is mandatory. Further developments, e.g. additional regional hyperthermia, the optimization of simultaneous chemotherapy, and the use of predictive biomarkers may further increase the results after organ-preserving multimodality treatment for patients with bladder cancer.

**Keywords:** bladder cancer, bladder preservation, radiochemotherapy.

kurativer Intention zystektomiert wurden. Etwa 34% der Patienten erhielten zusätzlich Strahlentherapie und/oder Chemotherapie. Das mediane Alter betrug 66 Jahre, die mediane Nachbeobachtungszeit 10 Jahre. Die perioperative Mortalität betrug 2,5%; 28% der Patienten erlitten postoperative Komplikationen. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate war 51% für T1- und 56% bis 22% für T2–4-Karzinome.

In einem etwas homogeneren chirurgischen Kollektiv analysierten Madersbacher et al. (2) retrospektiv insgesamt 507 Patienten, die zwischen 1985 und 2000 eine radikale Zystektomie ohne neoadjuvante Therapie erhielten. Das mittlere Alter betrug 66 Jahre und die mediane Nachbeobachtungszeit 31 Monate. Die perioperative Mortalität (bis zu 3 Monaten nach OP) war 6,9%. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 48% für T1- und 36 bis 20% für T2–4-Karzinome. Das weltweit grösste Kollektiv zur blasenerhaltenden multimodalen Therapie wurde vom Universitätsklinikum Erlangen retrospektiv ausgewertet und publiziert (3, 4). Zwischen 1982 und 2007 wurden 473 Patienten, davon 331 mit simultaner Radiochemotherapie, behandelt. Alle erhielten eine TUR-B, und danach eine Radiochemotherapie. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre, die mediane Nachbeobachtungszeit 71,5 Monate. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate belief sich auf 51% für T1- und 32 bis 11% für T2–4-Karzinome. 5 und 10 Jahre nach Therapieende war die Blasenerhaltungsrate unter den jeweils Überlebenden 84%.

### Ergebnisse nach multimodaler Therapie

Eine Arbeitsgruppe aus Boston hat kürzlich ihre umfangreiche Erfahrung mit der multimodalen Therapie in einer Übersicht zusammengefasst (5). Im Gegensatz zu den vorherigen Arbeiten wurden hier 348 Patienten mit T2–4-Harnblasenkarzinom zwischen 1986 und 2006 in prospektiven Protokollen behandelt und die Resultate nun zusammen ausgewertet. Nach

TUR-B erhielten die Patienten eine Cisplatin-basierte Radiochemotherapie mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 7,7 Jahre. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 43% für T2- und 27% für T3–4-Karzinome. 5 Jahre nach Therapie hatten 80% der lebenden Patienten noch die eigene Blase.

Die multimodale Therapie ermöglicht also in etwa 80% der Fälle langfristig den Erhalt der eigenen Blase und ist im Hinblick auf das Gesamtüberleben mit den Ergebnissen der besten chirurgischen Serien vergleichbar. Muss aufgrund eines muskelinvasiven Rezidivs sekundär doch eine Salvage-Zystektomie durchgeführt werden, wird nach Rödel et al. (4) ein 10-Jahres-Gesamtüberleben von 45% erreicht, was immer noch im Rahmen der beschriebenen Ergebnisse liegt.

Zusammenfassend ist also festzustellen, dass die organerhaltende multimodale Therapie nicht mit der radikalen Zystektomie konkurriert, sondern versucht, zunächst einen Blasenerhalt zu erreichen, und im Fall eines muskelinvasiven Rezidivs durch die Salvage-Zystektomie komplettiert wird.

