



Harnblasen- karzinom

Empfehlungen
zur Diagnose, Therapie und Nachsorge

Autoren:

K.-H. Bichler	F. S. Krause
G. Becker	S. Lahme
C. Bokemeyer	H. J. Nelde
H. Braunwald	H. Preßler
G. Buck	W. L. Strohmaier
F. Dammann	A. Zumbrägel
G. Feil	

Erstellt in Absprache mit dem Onkologischen Schwerpunkt
Stuttgart und unter Berücksichtigung der „Kurzgefassten Leitlinien
der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen
Gesellschaft für Urologie“ vom November 1999

September 2000

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979

Bereits erschienen:

- Nierenzellkarzinom (1. Aufl., August 2000)
- Pädiatrische Onkologie (1. Aufl., Juli 2000)
- Aufklärung von Tumorpatienten (2. Aufl., Juli 2000)
- Bronchialkarzinom (3. Aufl., November 1999)
- Schmerztherapie bei Tumorpatienten (10. Aufl., Oktober 1999)
- Supportivtherapie (1. Aufl., Oktober 1998)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (2. Aufl., Juli 1998)
- Peniskarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Mammakarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Sarkome (1. Aufl., März 1998)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Endokrine Tumoren (ohne Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Magenkarzinom (1. Aufl., Oktober 1996)
- Kolorektale Tumoren (1. Aufl., Oktober 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)

Im Druck:

- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (3. Aufl.)

In Vorbereitung:

- Schilddrüsenkarzinom
- Hämatologische Neoplasien
- Lymphome
- Prostatakarzinom
- Blasenkarzinom
- Mund- und Gesichtstumoren
- Pharynx- und Larynxstumoren
- Tumoren der Schädelbasis
- Gynäkologische Tumoren (2. Aufl.)
- Solide Hauttumore (2. Aufl.)

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind auch online abrufbar unter
<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itzgrup.html>

Impressum

Herausgeber:
 Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
 am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
 Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
 Telefon: (07071) 29-5235/ -5236
 Telefax: (07071) 29-5225
 E-mail: itz@med.uni-tuebingen.de

Redaktion:
 Helmut Braunwald (Geschäftsführer des ITZ)
 Prof. Dr. med. Karl-Ernst Grund (Sekretär des ITZ)
 Prof. Dr. med. Karl-Horst Bichler (Sprecher der Arbeitsgruppe)

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

1. Auflage September 2000



Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für weitergefaßte, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.

Die vorliegende Therapieempfehlung zum Harnblasenkarzinom wurde erstellt unter Berücksichtigung der mit den Fachgesellschaften abgestimmten Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Urologie in der Fassung vom November 1999.

Es ist das Ziel, unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen für die jeweilige Erkrankung den nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachteten Behandlungsweg aufzuzeigen. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muß sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlungen neue Gesichtspunkte in der Behandlung ergeben haben. Ebenso müssen die in den Therapieschemata gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden. Für weitere Informationen und Rückfragen steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 0 70 71/29 - 8 52 35 und Telefax 0 70 71/29 -52 25.

Professor Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



Vorwort

Die Tumordiagnostik und Therapie unserer Tage weist eine immer stärkere Tendenz zur Vernetzung verschiedener Disziplinen auf. So zeigt sich auch bei den hier vorgelegten Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, dass zur sachgerechten Behandlung aller Stadien des Tumors ein kooperatives Vorgehen von Urologen, Radiologen, Onkologen, Pathologen und anderen Disziplinen erforderlich ist. Immerhin steht das Blasenkarzinom an achter Stelle der Krebsstatistik der Bundesrepublik und die Häufigkeit des Tumors nimmt mit dem Anstieg des Lebensalters der Bevölkerung zu. Der Krankheitsverlauf wird davon beeinflusst, ob es sich um ein oberflächliches, ein Carcinoma in situ oder ein invasives Karzinom handelt. So kommt der frühzeitigen Entdeckung des Tumors fraglos eine große Bedeutung zu. Der Häufigkeit nach sind 70 % der Urothelkarzinome oberflächlich. Die Mehrzahl davon ist gut differenziert, jedoch kommt es in 10–15 % bei den Patienten zum Übergang in ein invasives Karzinom. Invasive Urothelkarzinome der Harnblase umfassen etwa 30 % der initial anzutreffenden Tumoren.

Im Mittelpunkt der Diagnostik steht die endoskopische Abklärung und die daraus folgernde stadiengerechte Erfassung des Tumors. Die transurethrale Elektroresektion spielt dabei eine wesentliche Rolle. Die zunächst diagnostische Eingrenzung erfolgt bei den oberflächlichen Karzinomen gleichzeitig als Therapiemaßnahme (bei Ta G1-G2 95 % 5-Jahres-Überlebensrate). Dahingegen zeigen die invasiven Karzinome eine wesentlich schlechtere Prognose (T2-Tumoren 72 %). Während das oberflächliche Karzinom mit der endoskopischen Operationstechnik effizient behandelt werden kann, erfordern die invasiven Karzinome radikalchirurgische Maßnahmen bzw. Kombinationstherapien (Radiotherapie bzw. Chemotherapie).

Die hier vorgelegten Empfehlungen stellen eine komprimierte, sachgerechte Information für alle an der Behandlung des Blasenkarzinoms interessierten Mediziner dar, nicht zuletzt auch für den Fachurologen. Zu bedenken ist dabei, daß nicht immer in allen Stadien ein einheitliches Therapiekonzept Anwendung findet. So sind beispielsweise die Frage der adjuvanten Chemotherapie beim pT3-Karzinom oder die Therapieoptionen des pT1-G3 Tumors durchaus zur Diskussion stehende Punkte. Es kann aber nicht die Aufgabe einer solchen Empfehlung sein, die umfangreichen Diskussionen im Schrifttum und auf Kongressen in enge Bahnen zu pressen. Die Empfehlung der urologischen Arbeitsgruppe des Tübinger Tumorzentrums zum Harnblasenkarzinom stellt unser Vorgehen dar, das mit dem onkologischen Schwerpunkt in Stuttgart, den uns angegliederten Lehrkrankenhäusern sowie den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie abgestimmt wurde. Wir sind uns dabei durchaus bewußt, daß bei der einen oder anderen Frage ein alternatives Vorgehen denkbar ist.

Ich möchte abschließend allen Mitgliedern des Autorenkollektivs meinen Dank aussprechen für Ihre überaus kooperative Mitarbeit, die es uns ermöglicht hat, in relativ kurzer Zeit die Empfehlungen vorzulegen. Mein Dank gilt auch den Kollegen



vom onkologischen Schwerpunkt Stuttgart und den Lehrkrankenhäusern. Zuletzt aber um so herzlicher darf ich dem Interdisziplinären Tumorzentrum und hier insbesondere Herrn Professor Kanz und Herrn Braunwald für die gewährte Unterstützung danken.

Prof. Dr. med. K.-H. Bichler
(Arbeitsgruppensprecher)



Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	1
1. Epidemiologie und Inzidenz	1
2. Ätiologie	1
B. Pathologie	2
C. Diagnostik	4
1. Klinik und Symptomatik	4
2. Anamnese und klinische Untersuchung	5
3. Urinuntersuchungen und Zytologie	5
4. Laboruntersuchungen	6
5. Bildgebende Diagnostik	6
6. Urethrozytoskopie	7
7. Die differenzierende transurethrale Resektion (TUR-B)	8
8. Differentialdiagnose	9
D. Therapie	9
1. Das lokal-begrenzte oberflächliche Karzinom (pTa-1, G1-2, Cis)	10
2. Das lokal-begrenzte High-Risk-Karzinom (pTa-1, G3)	11
3. Das muskelinvasive Karzinom (pT2, Nx, Mx)	12
4. Das muskelinvasive Karzinom (pT3-4, Nx, Mx)	13
5. Die partielle Zystektomie	13
6. Harnableitung bei radikaler Zystektomie	14
7. Radio-Chemotherapie	14
8. Radiotherapie	15
9. Systemische Chemotherapie (pT1-4, N0-3, M0-1)	17
10. Neoadjuvante Chemotherapie	17
11. Adjuvante Chemotherapie	18
12. Chemotherapie beim metastasierten Blasenkarzinom	18
13. Palliative Maßnahmen beim lokal-fortgeschrittenen, metastasierten Karzinom	20
E. Nachsorge	21
F. Psychosoziale Betreuung	23
1. Einleitung	23
2. Angebote des ITZ Tübingen am Universitätsklinikum Tübingen	23
3. Weitere Angebote für die psychosoziale Unterstützung von Patienten in der Region	24



G. Anhang	26
1. DNA-Zytometrie	26
2. Tumormarker	27
3. Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms (TNM-Klassifikation nach UICC 1997)	28
4. Prospektive multizentrische krankheitsorientierte Phase I/II-Studie zur Kombinationstherapie beim lokal fortgeschrittenen bzw. inoperablen Urothel/Harnblasenkarzinom mit Hyperthermie, Chemotherapie mit Taxol und Bestrahlung	29
5. Tabellen	30
1. Dosierung der Zytostatika in den Kombinationen MVAC, CMV und CM	30
2. Zusammenfassung der Studienergebnisse verschiedener Chemotherapeutika beim metastasierten Blasenkarzinom	30
H. Literatur	31
I. Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Harnblasenkarzinom“	35



A. Einführung

1. Epidemiologie und Inzidenz

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich insgesamt 15.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs [Krebsregister]. Männer sind mit 10.300 Neuerkrankungen mehr als doppelt so häufig betroffen wie Frauen mit 4.700 Neuerkrankungen. Unter 60 Jahre alt sind davon 2.100 Männer und 400 Frauen. Bezogen auf alle Tumorneuerkrankungen liegt das Harnblasenkarzinom bei den Männern an 5. (6,2%) und bei den Frauen an 11. Stelle (2,7%).

Die Häufigkeit zeigt einen Anstieg mit dem Lebensalter der Bevölkerung. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 69,1 Jahre bei den Männern und 73,4 Jahre bei den Frauen.

In der Mehrzahl der Harnblasenkarzinome (90%) handelt es sich um ein Karzinom, das aus dem Übergangsepithel der ableitenden Harnwege, dem Urothel, hervorgeht. In 5–6% liegen Plattenepithelkarzinome und in weniger als 2% Adenokarzinome vor. Bei 70% der Patienten wird initial ein oberflächlich wachsender Tumor diagnostiziert und bei 30% ein bis in die Muskelschicht vorgewachsenes Urothelkarzinom, das bereits bei der Erstdiagnose zu einem hohen Prozentsatz metastasiert ist.

2. Ätiologie

Die Ätiologie von etwa 80% aller Harnwegstumoren ist unbekannt [Kunze 1984]. Für die Entstehung von Urothelkarzinomen wird ein multifaktorieller, mehrstufiger Prozess angenommen, bei dem komplette bzw. inkomplette Karzinogene die maligne Transformation der Urothelzelle verursachen (Initiation) und proliferationsstimulierende Kokarzinogene in einem zweiten Schritt bzw. mehreren Schritten das Tumorwachstum realisieren (Promotion). Mit genetischen Untersuchungen wurden verschiedene chromosomale Veränderungen beim Harnblasenkarzinom nachgewiesen. Danach stellt der Verlust von Chromosom 9 ein frühes genetisches Ereignis in der Tumorgenese dar, weshalb auf diesem Chromosom die Lokalisation eines nicht näher charakterisierten Tumorsuppressorgens vermutet wird. Alterationen des p53-Tumorsuppressorgens auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 (17p) und des Retinoblastom(Rb)-Gens auf Chromosom 13 sind mit einem Tumorprogress assoziiert [Ozen 1998; Hartmann et al 1999].

Bedeutend für die Urothelkarzinogenese sind berufliche und außerberufliche Umwelteinflüsse sowie bestimmte Lebensgewohnheiten. Als Hauptursache für die Entstehung eines Harnblasenkrebses gilt heute das Rauchen (Zigarettenrauch enthält über 40 kanzerogene Substanzen). Daneben wurden verschiedene Arbeitsstoffe als krebserregende Substanzen beschrieben, wobei mittlerweile die gefährlichsten Substanzen aus den Arbeitsprozessen verboten wurden [Krebsatlas]. Als Karzinogene bekannt sind die aromatischen Amine Beta-Naphtylamin, Benzidin und 4-Aminodiphenyl. Auch gibt es zahlreiche Karzinogene bzw. Kokarzinogene, die im

genetische
Veränderungen

Umwelteinflüsse

Karzinogene



Organismus synthetisiert werden können, wie sekundäre und tertiäre Amine oder Nitrosamine, die bei Vorhandensein von Nitrit bzw. Nitrat entstehen. Eine Rolle spielt auch der Missbrauch von Analgetika, deren Metaboliten als Hauptursache von Harnblasenkrebs bei Frauen unter 50 Jahren angesehen werden [Piper et al. 1985]. Als erwiesen gilt schließlich die Assoziation zwischen der Schistosomiasis (Bilharziose) der Harnblase und der Genese von Harnblasenkarzinomen [Attah et al. 1976].

B. Pathologie

Das Harnblasenkarzinom entsteht morphologisch aus dem Urothel der ableitenden Harnwege. Das Urothel, auch Übergangsepithel genannt, ist eine spezielle Epithelschicht, welche die ableitenden Harnwege auskleidet und wie jedes Epithel auf einer Basalmembran aufliegt. Das normale Epithel besteht in der Regel aus drei Kernlagen. Der Basalmembran sitzen kleine kubische Basalzellen auf. Die proliferierten und differenzierten Zellen wandern zum Lumen der Harnblase hin, wobei sie sich vergrößern und schirmartig dem Urothel aufliegen. Sie werden durch Desquamation mit dem Urin ausgeschwemmt [Helpap 1989].

Durch Proliferation kann es zu unterschiedlichen Wachstumsmustern im Sinne von Hyperplasien kommen. Die einfache Hyperplasie kann fokal oder diffus zu einer Verbreiterung des normalerweise dreischichtigen Transitional-Epithels kommen und teilweise Atypien aufzeigen. Durch papilläre Hyperplasien ist oft eine Abgrenzung zu den sog. gutartigen Papillomen bzw. gutdifferenzierten Karzinomen schwierig. Darüberhinaus kann durch Invagination eine cystische Transformation auftreten. Als Extrem ist die Cystitis cystica zu nennen.