### Interdisziplinäres Teamwork ist zwingend

Das multimodale Therapiekonzept zum Blasenerhalt kann nur mit Erfolg durchgeführt werden, wenn die beteiligten Fachdisziplinen eng zusammenarbeiten. Für optimale Ergebnisse ist Teamwork zwischen Urologen und Radioonkologen zwingend erforderlich. Grundlage der erfolgreichen multimodalen Therapie ist die möglichst komplette Resektion (TUR-B) des Harnblasenkarzinoms. Rödel et al. (4) haben gezeigt, dass die Resektionsqualität (R0 vs. R1 vs. R2) der initialen TUR-B das 10-Jahres-Gesamtüberleben signifikant beeinflusst (50% vs. 33% vs. 18%,  $p < 0,0001$ ). Damit ist der beteiligte Urologe herausgefordert, die

Tabelle:

#### Vergleich der Gesamtüberlebensraten repräsentativer Untersuchungen nach Zystektomie oder multimodaler Therapie

	Fälle (n)	T-Kategorie	5y-OAS (%)	10y-OAS (%)
Stein et al. [1]	1054	T1	74	51
		T2-4	55	38
Madersbacher et al. [2]	507	T1	63	48
		T2	63	30
		T3-4	35	25
Krause et al. (RCT) [3], Rödel et al. [4]	331	T1	73	50
		T2-3	50	34
		T4	16	11
Efsthathiou et al. [5]	348	T2	61	43
		T3-4	41	27
James et al. [6]	182	T2-4	48	n.a.

5y-OAS: 5-Jahres-Gesamtüberleben; 10y-OAS: 10-Jahres-Gesamtüberleben; RCT: Radiochemotherapie; n.a.: nicht angegeben.

TUR-B nicht nur zu diagnostischen Zwecken (Histologiegewinnung) vor Zystektomie, sondern so radikal wie möglich und so sicher wie nötig durchzuführen, um eine solide Basis für die gesamte blasenerhaltende Therapie zu legen.

2 bis 4 Wochen nach der initialen TUR-B erhält der Patient eine simultane Radiochemotherapie in einer Strahlenklinik, wobei es vorteilhaft ist, wenn die Bestrahlung und die Durchführung der begleitenden Chemotherapie in einer Hand liegen, da dies erfahrungsgemäss zu einer konsequenteren und damit effektiveren Therapie führt.

6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie stellt sich der Patient erneut beim Urologen vor, wo obligat eine Re-Staging-TUR-B durchgeführt wird. Im Falle einer kompletten Remission erfolgen engmaschig zystoskopische Kontrollen. Im Falle von nachgewiesenem Resttumor erfolgt beim muskelinvasiven Karzinom eine Salvage-Zystektomie; im Falle eines nicht invasiven Tumors eine erneute TUR-B mit anschliessender Instillationschemotherapie der Blase. Der geschilderte Therapiealgorithmus (Abbildung) unterstreicht die Bedeutung insbesondere auch der beteiligten Urologen für den Erfolg des primär blasenerhaltenden, multimodalen Therapiekonzepts. Es ist daher im Interesse des Patienten grundfalsch zu fragen, ob die RCT besser als die radikale Zystektomie ist, oder ob die Urologen oder die Strahlentherapeuten ein besseres Konzept zur Behandlung des Harnblasenkarzinoms anbieten.

**Alleinige Bestrahlung oder Radiochemotherapie?**

In der Diskussion um die Bedeutung der organerhaltenden multimodalen Therapie werden von urologischer Seite die Ergebnisse nach alleiniger Bestrahlung mit den Ergebnissen nach Zystektomie verglichen. Das ist nicht mehr zulässig, da in einer kürzlich hochrangig publizierten Analyse die Überlegenheit der Radiochemotherapie im randomisierten Vergleich auch für die Behandlung des Harnblasenkarzinoms eindeutig belegt wurde.

In einer multizentrischen, randomisierten Studie schlossen James et al. (6) insgesamt 360 Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ein. Die Patienten erhielten entweder eine alleinige Bestrahlung oder eine simultane Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten betrug das lokoregionale krankheitsfreie Überleben 67% gegenüber 54% (p = 0,03) zugunsten der Gruppe mit Radiochemotherapie. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug entsprechend 48% (vs. 35%) (p = 0,16), die Spättoxizität im Radiochemotherapie-Arm war nicht erhöht.