Bei zunehmenden Atypien kommt es zum Bild der Dysplasie des Urothels. Die Dysplasien selber werden in drei Stufen unterteilt (DI-III), wobei die Übergänge fließend sind. Dysplasien ersten Grades sind Veränderungen des Urethels mit Kernvergrößerung, Anisomorphie und Hyperchromasie der Zellkerne, wobei diese Zellkernveränderungen reversibel sein können. Mit zunehmender Manifestation (DII-DIII) bleiben diese Veränderungen bestehen. Als karzinomatöse Vorstufe ist das Carcinoma in situ (Cis) zu nennen mit hochgradiger Polymorphie der Kerne und Desquamation einzelner Zellen [Kunze 1998].

Das Carcinoma in situ führt zu den eigentlichen Karzinomen hin, welche entsprechend der TNM-Klassifikation in drei Differenzierungsgrade unterteilt werden. Hierbei wird auf die Differenzierung des Urothels geachtet, welches das normale Urothel nachformen kann, jedoch auch so entdifferenziert sein kann, dass eine Zuordnung zum Urothel nicht mehr erkennbar ist. Das Endresultat wäre in diesem Fall ein G3-(entdifferenziertes)-Urothelkarzinom. Das pathomorphologische Erscheinungsbild der Karzinome kann papillär und/oder solide sein.

Die Mehrzahl der Harnblasenkarzinome besteht zu ca. 90% aus Transitionalzellen. Ein geringer Prozentsatz kann als Plattenepithelkarzinom (ca. 5–6%) und selten als

Hyperplasien

Cystitis cystica
Dysplasie des
Urothels

Carcinoma in situ

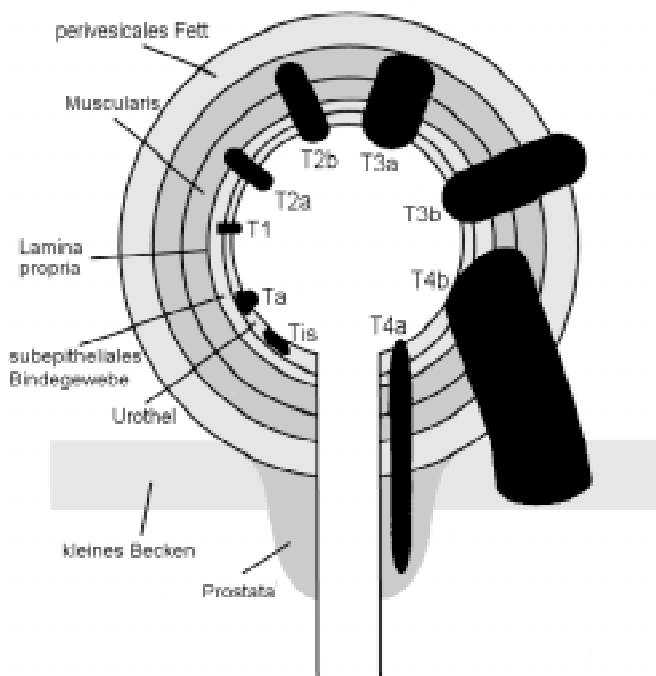
Karzinome



Adenokarzinom (ca. 2%) auftreten. Vorstufen hierfür dürften Metaplasien sein, die eine maligne Transformation annehmen.

Ein wichtiger Klassifikationsfaktor der Harnblasenkarzinome ist die Infiltrationstiefe, die in der Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation (siehe Anhang) berücksichtigt wird. Im Stadium Ta ist der Tumor auf die Blasenmukosa beschränkt. Bei Infiltration des subepithelialen Bindegewebes bis an die untere Begrenzung (Lamina propria) heran, bezeichnet man das Stadium als T1. Nach Durchbrechen des Tumors durch die Lamina propria hindurch in die oberflächliche Muskelschicht liegt das Stadium T2 vor. Im Stadium T3 ist das perivesikale Gewebe infiltriert, während bei Infiltration der Nachbarorgane des kleinen Beckens (Prostata, Samenblasen, Uterus, Vagina) das Stadium T4 erreicht ist (Abb.1).

Abb.1 Schema zur TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms



Die Infiltrationstiefe des Tumors hat entscheidenden Einfluss auf die später zu wählenden Therapieoptionen. Im klinischen Alltag wird in oberflächlich wachsende (nicht infiltrierende) Karzinome (pTa, Cis, pT1) und invasiv wachsende (infiltrierende) Karzinome ($\geq$ pT2) unterschieden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass gemäß der histopathologischen Einteilung bereits im Stadium T1 eine Infiltration (des subepithelialen Bindegewebes) vorliegt und demnach der Tumor im klinischen Sinne nicht mehr „oberflächlich“ ist. Auf die besondere Bedeutung der T1-Tumore soll später in einem eigenen Kapitel eingegangen werden.

formale
Pathogenese

Der Häufigkeit nach sind ca. 70 % der Urothelkarzinome oberflächlich (pTa-1, Cis). Die Mehrzahl der oberflächlichen Karzinome sind niedriggradig und gutdifferenziert.

Neben der malignen Transformation des Urothels werden auch metaplastische Veränderungen der Transitionalzellen genannt. Hierzu gehören Plattenepithelmetaplasien, welche hauptsächlich im Bereich des Trigonoms als Leukoplakie imponieren. Darüber hinaus sind die Zylinderepithelmetaplasien (glanduläre Metaplasien) zu nennen. Hier wird Dickdarmschleimhaut nachgeahmt.

Zur formalen Pathogenese des Transitionalzellkarzinoms wird ein multifaktorielles Geschehen diskutiert [Kunze 1998]. Nach Einwirkung von Noxen (s.o) kommt es zu chromosomalen Veränderungen einzelner Zellen, die nach gewisser Latenzzeit in Abhängigkeit von der Potenz des einwirkenden Karzinogens entsprechende Transformationsstadien des Urothels durchlaufen. Hierbei treten neben den schon beschriebenen Hyperplasien, Dysplasien und Carcinomata in situ dann die neoplastischen Veränderungen auf.

C. Diagnostik

1. Klinik und Symptomatik

Makrohämaturie

Mikrohämaturie

Das häufigste Symptom (Leitsymptom) des Harnblasenkarzinoms ist in ca. 80 % der Fälle die schmerzlose Makrohämaturie. In 30 % sind Blasenkarzinome mit zystitischen Beschwerden, wie Dysurie, Pollakisurie und Urgesymptomatik, vergesellschaftet (maligne Zystitis). In 20 % wird die Diagnose zufällig aufgrund einer Mikrohämaturieabklärung gestellt.

Als allgemeiner Grundsatz kann gelten, dass jede Hämaturie bis zum Beweis des Gegenteils als tumorverdächtig einzustufen ist (s.o.).

Bei fortgeschrittenen Blasenkarzinom können weitere Symptome auftreten, die durch die lokale Infiltration und Metastasierung des Tumors verursacht werden:

- Einseitige/beidseitige Flankenschmerzen (Harnstauungsniere durch Ostieninfiltration)
- Restharnbildung/Harnverhalt/Blasentamponade (Verlegung des Blasenauslasses, Blutkoagel)
- Stuhlunregelmäßigkeiten (Obstipation/Diarrhoe) bei Rektuminfiltration, Tumorkloake
- Lymphödeme der unteren Extremitäten (lymphogene Metastasierung im kleinen Becken)
- Knochenschmerzen, Husten/Auswurf, Veränderungen der Leberenzyme (bei hämatogener Metastasierung).

Screening

Ein Screening für das Harnblasenkarzinom ist nicht möglich, da keine etablierten Testsysteme zur Verfügung stehen.



2. Anamnese und klinische Untersuchung

Die gezielte Befragung des Patienten kann richtungsweisend für die Diagnose sein. Liegen rezidivierende Harnwegsinfekte vor? Besteht berufliche Exposition (Anilinfarbstoffe, Benzole, Nitrosamine, etc.) oder Nikotinabusus? Gibt es andere Möglichkeiten für eine Hämaturie (Urolithiasis, Entzündungen, Trauma, Medikamenteneinnahme, Voroperationen, Bestrahlungen, Anomalien, etc).

Die klinische Untersuchung beinhaltet die Palpation des Nierenlagers, des Abdomens, der Harnblase und des äußeren Genitale. Beim Mann wird die Prostata rektal und bei der Frau das innere Genitale bimanuell vaginal untersucht.

3. Urinuntersuchungen und Zytologie

Der Nativurin wird auf pathologische Bestandteile untersucht. Es sollten Urinteststreifen und Mikroskopie zur Diagnostik der Mikrohämaturie und Harnwegsinfekte eingesetzt werden. Die Urinkultur ist zur genauen Keim- und Resistenzbestimmung bei Harnwegsinfekten angezeigt.

Die Zytologie zählt in Ergänzung zur Zystoskopie zur grundlegenden Diagnostik der Harnblasenkarzinomkrankung. Unter Verwendung von Spontanurin (besser Spülurin) stellt sie eine bedeutende, nicht-invasive Methode mit einer Sensitivität von durchschnittlich 83 % (Spannbreite 40–100 %) dar [Halachmi 1998, Rathert 1991, Jocham 1982, DeVoogt 1977, Bichler 1976].

Eigene zytologische Untersuchungen bei 177 Patienten zur Abklärung bzw. zum Ausschluss eines Harnblasenkarzinoms erbrachten folgendes Ergebnis: Von den 67 Patienten mit einem Blasenkarzinom hatten 17 ein G1-, 32 ein G2- und 18 ein G3-Karzinom. Die zytologische Diagnostik zeigte insgesamt eine Sensitivität von 67%, mit 47% für die G1-, 72% für die G2- und 78% für die G3-Karzinome. Die Spezifität lag bei 85 % [Nelde 1998].

Die Diagnosesicherheit steigt mit Zunahme des Malignitätsgrades und der Infiltrationstiefe deutlich an. Zu bedenken ist jedoch, dass der zytologische Tumornachweis konträr zur Häufigkeit der pathomorphologischen Differenzierungsgrade ist. Problematisch ist die zytologische Diagnostik bei den hochdifferenzierten (G1) sowie bei den oberflächlichen (Ta, T1) Tumoren, bei Vorliegen einer Zystitis und bei einer vorangegangenen intravesikalen Zytostatikaapplikation. Dies führt zu Zellatypien, die sich mitunter nur schwer von Tumorzellen abgrenzen lassen [Nelde 1998]. Unangefochten ist der Stellenwert der Urinzytologie zum Nachweis eines Carcinoma in situ (Cis), wo bei negativem Zystoskopiebefund der Nachweis von Tumorzellen im zytologischen Präparat das einzige diagnostische Kriterium darstellt.

Für den diagnostischen Stellenwert der Zytologie ergibt sich für Primärdiagnostik und Rezidivkontrolle die folgende Situation: Ist die Zytologie positiv, d.h. liegen Tumorzellen vor, dann wird zystoskopisch kontrolliert und der therapeutische Schritt mit der transurethralen Resektion vorgenommen. Ist die makroskopische Kontrolle negativ, sind Randbiopsien zum Ausschluss eines Carcinoma in situ durchzuführen. Ein negativer Befund in der Zytologie stellt keinen Tumoraus-

Sensitivität

Spezifität

Stellenwert



DNA-Zytometrie

schluss dar und erfordert bei klinischer Symptomatik eine weitergehende Untersuchung.

Zusätzlich zur Zytologie werden von verschiedenen Kliniken Untersuchungen mit der Methode der DNA-Zytometrie durchgeführt. Ihr kommt möglicherweise ein diagnostischer und prognostischer Stellenwert zu [Bichler 1997]. Daneben werden gegenwärtig eine Reihe von biologischen Parametern des Harnblasenkarzinoms auf ihre Wertigkeit als Tumormarker untersucht. Zur DNA-Zytometrie und zu den Tumormarkern verweisen wir auf den Anhang.

Tumormarker

4. Laboruntersuchungen

Zur Überprüfung der Nierenfunktion und zur präoperativen Vorbereitung sollten Blutbild, Retentionswerte, Elektrolyte, Gerinnungsstatus und Leberenzyme bestimmt werden. Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft existieren keine Tumormarker. Die in aktuellen Studien geprüften Parameter (siehe Anhang) sind fakultativ und bringen derzeit für die Klinik nur geringen Benefit.

5. Bildgebende Diagnostik

Die Sonographie dient zur morphologischen Abklärung des oberen Harntrakts und der Blase. Hier können Harnstauungsniere, Urolithiasis oder Raumforderungen der Niere festgestellt werden. Die Blasensonographie ermöglicht im gefüllten Zustand den Nachweis von Raumforderungen ab einer Größe von ca. 1–2 cm. Falsch positive Befunde resultieren durch Trabekulierungen der Blasenwand oder Koagelbildung.

Das Ausscheidungsurogramm (i.v. Pyelographie) gibt Auskunft über Funktion und Morphologie der harnableitenden Wege und gehört zur präoperativen Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. In ca. 5 % können Urothelkarzinome auch im oberen Harntrakt auftreten, die im Ausscheidungsurogramm auffällig werden [Otto 1993]. Bei Verdacht auf ein Urothelkarzinom des oberen Harntrakts sollte die retrograde Pyelographie ggf. mit Ureterorenoskopie (URS) zur diagnostischen Abklärung durchgeführt werden. Im Einzelfall gelingt zytologisch der positive Tumornachweis nach Spülurin aus dem Nierenbecken.

Staging-
Untersuchungen

Bei gesichertem Harnblasenkarzinom, insbesondere im lokal-fortgeschrittenen ($\geq pT2$) oder metastasierten Stadium (N1 u./o. M1), werden zur Ausbreitungsdiagnostik die Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRT), Röntgen-Thorax, Abdomensonographie und Ganzkörperszintigraphie (GKS) eingesetzt. Die CT kann mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität (80 %) die Tumordinvasion in andere Organe ($\geq T3$) diagnostizieren, ist jedoch zur Differenzierung Ta, T1, T2 nicht geeignet [Barentsz 1996]. Die Beurteilung der Dignität von Lymphknoten basiert auf der Messung der Größe, so dass Metastasen in Lymphknoten $< 1-1,5$ cm nicht erkennbar sind. Die MRT ist mit den Ergebnissen der CT vergleichbar.

Sowohl bei G3-Tumoren als auch ab dem muskelinvasiven Stadium muss durch nachfolgende Verfahren eine hämatogene Absiedelung ausgeschlossen werden.



Zum Ausschluss von pulmonaler Metastasierung ist i. d. R. eine Röntgen-Thoraxaufnahme ausreichend. Bei Verdacht auf oder bei unklaren Raumforderungen sollte die weitere Diagnostik mittels Computertomographie erfolgen. Zum Ausschluss von Lebermetastasen sollte minimalerweise eine Abdomensonographie durchgeführt werden, alternativ steht hier auch die Computertomographie des Abdomens zur Verfügung. Eine Computertomographie des Beckens ist obligat, um ein überschreitendes Tumorwachstum bzw. lymphonoduläre Metastasierung auszuschließen. Bei fortgeschrittenen Tumorleiden und/oder klinischem Verdacht wie Schmerzen ist eine ossäre Metastasierung mittels Knochenszintigraphie und entsprechender röntgenologischer Nachuntersuchung auszuschließen. Alternativ kommen Röntgen-Schichtaufnahmen bzw. eine CT-Knochenfenstereinstellung oder die kernspintomographische Untersuchung zum Einsatz.

6. Urethrozystoskopie

Die Harnröhren-Harnblasenspiegelung (Urethrozystoskopie) ist zur Abklärung des Harnblasenkarzinoms unverzichtbar.

Die Untersuchung sollte unter optimalen Bedingungen erfolgen. Es ist zu gewährleisten, dass die Harnblase gründlich, ohne Zeitdruck und ohne Schmerzbelastung des Patienten, durchgeführt werden kann. Im allgemeinen besteht zusätzlich die Möglichkeit, in gleicher Sitzung die differenzierende transurethrale Resektion (TUR) vorzunehmen (siehe unter C.7.). Die Entnahme von Probiopsien (heiß oder kalt) des Tumors, im Rahmen einer ambulanten Urethrozystoskopie (womöglich ohne Narkose) birgt die Gefahr der Nachblutung, Blasenverletzung und Schmerzbelastung des Patienten und ergibt darüber hinaus nur unvollständig Auskunft über den Tumor. Sie ist bei endoskopisch gesichertem Befund in der Regel überflüssig, da der Tumor ohnehin transurethral reseziert werden muss, um die Infiltrationstiefe zu ermitteln.

Zur Verbesserung der endoskopischen Diagnostik der Harnblase wurde in den letzten Jahren die 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)-induzierte Fluoreszenzzystoskopie zunehmend eingesetzt. Auch wenn diese Technik zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht routinemäßig etabliert ist, so liegen doch Ergebnisse von einigen Arbeitsgruppen und auch aus unserer Abteilung vor, die der Fluoreszenzzystoskopie eine Sensitivitätssteigerung von ca. 25% für die Tumordetektion und von ca. 50–60% für die Detektion von Dysplasien/Cis der Harnblase bescheinigen [Kriegmair 1995, Jichlinski 1997, Zumbrägel 1998]. Der Vorteil dieser Methode liegt insbesondere in der Erkennung kleiner, flach-papillärer Karzinome und deren Vorstufen (Dysplasien), die unter konventionellen Weißlichtbedingungen nicht entdeckt wurden.

Fluoreszenz-
zystoskopie

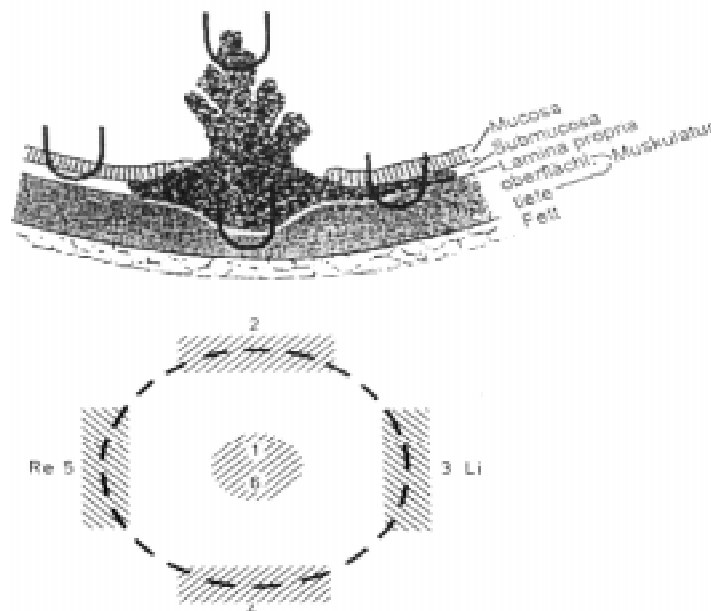


7. Die differenzierende transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B)

„6er-Schema“

Die transurethrale Elektresektion (TUR) ist zugleich Diagnostik und, im Falle eines nicht invasiven Tumorstadiums, Therapie des Harnblasenkarzinoms. Mit dem Ziel, die exakte histopathologische Diagnose mit Tumorgrading (G-Stadium) und Tumordinfiltration (T-Stadium) zu ermitteln, wird jeder Primärtumor mit der differenzierenden Resektion abgetragen, wie in Abbildung 2 schematisch aufgeführt. Insgesamt werden sechs Proben entnommen („6er-Schema“) und dem Pathologen getrennt zur Begutachtung vorgelegt. Zunächst wird der sichtbare Tumor komplett, in einer Fläche, bis auf Blasenschleimhautniveau reseziert (Probe 1). Danach werden Randschnitte bei 12, 3, 6 und 9 Uhr entnommen und separat gesammelt (Probe 2–5). Abschließend erfolgt die Resektion des Tumorgundes als Probe 6, wobei unter Umständen eine gezielte Perforation der Blasenwand erforderlich wird, um die Tumordinfiltration zu erfassen. Auf diese Weise erhält man durch das „6er-Schema“ Informationen zur zentripetalen Ausbreitung des Tumors („Eisbergphänomen“), zur Infiltrationstiefe als auch Hinweise auf die in den Tumor einbezogenen Lymphbahnen und Tumorgefäßeinbrüche [Bichler 1988, 1998].

Abb. 2 Technik der differenzierenden TUR-B [aus Bichler u.a. 1988]



Besteht z.B. bei positiver Urinzytologie der Verdacht auf ein Blasentumor oder Carcinoma in situ (Cis) ohne dass ein Karzinom in der Zystoskopie nachweisbar ist, sollten systematische Schleimhautbiopsien (4–6) aus allen Arealen der Harnblase



(„Mapping“ oder auch „Quadrantenbiopsie“) entnommen werden. Dies gilt auch für die Diagnostik und Therapiekontrolle multilokulärer, rezidivierender Harnblasenkarzinome. Bei diesen Fragestellungen kann die Fluoreszenzzystoskopie unterstützend eingesetzt werden [Zumbrägel 1998].

Bei V. a. ein lokal begrenztes, aber bereits muskelinvasives Karzinom ($\geq$ pT2), empfiehlt sich die diagnostische Resektionsbiopsie der prostatistischen Harnröhre, um vor geplanter radikaler Zystektomie mit Neoblase eine Tumordinfiltration der hinteren Urethra/externen Sphinkter auszuschließen.

8. Differentialdiagnose

Bei Vorliegen einer Hämaturie (Leitsymptom) sind differentialdiagnostisch entzündliche Prozesse der Harnblase (Zystitis, Strahlenblase, Bilharziose), der Prostata (Gefäßkongestionen bei BPH) und der Niere (Glomerulonephritis) zu berücksichtigen. Ferner ist eine Steinerkrankung oder eine Anomalie des Harntrakts auszuschließen. Daneben müssen auch alle anderen Tumore des harnableitenden Systems (Niere, Nierenbecken, Ureteren, Prostata, Samenblasen, Urethra) sowie Infiltrationen eines Rektumkarzinoms oder eines gynäkologischen Tumors ausgeschlossen werden [Murakami et al 1990].

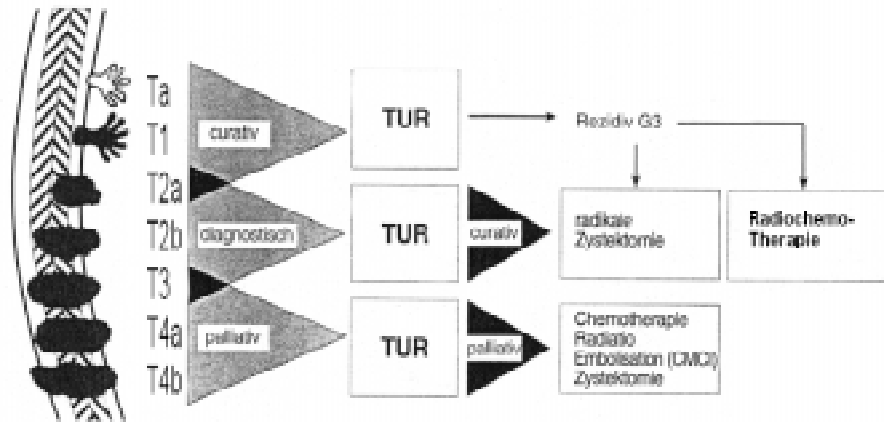
D. Therapie des Harnblasenkarzinoms

Die Therapiemaßnahmen des Harnblasenkarzinoms orientieren sich in erster Linie am Tumorstadium. Jeder Tumor wird zunächst transurethral differenzierend reseziert (TUR), um Informationen über die Histologie, das Grading und die lokale Infiltrationstiefe (T-Stadium) zu erhalten. Dabei hat die TUR-B bei den oberflächlichen Karzinomen sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung. Der Stellenwert der TUR-B als diagnostisches und gleichzeitig therapeutisches Instrument in Abhängigkeit des Tumorstadiums ist in Abbildung 3 wiedergegeben.

Im folgenden werden die Therapieoptionen anhand der Tumorstadien aufgeschlüsselt, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass es in „Grenzfällen“ durchaus unterschiedliche Therapieansätze gibt, die in der urologischen Fachwelt und anderen onkologischen Disziplinen kontrovers diskutiert werden. Unter Berücksichtigung von Prognose, Lebensalter, Allgemeinzustand und individueller Lebensqualität des Patienten werden neben den operativen Maßnahmen auch Chemo-/Immuntherapien (topisch, systemisch), Strahlentherapien und kombinierte Radiochemotherapien mit und ohne Hyperthermie (siehe Anhang) eingesetzt. Diese Maßnahmen können sowohl unter kurativem als auch pallativem Therapieansatz angewandt werden.



Abb. 3 TUR-Konzept in Abhängigkeit vom Tumorstadium [aus Bichler u.a. 1988]



1. Das lokal begrenzte, oberflächliche Karzinom (pTa-1, G1-2, Cis)

Oberflächliche Karzinome^(*) (pTa, pT1) werden mit der differenzierenden transurethralen Resektion (TUR) behandelt [Bichler 1988, 1998]. Die Qualität der Erstbehandlung hat dabei entscheidenden Einfluss auf die weitere Prognose der Tumorerkrankung. Nach Primärresektion des Tumors sollte nach ca. einer Woche eine Nachresektion durchgeführt werden. Bescheinigt das histologische Ergebnis der Nachresektion Tumorfreiheit, empfehlen wir eine Sicherheitsresektion nach 6 Wochen, um der hohen Rezidivneigung oberflächlicher Blasenkarzinome (70% innerhalb von 5 Jahren) zu begegnen. Sollte jedoch in der Nachresektion noch Tumor (< pT2) nachweisbar sein, erfolgen weitere Nachresektionen bis Tumorfreiheit besteht oder der Nachweis eines muskelinvasiven Tumorstadiums ($\geq$ pT2) zu anderen Therapiemaßnahmen zwingt (s.u.). Im Rahmen der Nachresektion werden Residualtumore, abhängig vom Tumorstadium, in bis zu 40–60% nachgewiesen [Klän 1991, Köhrmann 1994]. Im Tübinger Krankengut findet sich bei pTa, G1-2 Tumoren eine Tumorfreiheit von ca. 90% und bei pT1-Tumoren in ca. 75% nach Primärresektion. Die 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜ-Raten) für pTa,G1-2 betragen 95%, für pT1,G1-2 80% und für pT1,G3 64% [Bichler 1998].

(*) pT1 Tumore werden in der klinischen Einteilung zu den oberflächlichen Karzinomen gezählt, obwohl hier gemäß der histopathologischen Definition bereits eine Infiltration des subepithelialen Bindegewebes vorliegt. Vergl. dazu Kap. B. Pathologie.

Für das Carcinoma in situ (Cis) und alle oberflächlichen G3-Tumore hat sich die Kombination TUR-B (+ Quadrantenbiopsien) und topische Immuno-Instillationstherapie mit BCG (Bacillus Calmette-Guerin) zur Rezidivprophylaxe etabliert. Hierbei werden Vollremissionen im Mittel von bis zu 80% über 4–5 Jahre erreicht [Smith 1999, DGU-Leitlinien 1998]. Andere topische Chemotherapien mit Mitomycin C, Doxorubicin, Adriamycin und Epirubicin sind dem BCG bei dieser Indikationsgruppe leicht unterlegen. Die BCG-Therapieschemata sind nicht standardisiert. Konsens besteht in der Durchführung einer Induktionsphase über 6–8 Wochen (80–120mg BCG, 108 Keime/pro Woche) und ggf. einer Erhaltungstherapie (1x/pro Mon.) für mehrere Monate bis Jahre [DGU 1998]. Während die Instillation mit Mitomycin, Doxorubicin, etc. bereits unmittelbar nach der letzten Resektion appliziert werden kann, sollte bei der BCG-Instillation ein zeitlicher Abstand zur Resektion von mindestens zwei Wochen eingehalten werden. Bei Therapieversagern nach BCG ist die radikale Zystektomie angezeigt. Häufigste Nebenwirkungen der BCG-Therapie sind chronische Zystitiden („BCG-itis“) und Neigung zu Schrumpfblassen.