Die Autoren kommen zum Schluss, dass die simultane Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und

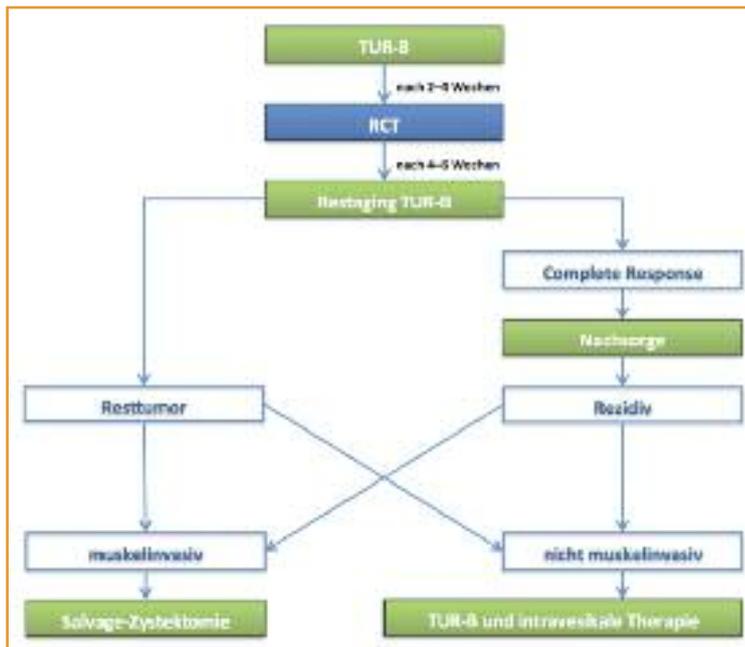


Abbildung: Therapiealgorithmus multimodale Therapie

Mitomycin C die lokoregionale Kontrolle im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung signifikant verbessert, ohne die Spättoxizität der blasenerhaltenden Behandlung zu erhöhen.

Die Daten der Erlanger Arbeitsgruppe vom weltweit grössten Kollektiv zur multimodalen Therapie mit dem Ziel des Erhalts der eigenen Blase unterstützen diese Hypothese (3, 4, 7-9).

**Ausblick**

Das Potenzial zur Optimierung des lokal kurativen Effekts der multimodalen Therapie ist bei Weitem noch nicht ausgeschöpft.

Einige Publikationen der letzten Jahre legen nahe, dass eine Kombination von Strahlen- und/oder Chemotherapie mit regionaler Hyperthermie (definiert als Erwärmung von Tumorgewebe auf 40-45 °C) die Ergebnisse der onkologischen Standardbehandlungen weiter verbessern könnte. Nach ersten Hinweisen auf ein verbessertes Ansprechen nach Radiotherapie kombiniert mit Hyperthermie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung (10) konnten Wittlinger et al. (9) Hinweise darauf finden, dass eine begleitende regionale Tiefenhyperthermie einmal wöchentlich während der Dauer der Radiochemotherapie noch weiter verbessern könnte. Ähnliche Sensibilisierungsprozesse durch intravesikale Hyperthermie wurden auch für die Instillationschemotherapie mit Mitomycin C beim nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinom beschrieben (11). Die Autoren beschreiben eine 59%ige Risikoreduktion für ein Rezidiv bei nicht muskelinvasivem Harnblasenkarzinom durch die Hinzunahme der Hyperthermie zur Instillationschemotherapie und sehen durchaus Potenzial für die Zukunft.