Bei multifokalen oder rezidivierenden oberflächlichen Blasenkarzinomen (pTa-1,G1-2) sollte eine adjuvante topische Instillationstherapie mit den o.g. Chemotherapeutika durchgeführt werden. Wir empfehlen die intravesikale Applikation von 20mg Mitomycin C (MMC) pro Woche über 4 Wochen und anschließend einmal pro Monat über weitere 11 Monate [Bichler 1998].

Prinzipiell müssen alle Blasenkarzinome engmaschig urologisch kontrolliert werden. Im Falle der oberflächlichen Karzinome sollten vierteljährliche Zystoskopien mit Zytologie (ggf. Blasen-PE) durchgeführt werden. Die Nachsorge des Harnblasenkarzinoms wird in einem gesonderten Kapitel behandelt (Kap. E.).

2. Das lokal-begrenzte High-Risk-Karzinom (pTa-1,G3)

Das pT1,G3 (bzw. pTa,G3) Harnblasenkarzinom stellt eine Hoch-Risikogruppe mit einer Rezidivrate von 70–80% und einer Progressionsrate von 30–70% dar und bedarf der gesonderten Betrachtung. Prospektive Studien zur Frage der optimalen Primärtherapie liegen nicht vor. Zur Diskussion steht die Kombination von TUR mit topischer Instillationstherapie oder die sofortige (primäre) Zystektomie bzw. primäre Radiotherapie [Bichler 1998]. Eine alleinige TUR ist in diesem Fall unzureichend. Zusammenfassend ist zu sagen, dass spätestens im Rezidivfall (nach TUR mit Instillationstherapie) die radikale Zystektomie erfolgen muss (=sekundäre Zystektomie). Langzeitergebnisse mit 15 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigten, dass mit konsequenter BCG-Behandlung und engmaschigen TUR-Kontrollen und sekundärer Zystektomie bei Tumorpersistenz oder Progress die tumorbedingte Mortalität auf 34% gehalten werden konnte. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen nach primärer Zystektomie [Cookson 1997]. Nur zwei Arbeitsgruppen sehen in einer retrospektiven Auswertung Vorteile für die primäre gegenüber der sekundären Zystektomie. Die 5-JÜ-Raten betrugen 73% vs. 53% [Otto 1993] bzw. 89% vs. 60% [Stöckle 1986].



Wir empfehlen bei einem pTa-1,G3 Tumor in Übereinstimmung mit der Literatur [Bichler 1998, Stöckle 1986, Rübben 1997, DGU 1998, Smith 1999] folgendes Vorgehen:

- 1) Vollständige differenzierende TUR + Quadrantenbiopsien + Prostatabiopsie + Zytologie
- 2) Topische Instillationstherapie mit BCG (1x/Wo) über 6–8 Wochen
- 3) Anschließend Kontrollzystoskopie mit Blasen-und Prostatabiopsie, Zytologie
 - a) bei Tumorfreiheit: 12–18 Monate BCG-Instillation (1x/Mon), Zystoskopie + Zytologie alle 3 Monate
 - b) bei Tumornachweis pTa-1,G1-2: BCG oder Mitomycin (1x/Wo) für 6–8 Wo
 - c) bei Tumornachweis pT1,G3 oder pT2: radikale Zystektomie

Eine alternative Therapieoption bei pT1, G3-Karzinomen ist die primäre, blasenerhaltende Strahlentherapie, deren Ergebnis jedoch in erheblichen Maß von der möglichst kompletten Tumoresektion (TUR) abhängt (siehe auch unten). Als adjuvante Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 55 Gy oder in Form einer kombinierten Radiochemotherapie (Gesamtdosis 55Gy, 25 mg/m² Cisplatin oder 65 mg/m² Carboplatin) werden 5-JÜ-Raten von 85 % angegeben [Kühn 1998]. Aufgrund der verbesserten Technik und Bestrahlungsmodalitäten konnten die bestrahlungstypischen Nebenwirkungen (Schrumpfblass, rezidivierende Zystitis/Proktitis) gesenkt werden.

3. Das muskelinvasive Karzinom, pT2, Nx, Mx

Standardtherapie des muskelinvasiven Karzinoms pT2 ist die radikale Zystektomie, da die T2-Tumore häufig mit einem niedrigen Differenzierungsgrad vergesellschaftet sind. Hier werden 5-JÜ-Raten von 85–90 % berichtet [Malkowicz 1990, Miller 1994, Bichler 1998]. Die transurethrale Resektion ist nur bei einem monofokalen pT2,G1 Tumor akzeptabel, da hier nach konsequenter Resektion durchaus vergleichbare Ergebnisse mit der radikalen Zystektomie erreicht werden können [Bichler 1998, Herr 1987, Solsona 1992]. Ein großes Problem ist die vergleichsweise wenig exakte Stadienbestimmung („Understaging“, dh. Unterschätzung des Tumorstadiums) und damit die adäquate Patientenselektion. In ca. 20 % der Fälle liegt kein pT2-Karzinom sondern eine tiefere Infiltration ($\geq$ pT3) vor, insbesondere bei nicht konsequent durchgeführter differenzierender TUR-B [Whitmore 1977, Bichler 1982, Bichler 1998]. Hier besteht die Gefahr der scheinbaren Tumorkontrolle nach TUR und des späteren Tumorprogresses.

Die radikale Zystektomie beinhaltet die pelvine Lymphadenektomie der regionären Lymphknotenstationen (Iliaca, Obturatorius) im kleinen Becken, sowie die Entfernung der Harnblase, Prostata, Samenblasen, Absetzung der Samenleiter und Resektion der Urethra (im Falle der bioptisch gesicherten Tumordinfiltration). Entsprechend werden bei der Frau Harnblase und in der Regel Uterus, Adnexe, Vaginaldach und Urethra entfernt [Bichler 1998]. Am Histologiepräparat ist eine genaue Klassifizierung des Tumorstadiums möglich.

radikale
Zystektomie



Aufgrund der verbesserten Operationstechniken hat sich die Mortalitätsrate bei radikaler Zystektomie auf 1,5% reduziert [DGU 1998, Bichler 1998]. Komplikationen können sich perioperativ durch Blutverlust (400–600 ml) und Rektumverletzungen (ca. 1 %) und postoperativ durch Infektionen (Wundheilungsstörung, Sepsis, Abszess, Pneumonie, Lymphozelen, insgesamt 10%) und thrombo-embolische Ereignisse (5%) ergeben [Bichler 1998].

Alternativ zur radikalen Zystektomie besteht auch die Möglichkeit der kombinierten Radio-Chemotherapie (siehe Kap. D. 7.). Für das Tumorstadium pT2 ist eine 5-JÜ-Rate von 72 % erreichbar [Kühn 1998].

Komplikationen

Radio-Chemotherapie

4. Das muskelinvasive Karzinom, pT3-4, Nx, Mx

Auch bei diesen Tumorstadien ist die radikale Zystektomie Therapie der Wahl, obwohl hier kein kurativer Ansatz mehr gegeben ist (palliative Therapie, s. Abb.3). Allerdings ist mit Rücksicht auf den Allgemeinzustand des Patienten (eingeschränkte Narkosefähigkeit, Vorerkrankungen, hohes Alter etc.) möglicherweise eine palliative TUR indiziert.

Die 5-JÜ-Raten nach radikaler Zystektomie sind vom T-Stadium abhängig und liegen für pT2 bei ca. 85–90 % , für pT3a bei 35–70 %, für pT3b bei 30–50 % und bei 20–25 % für pT4 [Malkowicz 1990, Miller 1994, Bichler 1998]. Die Ergebnisse verschlechtern sich bei positivem Lymphknotenbefall auf 10–20 %, wobei es auf die Anzahl der betroffenen Lymphknoten ankommt [Stein 1998, Otto 1999].

Der Nutzen einer radikalen Zystektomie bei bekannter lymphogener Metastasierung wird kontrovers diskutiert, allerdings bei insgesamt geringer Datenlage. Bei geringem Lymphknotenbefall (< 2 LK) kann jedoch im Einzelfall die OP-Entscheidung gerechtfertigt sein [Otto 1999]. Eine alleinige systemische Chemotherapie (z.B. MVAC, s. u.) kann nicht empfohlen werden, da prospektiv randomisierte Daten hierzu fehlen.

Alternativ zur Operation oder bei Inoperabilität stellt die Kombination aus TUR mit Radio-Chemotherapie eine weitere Therapieoption dar. Die damit erreichbare (alterskorrigierte) 5-JÜ-Rate beträgt bei pT3-Stadien 62 % und bei pT4-Stadium unter Berücksichtigung der Salvage-Zystektomie immerhin noch 41 % (siehe D.7).

5. Die partielle Zystektomie

Die partielle Zystektomie (Blasenteilresektion) untersteht einer strengen Indikation und setzt eine tumor-negative pelvine Lymphadenektomie und den Ausschluss eines begleitenden Cis voraus [Bichler 1988, Leitlinien Krebsgesellschaft 1998]. Sie kann bei solitären, muskelinvasiven Tumoren am Blasendach, bei Divertikelkarzinomen oder ostiumnahem Tumorbefall angezeigt sein, indem eine ausreichend große Blasenmanschette (> 2 cm im Gesunden) reseziert wird. Im Falle des ostiumnahen Tumors (weniger als 1 cm vom Ostium) erfolgt die Blasenmanschette unter Mitnahme des distalen Harnleiters und Anlage einer Ureterozystoneostomie (Poltano-Leadbetter, Boari-Lappenplastik, Psoas-Hitch-Technik).



Kontinente Harnableitung

Inkontinente Harnableitung

Die Nephroureterektomie ist bei Nachweis eines Urothelkarzinoms der Ureteren oder der Nierenbecken bei kontralateral intakter Niere angezeigt.

6. Harnableitung bei radikaler Zystektomie

Nach radikaler Zystektomie ist eine Harnableitung erforderlich. Die Wahl der Harnableitung richtet sich nach Alter, Compliance, Bedürfnissen und Tumorprognose der Patienten. Man unterscheidet kontinente und inkontinente Harnableitungen, die in vielfachen Operationstechniken und Modifikationen unter Verwendung von Darmsegmenten durchgeführt werden [Bichler 1998].

Die komfortable Lösung ist der orthotope Blasenersatz (Neoblase), bei dem ein Darmreservoir aus Ileum oder Kolon an die Urethra anastomosiert wird. Die Miktion erfolgt über Bauchpresse und setzt eine intakte und tumorfreie Urethra bzw. Sphinkter externus voraus. Beim „Pouch“ wird das Darmreservoir nicht an die Urethra angeschlossen, sondern mit einem kontinenten Stoma ausgestattet. Der Urin wird vom Patienten alle 3–4 Stunden durch Selbstkatheterisierung abgelassen. Eine weitere, wenn auch nicht mehr so häufig praktizierte Möglichkeit ist eine Ureterosigmoideostomie mit der Modifikation eines augmentierten Sigmas. Den Kontinenzmechanismus stellt in diesem Fall der intakte anale Schließmuskel dar.

Zu den nicht kontinenten Formen sind neben der Nephrostomie mit Ureterligatur oder der Ureterkutaneostomie vor allem das am weitesten verbreitete Ileum-conduit zu nennen. Das Ureterhautstoma (Ureterokutaneostomie) mit direkter kutaner Ausleitung der Harnleiter kann zu ischämiebedingten Strikturen auf Hautniveau und zu rezidivierenden Infekten führen. Diese Form der Harnableitung ist nur auf Hochrisikopatienten beschränkt, denen eine Darmoperation nicht zugemutet werden kann. Gängigste Form ist das Ileum-conduit, bei dem ein ausgeschaltetes Ileumsegment (15–20 cm) als Urinstoma fungiert und über Stomabeutel permanent abgeleitet wird und das sich durch geringe Komplikationsraten sowie kurze OP-Zeiten auszeichnet.

7. Radio-Chemotherapie

Die simultane Kombination von Strahlentherapie mit Chemotherapeutika stellt ein alternatives Verfahren zur radikalen Zystektomie bei muskelinvasiven Karzinomen dar. Voraussetzung ist eine komplette TUR des Primärtumors, wobei eine R0-Resektion angestrebt werden sollte. In der Erlanger Arbeitsgruppe wurden beispielsweise 240 Patienten mit einer Gesamtdosis von 56 Gy kombiniert mit Cisplatin ($25\text{mg}/\text{m}^2$) oder Carboplatin ($65\text{mg}/\text{m}^2$) behandelt. Die Autoren [Kühn und Schott 1998] berichten über 5-JÜ-Raten für T1 von 85 %, T2 von 72 %, T3 von 62 % und T4 von 41 %.

Ein wesentlicher Prognosefaktor neben dem Tumorstadium stellt die Resttumormasse nach transurethraler Resektion dar. Wenn nach der differenzierten TUR-B die Grund- und Randproben ohne histologischen Tumornachweis waren (R0), betrug die 5-JÜ-Rate 98 %. In der Patientengruppe mit mikroskopisch nachweisbarem Rest-



tumor (R1) vor Einleitung der Radio-Chemotherapie wurde 72 % 5-JÜ-Rate erreicht und bei den Patienten mit makroskopischem Resttumor (R2) nur noch 48 % 5-JÜ-Rate [Kühn 1998]. Eine komplette Remissionsrate fand sich bei 69 % nach kombinierter Radio-Chemotherapie versus 54 % bei alleiniger Radiotherapie. Nach kompletter Remission ist über alle Tumorstadien hinweg eine 5-JÜ-Rate von 85 % erreichbar. Demgegenüber steht bei Karzinompersistenz nach kombinierter Radio-Chemotherapie eine 5-Jahre-Überlebensrate von nur 26 %, weswegen in diesen Fällen post-radio-chemotherapeutisch eine Salvage-Zystektomie anzuraten ist. Zu bedenken ist auch, dass sich bei ca. der Hälfte der Patienten, die sich nach der Radio-Chemotherapie in Vollremission befanden, innerhalb von 2 Jahren ein lokales Rezidiv entwickelte. Die oberflächlich wachsenden Tumoren sind meist mit TUR oder lokaler Instillation beherrschbar, aber bei den muskelinvasiven Karzinomen besteht eine Zystektomiebedürftigkeit. Aufgrund der modernen strahlentherapeutischen Methoden ist eine Salvage-Zystektomie nicht mit höherer operativer Morbidität verbunden als die primäre Zystektomie [Kühn 1998].

Auch andere Arbeitsgruppen berichten in Studien über eine Verbesserung der Remissionsraten und der lokalen Tumorkontrolle [Coppin 1996, Dunst 1996]. Die Indikation besteht auch bei Patienten mit makroskopischen Tumorresten, wenngleich mit etwas schlechteren Ergebnissen im Vergleich zu Patienten mit R0-Resektion. Ein Überlebensvorteil der Radio-Chemotherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie ist nicht bewiesen. Es liegen keine kontrollierten Untersuchungen vor, die die radikale Zystektomie mit der Radio-Chemotherapie vergleichen.

Nach den Therapieleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie gilt für die kombinierte Radio-Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom Cisplatin als Zytostatikum der ersten Wahl. Als empfohlenes Regime gilt 5x wöchentlich 25 mg/m² Körperoberfläche Cisplatin in der Woche 1 und 5 der Radiotherapie. Alternativ kann 1 x wöchentlich 70 mg/m² Körperoberfläche Cisplatin gegeben werden oder Carboplatin 5x wöchentlich 50–70 mg/m² Körperoberfläche, wenn Kontraindikationen gegen Cisplatin bestehen. Carboplatin ist jedoch hinsichtlich der Effektivität in der kompletten Remissionsrate schlechter als Cisplatin. Mit 5 FU oder Taxol liegen bisher wesentlich weniger Erfahrungen vor, so dass diese Präparate nur in Einzelfällen eingesetzt werden sollten.

8. Radiotherapie

Prinzipiell stellt die Strahlentherapie immer ein alternatives Verfahren zu den beschriebenen Operationen dar, wenngleich die Diskussion über Ergebnisse und Prognosen von den beteiligten Disziplinen unterschiedlich bewertet werden.

Wesentlicher Vorteil der Strahlentherapie ist der Organerhalt, der bei ca. 70 % der langfristig überlebenden Patienten erreicht werden kann. Nachteilig sind rezidivierende Zystitiden, Schrumpfblassen und Kolitiden. Nach Abschluss der Strahlentherapie sind regelmäßige Verlaufskontrollen erforderlich. Invasive Rezidive sollten bei operablen Patienten durch eine sekundäre Salvage-Zystektomie behandelt werden.

Salvage-
Zystektomie



Indikationen

In den meisten, z.T. historischen Serien, waren die 5-JÜ-Rate der Strahlentherapie schlechter als nach Zystektomie, was auch an dem, hinsichtlich der Prognosekriterien, schlechteren Patientenkollektiv lag. Die 5-JÜ-Raten betragen etwa 25–60 % für T2, 10–50 % für T3-Karzinome und < 15 % für T4-Karzinome [Blandy 1980, Gospodarowicz 1989, Sauer 1990, Fossa 1993]. Ein besonders günstiges Kollektiv stellen Patienten dar, die eine komplette R0-Resektion vor Radiotherapie erhalten. Hier liegen die 5-JÜ-Raten bei 60 % für T2 und bei ca. 45 % für T3 [Shipley 1987, Sauer 1990].

Eine prä- oder postoperative Strahlentherapie in Kombination mit radikaler Zystektomie kann zwar die lokale Tumorkontrolle verbessern, ein signifikanter Einfluß auf die Überlebensraten besteht jedoch nicht. Derzeit besteht für ein solches Vorgehen außerhalb von Studien keine Indikation. Ausnahmen sind gegeben bei Resttumor nach Zystektomie.

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie werden folgende Indikationen zur Radiotherapie nach TUR vorgesehen:

- Prophylaktisch nach R0-Resektion bei pT1 G3 (siehe oben),
- bei multifokalen pT1,
- bei pT2-3 als Alternative zur Zystektomie, wenn Patient Blasenerhalt wünscht,
- bei funktioneller Inoperabilität (schlechter Allgemeinzustand, erhöhtes OP-Risiko),
- generell bei pT4-Tumoren,
- bei allen lokalen und regionären Rezidiven, sofern noch keine Radiotherapie erfolgt ist.

Zielvolumina

Das Zielvolumen umfasst grundsätzlich die Blase sowie die regionären Lymphknoten bis zur Höhe der Aortenbifurkation (Obturatoriuslymphknoten, iliacal interne und externe LK, LK entlang der A. iliaca communis). Eine Verbesserung der Überlebensraten durch Mitbehandlung der Lymphknoten ist, ähnlich wie für die operative Therapie, nicht sicher belegt. Ein Verzicht auf die Lymphknotenbestrahlung bei lediglich lokaler Bestrahlung der Blase ist dann gerechtfertigt, wenn durch die Ausweitung des Zielvolumens im Rahmen der Lymphknotenbestrahlung eine erhöhte Toxizität zu erwarten ist (z.B. bei Zustand nach Mehrfachlaparatomie, M. Crohn etc.).

Bestrahlungsbeginn

Die Einleitung einer primären Radiotherapie sollte nach Abheilung des Resektionsbettes, das bedeutet ca. 2 – 6 Wochen nach TUR, abhängig vom Resektionsausmaß erfolgen.

Dosierung

Dosiert wird auf den Referenzpunkt nach ICRU. Entsprechend der notwendigen Mindestdosen ergeben sich daraus folgende Dosisempfehlungen:

- 5 x wöchentlich 1,8 Gy (ICRU-Referenzpunkt),
- Gesamtdosis unter Einschluß der Lymphknotenstationen 45 – 55 Gy,
- Boostbestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 50 – 56 Gy an der Blase nach R0-TUR,
- Boostbestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 56 – 60 Gy nach R1/2-TUR.



Die angegebenen Gesamtdosen sind Summationsdosen im Referenzpunkt (Isozentrum in Mehrfeldertechnik) und gelten für die alleinige Radiotherapie und eine kombinierte Radio-Chemotherapie. Die Gesamtdosis im Maximum sollte nach R0 unterhalb von 60 Gy und bei R1-2 unterhalb von 62 – 64 Gy liegen. Die Dosisberechnung erfolgt nach heutigem technischen Standard mittels dreidimensionaler Bestrahlungsplanung.

Die Bestrahlung sollte in isozentrischer Technik erfolgen, vorzugsweise mit 4 ventrodorsalen bzw. seitlichen Feldern, oder alternativ in einer 3-Felder-Technik unter Einsatz von Keilfiltern. Die Felder werden vorzugsweise am Therapiesimulatur nach Markierung von Blase und Rektum dargestellt. Alternative Techniken sind möglich so wie eine Dosisaufsättigung mittels Rotationsbestrahlung.

Die Dokumentation aller Felder auf dem Film am Therapiesimulatur und eine regelmäßige Dokumentation der Bestrahlung mittels Verifikation ist Standard.

Die klinischen Verlaufskontrollen des Patienten und der Therapie sollte ärztlicherseits mindestens 1 x pro Woche erfolgen. Bei lokalen Symptomen wie Hämaturie, Obstruktion, radiogene Zystitis sind die Kollegen der Urologie mit hinzuzuziehen.

9. Systemische Chemotherapie (pT1-4, N0-3, M0-1)

Die Chemotherapie wird je nach klinischer Situation neoadjuvant (vor operativer Therapie), adjuvant (nach kompletter chirurgischer Resektion) oder palliativ (bei Vorliegen von Fernmetastasen) eingesetzt.

Als wirksamste Einzelsubstanzen erreichen Cisplatin und Methotrexat Remissionsraten von ca. 25–35 % mit einem Anteil kompletter Remissionen von jeweils ca. 5 %. Zu den neueren Zytostatika mit etablierter Wirksamkeit zählen Gemcitabin und Paclitaxel mit Ansprechraten von 30 bzw. 40 % als Monotherapeutika [Miller 1992; Bokemeyer 1998].

Standardtherapie ist die Polychemotherapie nach dem MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin). Zur Reduktion der Kardiotoxizität wurde zum Teil das MVEC-Schema (Austausch Adriamycin gegen Epirubicin) eingesetzt. Mit diesen Kombinationen werden Remissionsraten zwischen 30 und 60 % und eine mediane Überlebenszeit von 12–13 Monaten bei metastasierter Erkrankung erreicht [Loehrer 1990, DGU 1998, Sternberg 1989, Roth 1996]. In randomisierten Studien wurde der signifikante Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie mit Cisplatin bei metastasierter Erkrankung nachgewiesen (Loehrer 1990). Prospektive Studien, die MVAC gegen ein vergleichbares Schema ohne Anthrazyclin (CMV) oder gegen MVEC vergleichen, liegen nicht vor. Dosierungen und Therapieschemata sind in Tabelle 1 (Kap. G. Anhang) zusammengefasst.

10. Neoadjuvante Chemotherapie

Trotz der in einigen Studien berichteten hohen klinischen kompletten Remissionsraten einer primären Polychemotherapie von bis zu 50 % zeigt sich bei der Zystektomie eine pathologisch bestätigte komplette Remission (am histologischen Präparat)

Bestrahlungsfelder

Qualitätskontrollen

Therapiebegleitung

MVAC-
Chemotherapie

präoperative
Chemotherapie



„Down-Staging“

bei einem geringeren Prozentsatz. Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie mit dem Ziel des „Down-Staging“ zeigen pathologisch komplette Remissionen zwischen 15 und 30 % der Patienten [Roberts 1991]. In einer prospektiv randomisierten Studie von Martinez-Pineiro et al. (1990) zur neoadjuvanten Therapie mit Cisplatin konnte kein Effekt auf die Zweijahres-Überlebensrate gezeigt werden. Die größte Studie zur neoadjuvanten Therapie, die von der EORTC-GU-Gruppe durchgeführt wurde, zeigte keine signifikante Verbesserung der 3-Jahres-Überlebensrate für die Patienten mit neoadjuvanter Therapie im Vergleich zu Patienten mit unmittelbarer Operation. In dieser Studie wurden 491 Patienten mit 3 Zyklen CMV-Chemotherapie (Cisplatin, Methotrexat, Vinblastin) und 485 Patienten in der Kontrollgruppe behandelt. Der absolute Überlebensunterschied nach 3 Jahren betrug 5,5 % (55,5 % nach Chemotherapie, 50 % nach alleiniger OP).

Auf der Basis der gegenwärtigen Datenlage kann eine neoadjuvante Chemotherapie außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen werden.

Indikation

11. Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie nach radikaler Zystektomie wird angewandt, um den Erfolg der Operation zu konsolidieren und Mikrometastasierung zu kurieren. Die Indikation ergibt sich bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen ($\geq pT3$) oder intraoperativ positiven Lymphknoten (N1). Die Angaben über den Nutzen der adjuvanten Chemotherapie sind kontrovers. Während Studer et al. [1991] keinen Benefit in der adjuvanten Chemotherapie sah, berichten andere Arbeitsgruppen von positiven Ergebnissen. Skinner et al. [1991] randomisierte 91 Patienten mit organüberschreitendem (pT3b-4) und/oder lymphogen metastasiertem (N1-3) Blasenkarzinom und führte nach Zystektomie eine adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin/ Doxorubicin/ Cyclophosphamid durch (Therapiearm). Das progressionsfreie Intervall wurde durch die adjuvanten Chemotherapie signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert. Das mediane Überleben betrug 4,3 Jahre im Therapiearm gegenüber 2,4 Jahren in der Kontrollgruppe. Zu gleichen Ergebnissen kam Stöckle et al. [1996], der durch adjuvante Gabe von MVAC/MVEC das progressionsfreie Intervall signifikant verlängerte. Aufgrund der geringen Fallzahlen dieser Studien wurde zur abschließenden Bewertung der adjuvanten Chemotherapie eine prospektiv-randomisierte Phase-III-Studie initiiert (AUO-Protokoll AB 01/94), deren Ergebnisse noch nicht vorliegen. Trotz eines positiven Resultats einer Zwischenauswertung dieser Studie kann bisher noch keine generelle Empfehlung zum Routineeinsatz einer adjuvanten Chemotherapie gegeben werden.

Toxizität

12. Chemotherapie beim metastasierten Blasenkarzinom

Die Polychemotherapie mit MVAC bzw. MVEC ist mit einer relativ hohen Toxizität verbunden, die sich in ca. 30–50 % u.a. in Form von Blutbildveränderungen (Leuko- und Thrombopenien), Nephrotoxizität, gastrointestinalen Störungen (Übelkeit,



Erbrechen und Mukositis) und Alopezie äußern kann. Bessere Verträglichkeit und weniger Nebenwirkungen werden der Chemotherapie mit Etoposid und Ifosfamid zugeschrieben, insbesondere um die Nephrotoxizität von Cisplatin zu vermeiden. Mit einer Ansprechrate von 35–45 % (darunter auch Patienten mit Urothel-Karzinom des oberen Harntrakts) sind die Ergebnisse jedoch denen der MVAC-Regime unterlegen [Müller 1997].