Es ist ebenfalls davon auszugehen, dass das Ergebnis der simultanen Radiochemotherapie durch die Optimierung der begleitenden Chemotherapiekonzepte zukünftig noch weiter verbessert werden kann. Die bereits genannten Publikationen beschränken sich auf klassische Radiochemotherapie-Medikamente wie Cisplatin, 5-Fluorouracil und Mitomycin C. In zahlreichen kleineren Untersuchungen wurden auch modernere Medikamente, beispielsweise Taxane (12) oder Gemcitabine (13, 14) – sowohl in Monotherapie (als einziges Chemotherapeutikum) als auch als Bestandteil von Kombinationsregimen –, untersucht. Auch molekulare Marker werden zukünftig dazu beitragen, die Ergebnisse durch eine geeignetere Patientenselektion weiter zu verbessern. So könnte beispielsweise die Kombination der prädiktiven Marker TIP60 und MRE11 den Patienten die Entscheidung zwischen multimodaler Therapie und Zystektomie erleichtern, wie aktuelle Untersuchungen hoffen lassen (15).

### Zusammenfassung

Es ist unstrittig, dass die multimodale Therapie bereits heute eine Alternative zur radikalen Zystektomie darstellt. Der erfolgreiche Blasenerhalt beginnt mit einer optimal durchgeführten transurethralen Resektion (TUR-B), der eine konsequent durchgeführte Radiochemotherapie folgt, und endet mit einer obligaten Re-Staging-TUR-B zur Kontrolle des Therapieerfolges. Regelmässige zystoskopische Untersuchungen und die in seltenen Fällen erforderliche Salvage-Zystektomie komplettieren das Konzept, das nur in enger Kooperation zwischen den behandelnden Urologen und Radioonkologen erfolgreich durchgeführt werden kann. ▲

PD Dr. med. Oliver J. Ott  
Department Radioonkologie  
Universitätsklinik Erlangen  
D-91054 Erlangen  
E-Mail: oliver.ott@uk-erlangen.de

Interessenkonflikte: keine deklariert.

Quellen:

1. Stein J.P., et al.: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 666–75.
2. Madersbacher S., et al.: Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 690–96.
3. Krause F.S., et al.: 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 2011; 31(3): 985–90.
4. Rodel C., et al.: Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20(14): 3061–71.
5. Efstathiou J.A., et al.: Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012; 61(4): 705–11.
6. James N.D., et al.: Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(16): 1477–88.
7. Ott O.J., et al.: Radiochemotherapy for bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2009; 21(7): 557–65.
8. Rodel C., Weiss C, Sauer R.: Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(35): 5536–44.
9. Wittlinger M., et al.: Quadrimodal treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia. *Radiother Oncol* 2009; 93(2): 358–63.
10. van der Zee J., et al.: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355(9210): 1119–25.
11. Lammers R.J., et al.: The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011; 60(1): 81–93.
12. Mitin T., et al.: Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(9): 863–72.
13. Caffo O., et al.: Gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer: Long-term cumulative results of 2 prospective single-institution studies. *Cancer* 2011; 117(6): 1190–96.
14. Choudhury A., et al.: Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 733–38.
15. Laurberg J.R., et al.: Expression of TIP60 (tat-interactive protein) and MRE11 (meiotic recombination 11 homolog) predict treatment-specific outcome of localised invasive bladder cancer. *BJU Int* 2012; 110(11 Pt C): E1228–36.

## Merkmale

- ▲ **Im Rahmen der multimodalen Therapie** stellt die simultane Radiochemotherapie bereits heute für viele Patienten eine Alternative zur radikalen Zystektomie dar.
- ▲ **Die Gesamtüberlebensrate nach 5 und 10 Jahren** ist nach multimodaler Therapie den Ergebnissen nach radikaler Zystektomie vergleichbar.
- ▲ **Die erfolgreiche blasenerhaltende Therapie** kann nur in enger, kollegialer Kooperation zwischen den behandelnden Urologen und Radioonkologen durchgeführt werden.
- ▲ **Der Einsatz einer simultanen Radiochemotherapie** ist der alleinigen Bestrahlung überlegen. Bei kurativer Intention sollte auf die begleitende Chemotherapie daher nicht verzichtet werden.
- ▲ **Der zusätzliche Einsatz** der regionalen Hyperthermie, die Optimierung der Chemotherapiekonzepte sowie, bei der Therapieplanung, die Berücksichtigung prädiktiver molekularer Marker könnten in Zukunft die Ergebnisse noch weiter verbessern.