Die palliative Chemotherapie mit dem Standardschema MVAC führt bei metastasierter Erkrankung im Vergleich zu keiner Chemotherapie zu einer mittleren Überlebenszeit von 12 Monaten gegenüber sonst nur 6 Monaten. Aufgrund der ausgeprägten Toxizität der MVAC-Chemotherapie wird in der palliativen Situation nach weniger toxischen und möglicherweise gleich oder besser effektiven Regimen gesucht. In den letzten Jahren wurden dabei insbesondere die Substanzen Gemcitabin und Paclitaxel evaluiert. In einer in Abstract-Form publizierten randomisierten Studie, die eine MVAC-Chemotherapie gegen die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin beim metastasierten Urothelkarzinom bei mehr als 400 Patienten untersuchte, konnte kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit festgestellt werden. Die Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin zeigt ein höheres Ausmaß an Thrombozytopenie, war jedoch hinsichtlich Mukositis, Neutropenie und subjektiver Verträglichkeit / Lebensqualität günstiger als die Therapie mit MVAC. Damit kann die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin als gleichwertige therapeutische Alternative neben dem MVAC-Schema gesehen werden.

Ein relativ effektives Therapieschema mit geringer Toxizität stellt die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel dar. Diese Medikamente können – Carboplatin angepasst nach der Nierenfunktion, Paclitaxel ohne Dosismodifikation - auch bei Patienten in schlechterem Allgemeinzustand und v.a. bei eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden. Die berichteten Ansprechraten mit dieser Kombination liegen zwischen 15 und 60 % (je nach prognostischen Faktoren der Patientenpopulation). Die Behandlung mit diesem Regime ist v.a. für Patienten geeignet, für die eine cisplatinhaltige Standard-Therapie wie MVAC nicht in Frage kommt.

Neuere Daten zeigen auch, dass für Patienten nach MVAC-Vorbehandlung eine Zweitlinien-Chemotherapie mit wöchentlicher Applikation von Gemcitabin oder Paclitaxel in 20–30 % mit Tumoransprechen und Verbesserung der Tumorsymptome assoziiert ist, so dass diese Substanzen als Monotherapeutika im individuellen Fall in der Second-line-Therapie genutzt werden können. In Tabelle 2 im Anhang sind in einer Metaanalyse die Ergebnisse der verschiedenen Einzelsubstanzen und deren Kombinationen zusammengefasst [Vogelsang 1999].

Grundsätzlich ist zu bedenken, dass die Ergebnisse der Chemotherapie beim Blasenkarzinom erheblich von den Charakteristika der behandelten Patientenpopulation abhängen. Zu den ungünstigsten prognostischen Faktoren gehören viszerale Metastasierung und ein schlechter Allgemeinzustand.

neue Substanzen:
Gemcitabin
Paclitaxel

Zweitlinientherapie
bei Rezidiv



Chemoembolisation

13. Palliative Maßnahmen beim lokal-fortgeschrittenen, metastasierten Karzinom

Die palliative (Salvage-) Zystektomie oder palliative TUR-B (Koagulation) kann bei lokalen, tumorbedingten Problemen wie z.B. rezidivierenden, schweren Makrohämaturien, Nierenstauungen oder lokaler Schmerzsymptomatik indiziert sein.

Bei Patienten mit lokal inoperablen Blasenkarzinomen, ggf. mit rezidivierenden Blutungen und reduziertem Allgemeinzustand stellt die intraarterielle Chemoembolisation (CMCI = Cystostatica-Mikrosphären-Carcinom-Infusion) eine weitere Therapieoption gegenüber der palliativen Zystektomie dar [Bichler 1989]. Dabei werden angiographisch (A. femoralis, Seldingertechnik) die blasenversorgenden Arterien im Stromgebiet der A. vesicalis dargestellt und platinhaltige Chemotherapeutika (z.B. 50mg Cisplatin) eingespritzt. Zur Okklusion der Endstrombahn wird z.B. eine Stärkelösung (Spherex) eingesetzt, um eine zeitlich limitierte Ischämie und eine hohe lokale Konzentration des Zytostatikums an der Harnblase zu erreichen. In einer eigenen Auswertung von 17 Patienten wurde nach Gabe von 2–6 Zyklen eine 3 JÜ-Rate von 33% erreicht [Bichler 1989]. Nebenwirkungen und Risiken der CMCI bestehen in der Bildung von Gewebse Nekrosen (Glutealbereich, Penis) und Schrumpfblassen. Außerdem ist die mehrmalige Zyklusgabe durch zunehmende Gefäßverödungen limitiert.

Bei ossärer, symptomatischer Metastasierung ist eine palliative Bestrahlung angezeigt.

Bei zunehmendem Tumorprogress können lokale und systemische Probleme auftreten, die zu weiteren palliativen Maßnahmen zwingen:

- a) Bei Harnstauungsnieren mit postrenaler Niereninsuffizienz, als Ausdruck lokaler Tumordinfiltration oder lymphogener Metastasierung, ist eine Harnableitung (Nephrostomie, Ureterschienung, Ileum-Conduit) erforderlich.
- b) Im Falle schwerer, evtl. rezidivierender Blutungen kann eine palliative TUR-B mit Resektion/Koagulation, CMCI-Therapie oder palliative Zystektomie indiziert sein (s.o).
- c) Bei Tumordinfiltration ins Rektum mit Gefahr des Ileus sorgt eine Anus praeter für palliative Entlastung.

Unter Berücksichtigung der Prognose, dem Allgemeinzustand und der Lebensqualität der Patienten verlangt die Wahl geeigneter palliativer Maßnahmen immer eine individuelle Entscheidung.

Die Strahlenbehandlung kann sowohl zur Palliation des ausgedehnten Blasenkarzinoms als auch bei symptomatischen Lymphknotenmetastasen eingesetzt werden. Weiterhin besteht auch ein guter analgetischer sowie statikstabilisierender Effekt bei ossären Metastasen. Das Dosiskonzept ist immer abhängig vom palliativen Ziel, der Lokalisation und den umgebenden empfindlichen Strukturen.



E. Nachsorge

Ein bundesweit einheitliches, standardisiertes Schema zur Nachsorge von Patienten mit Harnblasenkarzinomen existiert nicht. Die Kontrollen konzentrieren sich auf Urin- (Mikroskopie/Zytologie) und Laborbestimmungen, Untersuchungen des harnableitenden Systems (Sonographie, Röntgen) und der regelmäßig durchzuführenden Zystoskopie (ggf. mit Biopsie). Die erweiterten Staginguntersuchungen schließen Röntgen-Thorax, CT und GKS ein.

Ein „starres Nachsorgeschema“ kann nicht immer den individuellen Fragestellungen gerecht werden. Das in der Urologischen Universitätsklinik Tübingen praktizierte Nachsorgeschema beim Blasenkarzinom (Abb.4) unterscheidet zwischen oberflächlichen (Gruppe 1), invasiv wachsenden (Gruppe 2) und lymphogen/hämatogen metastasierten Blasenkarzinomen (Gruppe 3).

Die Untersuchungsintervalle sind so gewählt, dass sie den Ansprüchen der unterschiedlichen Nachsorgekriterien möglichst weitgehend gerecht werden. Unter Nachsorgekriterien sind engmaschige Kontrollen des Therapieverlaufs zu verstehen, die der frühzeitigen Erkennung eines Tumorrezidivs/-progresses bzw. neu auftretender Metastasierungen dienen. So kann die Therapiestrategie einem veränderten Krankheitsbild möglichst rasch angepasst bzw. neue Therapieoptionen ausgelotet werden. Darüber hinaus muss ein Nachsorgeschema wissenschaftlichen Ansprüchen gerecht werden, wenn es um die Evaluation von Therapieverlauf und Effizienz von Therapiestrategien geht. Andererseits muss dem nicht unerheblichen Kostenfaktor eines Nachsorgeprogramms Rechnung getragen werden mit dem Ziel „so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig“. Das Nachsorgeschema soll in diesem Sinne als Orientierungshilfe im klinischen Alltag verstanden werden.



Abb. 4 Vorschlag zur Nachsorge von Patienten mit Blasenkarzinom
(Schema der Urologischen Universitätsklinik Tübingen)

Zeitraum	1. – 2. Jahr		3. – 5. Jahr		6. – 10. Jahr	
1.) pTa-1, G1-2 Untersuchungen/Jahr	4x	2x	2x	1x	2x	1x
Klinische Untersuchung	x		x		x	
Urinstatus/ Urinzytologie	x		x		x	
Labor (BB, BSG, Krea, AP)		x		x		x
Röntgen Thorax		x		x		x
Sonographie	x		x			x
Ausscheidungsurographie		x		x		x
Zystoskopie	x		x			x
2.) alle G3*, Cis*, pT2-4, N0, M0						
Klinische Untersuchung	x		x		x	
Urinstatus/ Urinzytologie	x		x		x	
Labor (BB,BSG,Krea,AP)	x		x			x
RöThorax		x		x		x
Sonographie	x		x			x
Ausscheidungsurographie		x		x		x
Zystoskopie	x		x			x
Computertomographie (Abdomen)		x		x		x
Skelettszintigraphraphie (GKS)		x		x		x
3.) N1-3, M0 oder N0, M1	Nachsorge wie unter 2.). Die Intervalle für CT + GKS werden individuell nach Therapieresponse und Therapieoptionen gewählt					
* alle G3 und Cis werden im 1. Jahr gemäß Mitomycin-bzw BCG-Therapieprotokoll kontrolliert, anschließl. Nachsorge im 2.—5. Jahr gemäß diesem Schema. Die Zystoskopien werden mit Blasenmapping durchgeführt						



F. Psychosoziale Betreuung

1. Einleitung

Für viele Patienten bedeuten Erkrankungen im urogenitalen Bereich und mögliche Therapiefolgen wie Inkontinenz oder Libidoverlust einen Bruch im eigenen Selbstverständnis als Mann oder Frau. Sie fürchten, in Zukunft auf Partnerschaft und Sexualität verzichten zu müssen. Zu den Sorgen über den Krankheitsverlauf kommen daher häufig Probleme in der Partnerschaft. Vor allem, wenn in der Partnerschaft nicht über Sexualität gesprochen wird, sind Missverständnisse vorprogrammiert. Hier kann das Gespräch mit dem behandelnden Arzt, dem psychosozialen Dienst des Tumorzentrums oder mit einem Psychotherapeuten helfen.

Die beste Voraussetzung für Klarheit und Entlastung in Partnerschaft und Familie ist der offene Umgang mit der Krankheit und ihren Behandlungsfolgen. Der Weg zu dieser Form der Krankheitsbewältigung kann mit Hilfe psychosozialer Unterstützung geebnet werden. Für die Region des ITZ Tübingen kann die Geschäftsstelle des Tumorzentrums bei der Suche nach wohnortnaher qualifizierter psychologischer oder psychotherapeutischer Betreuung Hilfestellung leisten.

Jeder Tumorpatient hat Anspruch auf eine Anschlussheilbehandlung (AHB). Eine kompetente Beratung über Rehabilitationsmaßnahmen und -einrichtungen ist daher obligatorisch. Inkontinenz- und Stomaberatung gehören zur Grundversorgung der Patienten, ebenso Beckenbodengymnastik und Beratung bei Impotenz. Auch Informationen über berufliche Wiedereingliederung, finanzielle Unterstützungsmöglichkeiten, Haushaltshilfen und ambulante Pflegeeinrichtungen sind grundsätzlich anzubieten.

Eine adäquate professionelle psychoonkologische Betreuung von Patienten mit krankheitsbedingten psychischen Leiden ist wünschenswert, jedoch derzeit weder im stationären noch im ambulanten Sektor flächendeckend gewährleistet.

2. Angebote des Interdisziplinären Tumorzentrums für die psychosoziale Unterstützung von Tumorpatienten am Universitätsklinikum Tübingen

Die vier Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Psychosozialen Dienstes des ITZ bieten für Patienten und Angehörige während und nach dem Klinikaufenthalt Beratung und Begleitung bei der Krankheitsbewältigung. Bei Bedarf werden musisch-kreative Verfahren angewandt oder die Patienten in Entspannungs- und Kräftigungsmethoden angeleitet. Daneben besteht eine offene Gesprächsgruppe für Patienten mit Themenstellungen u.a. auch zu Partnerschaft und Sexualität. Das Angebot des Psychosozialen Dienstes ist kostenlos. Die Gespräche unterliegen selbstverständlich der Schweigepflicht. Unter (07071) 29-87053 und 29-87054 (Anrufbeantworter) können Patienten telefonisch Termine vereinbaren.

Sexualität

Rehabilitation

Psychosozialer
Dienst des ITZ



AK „Psycho-
therapeutische und
psychosoziale
Krebsnachsorge“

Unter dem Dach des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen wurde 1995 dieser Arbeitskreis von Psychologen, Psychotherapeuten und Ärzten gegründet, um die ambulante psychoonkologische Betreuung von Tumorpatienten zu verbessern. Die Hausärzte der Region sollen dabei unterstützt werden, für eine psychotherapeutische Betreuung ihrer Tumorpatienten wohnortnah einen qualifizierten Ansprechpartner zu finden. Hausärzte können diesbezügliche Anfragen telefonisch unter 07071/29-85235 an die Geschäftsstelle des Tumorzentrums richten.

Der Arbeitskreis trifft sich vierteljährlich zum Erfahrungsaustausch und veranstaltet jedes Jahr zwei Fortbildungen (Seminarreihe des ITZ Tübingen zu psychosozialen Themen in der Onkologie).

„Tübinger Projekt:
Häusliche
Betreuung
Schwerkranker“

Für die Lebenszufriedenheit vieler Schwerst- und Sterbendkranker ist es wichtig, dass sie in ihrer gewohnten Umgebung versorgt werden können. Das „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“, das vom ITZ Tübingen mitgetragen ist, hilft dabei. Es bereitet die Entlassung und die Betreuung zu Hause organisatorisch vor und gewährleistet eine kompetente, pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung. Das Angebot ist aus Kapazitätsgründen auf den Landkreis Tübingen beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an die Pflegedienstleitung des Dienstes richten, Telefon: (07071) 206-111.

Selbsthilfegruppen

3. Weitere Angebote für die psychosoziale Unterstützung von Tumorpatienten in der Region

Verschiedene Initiativen, Selbsthilfegruppen, „Sport nach Krebs“ und Beratungsstellen bieten Orientierungshilfen und Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung an. Selbsthilfegruppen sind ein wichtiger Bestandteil des Nachsorgeprogrammes. Sie verfügen über praktisches Wissen im Umgang mit Hilfeleistungen, das sie weiter geben können. Auf der emotionalen und seelischen Ebene ergänzt die Selbsthilfe die Arbeit des professionellen Versorgungssystems. Eine ‚soziale Identität‘ oder ‚Lernen am lebenden Modell‘ sind das, was die Selbsthilfe zu bieten hat. Das Gespräch und der Austausch über Krebskrankheiten und die Dinge, die sich darum ranken, aber auch eine lebendige Geselligkeit in den Gruppen sind für die Betroffenen in ihrer Krankheitsbewältigung sehr wertvoll.

Deutsche ILCO e.V.

Hilfe zur Selbsthilfe wird für an Harnwegen Operierte, die mit einem Stoma (Ileum, Kolon-Konduit oder Mainz-Pouch) leben, in der Regel in den lokalen Gruppen der Selbsthilfeorganisation Deutsche ILCO e.V. angeboten. Lokale Adressen und Ansprechpartner sind:



Gruppe Tübingen

Herr Walter Klett

Gächtstr. 30

72138 Kirchentellinsfurt

Tel.: 0 71 21 / 60 14 49

Gruppentreffen: jeden 4. Freitag im Monat, 16 Uhr, Gaststätte „Wienerwald“,
Tübingen-Lustnau

Tübingen

Gruppe Reutlingen

Herr Max Brenner

Hirschgässle 2

72555 Metzingen-Glems

Tel.: 0 71 23 / 6 09 24

Gruppentreffen: am 1. Montag jeden ungeraden Monats, 19 Uhr, Gaststätte „Süd-
bahnhof“, Reutlingen

Reutlingen

Informationen über die örtliche Gruppe in Ihrer Nähe erhalten Sie beim
ILCO Landesverband Baden-Württemberg

Herr Kurt Weisser

Böblinger Str. 96

70199 Stuttgart

Tel.: 07 11 / 6 40 57 02

ILCO-Landes-
verband
Baden-
Württemberg

Eine spezielle Selbsthilfegruppe für Männer nach urologischen Krebserkrankungen
existiert im Landkreis Villingen-Schwenningen

Herr Hubert Nagel

Rottweiler Str.9

78658 Zimmern

Tel.: 07 41 / 3 21 31

Gruppentreffen: in der Regel an jedem 4. Montag im Monat, ab 19.30 Uhr in den
Räumen der Evang. Kirchengemeinde in 78054 Villingen-Schwenningen

Selbsthilfegruppe
für Männer

Weitere örtliche Angebote können bei der Geschäftsstelle des Tumorzentrums, re-
gionale und überregionale Ansprechpartner über den telefonischen Krebsinformati-
onsdienst (KID) in Heidelberg, Telefon: (06221) 41 01 21, den Krebsverband Ba-
den-Württemberg e.V., Telefon: (0711) 848–2691 und die Krebsgesellschaften und
-verbände der Länder in Erfahrung gebracht werden.

Ausführliche Adressen- und Linklisten finden sich auch auf den Internetseiten des
Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen unter
<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itzpat.html>.

Internet



G. Anhang

1. DNA-Zytometrie

Zusätzlich zur Zytologie erlangt die DNA-Zytometrie einen diagnostischen wie auch prognostischen Stellenwert [Bichler et al. 1997]. Sie stellt eine von der Stadieneinteilung und Tumordifferenzierung unabhängige Methode in der pathomorphologischen Diagnostik dar. Durch die Quantifizierung von im Rahmen der Tumorgenese auftretenden chromosomalen Veränderungen (DNA-Ploidie) ist es möglich, die tumoriologischen Entwicklung individueller Karzinome zu beurteilen. Wie in eigenen Untersuchungen gezeigt, können jedoch die verschiedenen Möglichkeiten der DNA-Interpretation (Einzel-, bzw. Stammlinieninterpretationen) Probleme bei der Integration der Ergebnisse in die Klinikroutine bereiten [Krause et al. 1997].

Untersuchungen verschiedener Autoren belegen übereinstimmend eine positive Korrelation der DNA-Ploidie mit dem histologischen Grad sowie mit dem Stadium eines Tumors: hochdifferenzierte Tumore zeichnen sich ebenso wie oberflächliche Blasenkarzinome durch diploide DNA-Muster aus. Hingegen sind aneuploide DNA-Verteilungen für entdifferenzierte sowie für invasive Tumoren und für das Carcinoma in situ charakteristisch [Al-Abadi et al. 1994; Koss et al. 1989; Foss et al. 1977]. Wie erste Studien zeigten, besteht eine gute Korrelation zwischen der DNA-Ploidie und der Lebenserwartung von Blasenkarzinompatienten [Tavares et al. 1966]. Tumormprogress (Metastasen) und -rezidive sind an aneuploide Zell-Linien gebunden [Al-Abadi et al. 1994]. Eigene Untersuchungen an 12 Verlaufskasuistiken bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom (pTa-1, G1-3) konnten zeigen, dass die DNA-Ploidie für die Klinik prognostischen Charakter besitzt. Ein Auftreten von Tumorrezidiven nach transurethraler Resektion war im Beobachtungszeitraum von 18 (7 bis 24) Monaten stets mit einer tetraploiden Stammlinie bzw. einem tetraploiden, proliferierenden Zellklon in der DNA-Messung verbunden [Feil et al. 1998]. Für das oberflächliche Harnblasenkarzinom zeigten sich neuerdings Ansätze für eine Risikoeinteilung, die es erlauben könnten, bei einem entsprechenden DNA-Befund auf eine nebenwirkungsreiche adjuvante Chemotherapie verzichten zu können [Scheidt 1994; Taubert et al. 1993]. Es muss jedoch betont werden, dass für eine abschließende Bewertung zum Stellenwert der DNA-Zytometrie beim Harnblasenkarzinom umfassende klinische Studien fehlen.



2. Tumormarker

Aufgrund unbefriedigender Ergebnisse ist zur Zeit neben der Zytologie und DNA-Zytometrie (s.o.) kein anderer Tumormarker in der Diagnostik beim Blasenkarzinom anerkannt. Die zur Zeit in Studien geprüften gängigsten Marker ohne Wertung der Reihenfolge sind:

Mikroskopie:

- ImmunoCyt wird in Kombination mit der Zytologie als Fluoreszenztest zum Nachweis tumorspezifischer Antigene auf exfoliierten Tumorzellen durchgeführt.

Enzymimmunassay (ELISA):

- Der NMP22 Test (Nuklear Matrix Protein) weist Fragmente des Zytoskeletts, die sog. Matrixproteine, im Urin mittels Enzymimmunassay nach.
- Der BTA Test (Blasen Tumor Antigen) ist ein quantitativer Enzymimmunassay auf der Grundlage monoklonaler Antikörper, die sich spezifisch an humane Komplementfaktor H-Proteine (hCFHrp) im Urin anlagern.
- CYFRA 21-1: Lösliche Zytokeratinfragmente werden mit geeigneten Immunsays quantifiziert um damit Informationen über Umbauprozesse in Geweben zu erhalten.

Immunhistochemie:

- p53 (Tumorsuppressorgen) ist ein Zellregulator, der das Zellwachstum in normalen Zellen steuert, und dessen Inaktivierung oder Mutation ein wichtiger Schritt in der Entwicklung von Malignität sein kann.
- Die Ki67 (Proliferationsmarker) Expression ist eng verbunden mit dem aktiven Zellzyklus und zeigt das vorhandene Potential zur Zellteilung.
- nm23-H1 (Nicht-Metastasierungs-Protein) ist ein potentieller Suppressor von Metastasen; niedrigere nm23 Level in stark metastasierenden Tumoren im Vergleich zu nicht metastasierenden Tumoren.

PCR (PolymeraseChainReaction):

- Die Telomerase ist ein Enzym zur Rekonstruktion der bei jeder Zellreplikation kürzer werdenden Chromosomenenden (= Telomere), wobei es zu einer Immortalisierung von Zellen kommt.

Genetische Untersuchungen:

- HER-2/neu CEP 17: in der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) können ausgewählte Chromosomen (Chromosom 1, Chromosom 9) bzw. einzelne Abschnitte (HER-2/neu CEP 17) unter Fluoreszenzlicht sichtbar gemacht werden.

ImmunoCyt

NMP22 Test

BTA Test

CYFRA 21-1

p53

Ki67

nm23-H1

Telomerase

FISH



3. Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms (TNM-Klassifikation nach UICC 1997)

T-Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nichtinvasiver papillärer Tumor
Tis	Carcinoma in situ: "flacher Tumor"
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Gewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikale Masse)
T4	Tumor infiltriert eines der folgenden Organe: Prostata, Uterus, Vagina, Beckenwand, Bauchwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Beckenwand oder Bauchwand

N-Regionäre Lymphknoten (LK)

NX	Regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre LK
N1	Metastase in solitären LK ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
N2	Metastase in solitären LK > 2 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung oder multiple LK, keiner mehr als 5 cm
N3	Metastasen in LK > 5 cm in größter Ausdehnung

M-Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Histologischer Differenzierungsgrad

G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert



4. Prospektive multizentrische krankheitsorientierte Phase I/II-Studie zur Kombinationstherapie beim lokal fortgeschrittenen bzw. inoperablen Urothel-/Harnblasenkarzinom mit Hyperthermie, Chemotherapie mit Taxol® und Bestrahlung

Studienleitung:

Radioonkologie: Dr. T. Hehr, PD Dr. W. Hoffmann, Prof. Dr. M. Bamberg

Urologie: Prof. Dr. D. Wilbert, Prof. Dr. K.-H. Bichler

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothel-/Harnblasenkarzinom Stadium III und IV, sowie inoperablem Urothel-/Harnblasenkarzinom-Rezidiv
Karnofsky-Index soll größer 70% sein, Ein- und Ausschlusskriterien müssen erfüllt sein.

Behandlungsplan (insgesamt 16 Wochen): Woche 1–6

1.	2.	3.	4.	5.	6.
Strahlentherapie 5 x 1,8Gy/Wo bis 45Gy GD + 5 x 2Gy Boost bis 55Gy ZVD in 6 Wochen					
H	H	H	H	H	H
P	P	P	P	P	P
wöchentlich Hyperthermie + Paclitaxel-Dosiseskalation					

anschließend Woche 7–16

7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
			P	P	P	P	P	P	
3 Wochen CHX-Pause			wöchentlich Taxol® (Paclitaxel 80mg/m ²)						

Die Patienten erhalten eine konventionelle Strahlentherapie über 6 Wochen, 45 Gy ZVD, 5 mal 1,8 Gy pro Woche auf die Tumorregion und den Lymphabfluss im kleinen Becken, anschließend 5 x 2 Gy Boost auf die Tumorregion nach CT-Plan bis 55 Gy ZVD.

Hyperthermie: 1 mal wöchentlich in der 1. bis 6. Strahlentherapiewoche, jeweils direkt vor der Bestrahlung über ca 1h, indirekte Temperaturmessung (im Tumor werden Temp. > 41°C über mind. 1h angestrebt), Temperatursonden auf der Haut, im Rektum, der Vagina und der Blase (Normalgewebs-Temp ≤ 42°C)

Studienschema

Strahlentherapie

Hyperthermie



Chemotherapie

In der 1. bis 6. Woche: Dosisescalation von Taxol, (Dosislevel 20, 40, 60, 80 mg/m²), wenn nach jeweils 3 Patienten auf einem Dosislevel keine Grad III/IV°-Akuttoxizität nach RTOG-Score aufgetreten ist. Paclitaxel wird als 1-Stunden-Infusion Freitags 6 Stunden nach RT infundiert. Nach drei Wochen Therapiepause wird in der 10. bis 15. Woche die Chemotherapie mit Paclitaxel (wöchentlich 80 mg/m²) wiederholt.

5. Tabellen

Tab. 1 Dosierung der Zytostatika in den Kombinationen MVAC, CMV und CM [nach DGU 1998]

Schema	Zyklus- l ä n g e	Cisplatin mg/m ² (KO)	Methotrexat mg/m ² (KO)	Vinblastin mg/m ² (KO)	Adriamycin / Epirubicin mg/m ² (KO)
MVAC	28 Tage	70 (Tag 2)	30 (Tag 1,15,22)	3 (Tag 1,15,22)	30 (Tag 2)
CMV	21 Tage	100 (Tag 2)	30 (Tag 1,8)	4 (Tag 1,8)	
MV	21 Tage	70 (Tag 1)	30 (Tag 1,8)		

Tab. 2 Zusammenfassung der Studienergebnisse verschiedener Chemotherapeutika beim metastasierten Blasenkarzinom [Vogelzang 1999]

Mono- / Kombinations- therapie	Dosis / Therapieschema	Anzahl Studien / Pat.	Anspr.-Rate (gesamt)
Gemcitabine	1 g/m ² i.v, Tag 1,8,15,28	3 / 107	25%
Paclitaxel	125-250mg/m ² 1x/3 Wo oder 100 mg/m ² 1x/Wo	3 / o.A	35%
Carboplatin	200–400mg/m ² , 1x/4Wo	13 / o.A	20%
Gemcitabine + Cisplatin	Gemcitabine: 100mg/m ² , Cisplatin: 35–100mg/m ² , untersch. Applikation	3 / 120	50%
Paclitaxel + Carboplatin	s.o.	7 / 167	47%



H. Literatur

- Al-Abadi H, Nagel R (1994): Deoxyribonucleic acid content and survival rates of patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*; 151: 37–42
- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (1999): Krebs in Deutschland. 2. aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken
- Attah EB, Nkposong EO (1976): Schistosomiasis and carcinoma of the bladder: a critical appraisal of causal relationship. *Trop Geogr Med*; 28: 268–272
- Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH (1996): Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *Eur Radiol*; 6: 485–498
- Barnes RW, Bergmann RT, Hadley HL, Love D (1967): Control of bladder tumor by endoscopic surgery. *J Urol*; 97: 864
- Bichler KH: Tumordiagnostik aus dem Harn (1976): Zytologie und Serologie. *Therapiewoche*; 6: 2–4
- Bichler KH, Harzmann R, Flüchter SH, Erdmann WD (1982): Fortschritte der transurethralen Elektroresektion beim Harnblasenkarzinom. *Urologe A*; 21: 3
- Bichler KH, Flüchter SH, Strohmaier W L (1988): Therapie des Harnblasenkarzinoms. Springer, Berlin
- Bichler KH, Flüchter SH, Steimann J, Strohmaier WL (1989): Combination of Hyperthermia and Cytostatics in the Treatment of Bladder Cancer. *Urol Int*; 44,10–14
- Bichler KH, Harzmann R (1994): Das Harnblasenkarzinom - Epidemiologie, Pathogenese, Früherkennung. Springer, Berlin
- Bichler KH, Feil G, Krause FSt, Nelde HJ, Mittermüller B, Mattauch W (1997): Die Bedeutung der statischen DNA-Zytometrie in der Diagnostik und Therapie von Prostata- und Harnblasenkarzinom. In: Bundesärztekammer (Hrsg): Fortschritt und Fortbildung in der Medizin. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- Bichler KH, Wilbert D, Wechsel HW, Strohmaier WL (1998): Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Einhorn-Presse Verlag, Reinbeck
- Blandy JP, England HR, Evans SJW (1980): T3 bladder cancer B the case for salvage cystectomy. *Br J Urol*; 52: 506–510
- Bokemeyer C, Hartmann JT, Kuczyk MA, Truss MC, Kollmannsberger C, Beyer J, Jonas U, Kanz L. (1998): Recent strategies for the use of paclitaxel in the treatment of urological malignancies. *World J Urol* 16: 155–162
- Böhle A, Block T, Jakse G, Otto T, Hofstädter F: Harnblasenkarzinom. In: Weißbach L, Miller K (Hrsg.): Qualitätssicherung in der Onkologie – Diagnostische und therapeutische Standards in der urologischen Onkologie. Zuckschwerdt, 30–64
- Cookson MS, Herr HW, Zhang Z, Soloway S, Sogani PC, Fair WR (1997): The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol*; 158: 62–67
- Coppin CMI, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, Pater J, Sullivan LD (1990): Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative definitive radiation. *J Clin Oncol*; 14: 1901-07
- Deutsche Gesellschaft für Urologie: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. *Urologe A* 1998; 37:440–457
- DeVoogt H J, Rathert R, Beyer-Boon ME (1977): Efficacy of urinary cytology in the detection of tumors of the urinary tract. In: Urinary Cytology, Chapt. 7. Springer, Berlin
- Dunst J, Sauer R (1996): Harnblase. In: Scherer E, Sack H (Hrsg): Strahlentherapie B Radiologische Onkologie, 4 Aufl.. Springer, Berlin



- Feil G, Krause FSt, Nelde HJ, Bichler K-H (1998): Prognostische Wertigkeit der DNA-Zytophotometrie beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. In: Bichler, K-H, Wilbert D, Wechsel HW, Strohmaier, WL (Hrsg): Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Einhorn-Press Verlag, Reinbeck
- Flüchter SH, Hlobil H, Harzmann R, Rothe KF, Bichler KH (1980): Serum- und Gewebe-Mitomycin-C-Spiegel nach intravesikaler Instillation. *Urol Int* 38:321
- Foss SD, Kaalhus O, Scott-Knudsen, O (1977): The clinical and histopathological significance of Feulgen DNA-values in transitional cell carcinoma of the human urinary bladder. *Europ J Cancer*; 13: 1155–1162
- Fossa SD, Waehre H, Aass N, Jacobsen AB, Losen DR, Ous S (1993): Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. A retrospective analysis of 317 patients. *Cancer*; 72: 3036–3043
- Gospodarowicz MK, Haekons NV, Rawlings GA (1989): Radical radiotherapy for muscle invasive transitional carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol*; 142: 1448–53
- Halachmi S, Linn JF, Amiel G E, Moskovitz B, Nativ O (1998): Urine cytology, tumor markers and bladder cancer. *Br J Urol*; 82: 647–654
- Hartmann A, Moser K, Kriegmair M, Hofstetter A, Hofstaedter F, Knuechel R (1999): Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma. *Am J Pathol*; 154: 721–727
- Helpap B (1989): Pathologie der ableitenden Harnwege und der Prostata. Springer, Berlin
- Henry K, Miller J, Mori M (1988): Comparison of transurethral resection to radical therapies for stage B bladder tumors. *J Urol*; 140: 964
- Herr HW (1988): Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: Prospective experience. *J Urol*; 138:1162–1163
- Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) (1999): Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Harnblasenkarzinom
- International collaboration of trialists Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 354: 533–540, 1999
- Jichlinski P, Forrer M, Mizeret J (1997): Clinical evaluation of a method for detecting superficial surgical transitional cell carcinoma of the bladder by light induced fluorescence of protoporphyrin IX following the topical application of 5-aminolevulinic acid: preliminary results. *Laser Surg Med*; 20: 402
- Jocham D, Göttinger H, Schmiedt E (1982): Stellenwert der Urinzytologie in der urologischen Diagnostik. Ein 10-Jahresbericht. *Urologe A*; 21: 79–83
- Klän R, Loy V, Hulan H (1991): Residualtumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*; 146: 316–318
- Köhrmann KU, Woeste M, Kappes J (1994): Der Wert der transurethralen Nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. *Akt. Urol*; 25: 208
- Koss SD, Westro RP, Simmons DA, Deitch D, Herz F, Freed SZ (1989): Predictive value of DNA measurements in bladder washings. Comparison of flow cytometry, image cytophotometry and cytology in patients with a past history of urothelial tumors. *Cancer*; 64: 916–924
- Krause F ST, Feil G, Nelde HJ, Bichler KH (1997): Untersuchungen zur Spezifität und Sensitivität der DNA-Zytophotometrie beim Harnblasenkarzinom. *Urologe A* 30 (suppl .1):28
- Kriegmair M, Stepp H, Steinbach P (1995): Fluorescence cystoscopy following intravesical instillation at 5-aminolevulinic acid: a new procedure with high sensitivity for detection of hardly visible urothelial neoplasias. *Urol int*; 55: 190



- Kühn R, Schott RM, Birkenhake S, Sauer R (1998): Radiochemotherapie als blasenerhaltendes Therapieverfahren. In: Bichler KH, Wilbert D, Wechsel HW, Strohmaier WL: Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms, Einhorn-Press Verlag; 190–197
- Kunze E (1984): Die multifaktorielle Mehrstufenkarzinogenese am Harnblasenurothel. In: Bichler K-H, Harzmann R (Hrsg): Das Harnblasenkarzinom. Epidemiologie, Pathogenese, Früherkennung. Springer, Berlin
- Kunze E (1998): Formale Pathogenese des Harnblasenkarzinoms. In: Bichler, K-H, Wilbert D, Wechsel H W, Strohmaier, WL (Hrsg): Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Einhorn-Press Verlag, Reinbeck
- Loehrer PJ, Elson P, Kuebler JP, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Trump D, Einhorn LH (1990): Advanced bladder cancer: a prospective intergroup trial comparing single agent cisplatin (CDDP) versus M-VAC combination therapy. *Prog Am Soc Clin Oncol*; 9: 132
- Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, Boyd SD, Huffman J, Skinner DG (1990): The role of cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer. *J Urol*; 144: 641
- Martinez-Pineiro JA, Arocena F, Escudero A (1990): Neoadjuvant cisplatinum for locally advanced TCC of the urinary bladder: a prospectiv study of the Cueto Group. *Eur Urol* 1990; 18 (suppl.1):149
- Miller RS, Torti FM (1992): Chemotherapy of advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Chemother Pharmacol*; 30(suppl): 99–110
- Miller K (1994): Ergebnisse der radikalen Zystektomie beim Harnblasenkarzinom. In: Otto U, Bach F (Hrsg): Aktuelle Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Zuckschwerdt Verlag, München, 94
- Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J (1990): Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1,034 patients. *J Urol*; 144: 99–101
- Nelde HJ, Krause FSt, Feil G, Wechsel HW, Bichler K-H (1998): Urin-Zytologie beim Harnblasenkarzinom. In: Bichler K-H, Wilbert D, Wechsel HW, Strohmaier WL (Hrsg): Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Einhorn-Press Verlag, Reinbeck
- Otto T, Goepel M, Kreges S, Rübben H (1993): Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Biologie des Harnblasenkarzinoms. *Akt Urol*; 24: 192–197
- Otto T, Rübben H (1999): Lymphknotenmetastasen beim Harnblasenkarzinom: Ist die radikale Zystektomie indiziert?. *Urologe A*; 38: 323–325
- Ozen H (1998): Bladder cancer. *Curr Opin Oncol*; 10: 273–278
- Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM (1985): Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*; 313(5): 292–295
- Rathert P, Roth St (1991): Urinzytologie. Praxis und Atlas. 2. völlig neubearbeitete und erweiterte Auflage, Springer, Berlin
- Roberts JT, Fossa SD, Richards B (1991): Results of medical research council phase II study of low dose cisplatin and methotrexat in the primary treatment of locally advanced (T3-4) transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*; 68: 162–68
- Roth BJ (1996): Chemotherapy for advanced bladder cancer. *Semin Oncol*; 23: 633–44
- Rübben H: Uroonkologie, Springer Verlag 1997
- Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, Fischer H, Bornhof C, Schrott KM (1990): Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 687–691
- Scheida U (1994): DNA-zytometrische Untersuchungen an oberflächlichen Harnblasenkarzinomen (retrospektive Studie an paraffineingebettetem Material). Dissertationsarbeit, Medizinische Fakultät der Universität Leipzig



- Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, Kern W, Sakamoto J, Krailo M, Groshen S (1991): The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol*; 145(3): 459–64
- Smith JA, Labasky RF, Cockett ATK, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG (1999): Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). *J Urol*; 162: 1697–1701
- Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Dumont R (1992): Feasibility of transurethral resection for muscle-infiltrating carcinoma of the bladder: prospective study. *J Urol*; 147: 1513–1515
- Stein JP, Skinner EC (1998): Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in a large group of patients. *J Urol*; 159: 823
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED, Bander N (1989): Methotrexate, vinblastin, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and pattern of response and relapse. *Cancer*; 64 (12): 2448–58
- Stöckle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H (1986): Radikale Zystektomie - oft zu spät?. *Akt. Urol*; 17: 234–239
- Stöckle M, Weltek S, Meyenburg W, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, Thueroff JW, Huber C, Hohenfellner R (1996): Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *J Urol*; 158(6): 868–75
- Studer UE, Hering F, Müller J, Schatzmann E (1991): Adjuvante Cisplatin-Therapie nach Zystektomie bei Patienten mit Blasenkarzinom. *Urologe A* 30, (suppl): A72
- Taubert G, Rassler J, Nenning H, Rose S (1993): Die Bedeutung zytometrischer Parameter bei der Therapieplanung von Urothelkarzinomen. *Verh Dtsch Ges Pathol*; 77: 216–221
- Tavares AS, Costa J, de Carvalho A, Reis M (1966): Tumor ploidy and prognosis in carcinomas of the bladder and prostate. *Br J Cancer*; 20: 438–441
- Vogelzang NJ, Stadler WM (1999): Gemcitabine and other new chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic bladder cancer. *Urology*; 53: 243–250
- Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Conte PF, Dogliotti L, Oliver T, Moore M: Gemcitabine and Cisplatin (GC) versus Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin, and Cisplatin (MVAC) chemotherapy in advanced or metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium: A large randomized multicenter, multinational phase III-study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:# 1293, 329a, 2000
- Zumbrägel A, Bichler KH (1998): Die photodynamische Diagnostik (PDD) zur Erkennung von Blasen-tumoren. In: Bichler KH, Wilbert D, Wechsel HW, Strohmaier WL (Hrsg.): Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms, Einhorn-Press Verlag, Reinbek



I. Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Harnblasenkarzinom“

Prof. Dr. med. K.-H. Bichler, Abteilung Urologie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen, Sprecher der Arbeitsgruppe

Dr. med. G. Becker, vormals Abteilung für Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, jetzt Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinik am Eichert, Göppingen

PD Dr. med. C. Bokemeyer, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

H. Braunwald, Geschäftsführer des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen

Dr. med. G. Buck, Urologische Praxis, Albstadt

Prof. Dr. med. A. Bosse, Institut für Pathologie, Katharinenhospital Stuttgart

Dr. med. F. Dammann, Abteilung Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Prof. Dr. med. G. Egghart, Urologische Abteilung, Kliniken LK Sigmaringen GmbH, Sigmaringen

G. Feil, Dipl. Biol., Abteilung Urologie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. M. Haug, Urologische Klinik, Diakonissenkrankenhaus Stuttgart

W. Klett, ILCO, Gruppe Tübingen

Dr. med. J. Köhler, Abteilung Urologie, Kreiskrankenhaus Reutlingen

Prof. Dr. med. G. Köveker, Städt. Krankenhaus Sindelfingen, Abt. Allgemeinchirurgie

Dr. med. F. S. Krause, Abteilung Urologie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. S. Lahme, Abteilung Urologie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

PD Dr. med. H.-G. Mergenthaler, Klinik für Onkologie, Katharinenhospital Stuttgart

Dr. med. M. Mugler, Institut für Pathologie, Katharinenhospital Stuttgart

H. Nagel, Selbsthilfegruppe für Männer nach urologischen Krebserkrankungen, Zimmern o.H.

H.J. Nelde, Abteilung Urologie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. A.C. Pfannenberger, Abteilung Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. H. Preßler, Institut für Pathologie der Universität Tübingen

Dr. med. J. Schleicher, Klinik für Onkologie, Katharinenhospital Stuttgart

Dr. med. M. Sökler, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Prof. Dr. med. W.L. Strohmaier, Urologische Klinik, Landkrankenhaus Coburg

Dr. med. C. Wiemers, Urologische Klinik, Katharinenhospital Stuttgart

Dr. med. A. Zumbrägel, Abteilung Urologie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

