

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. R. Fietkau

**Die organerhaltende Therapie des Harnblasenkarzinoms durch
transurethrale Resektion und kombinierte Radiochemotherapie mit
5-Fluorouracil und Cisplatin**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Panagiotis Balaouras
aus
Nürnberg



**Gedruckt mit Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler
Referent: Priv.-Doz. Dr. O. Ott
Korreferent: Prof. Dr. R. Fietkau
Tag der mündlichen Prüfung: **30. November 2011**

FÜR
MEINE ELTERN

Inhaltsverzeichnis:

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Zusammenfassung | 2 |
| 1.1 Hintergrund und Ziele..... | 2 |
| 1.2 Methoden (Patienten, Material und Untersuchungsmethoden) | 2 |
| 1.3 Ergebnisse und Beobachtungen | 3 |
| 1.4 Praktische Schlussfolgerung | 3 |
| 1.5 Summary..... | 4 |
| 2. Einleitung..... | 5 |
| 3. Patienten und Methodik | 10 |
| 3.1 Patienten- und Tumorcharakteristik | 10 |
| 3.2 Therapieschema | 12 |
| 3.3 Nachsorge und Spättoxizität | 13 |
| 3.4 Statistik | 14 |
| 4. Resultate | 15 |
| 4.1 Therapieansprechen – frühe Salvage-Zystektomie bei Therapieversagen | 15 |
| 4.2 Lokale Kontrolle – Salvage-Zystektomie bei Tumorrezidiven..... | 17 |
| 4.3 Fernmetastasen | 20 |
| 4.4 Gesamt- /Krankheitsspezifisches Überleben für Patienten mit Blasenerhalt... | 20 |
| 4.5 Folgen der Radiochemotherapie – Akute / Chronische Toxizität | 24 |
| 4.6 Funktionserhalt und Lebensqualität nach blasenerhaltender Therapie | 26 |
| 5. Diskussion | 28 |
| 6. Schlussfolgerung und Ausblick | 36 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 37 |
| 8. Abkürzungsverzeichnis..... | 42 |
| 9. Anhang | 43 |
| 10. Danksagung | 44 |
| 11. Lebenslauf | 45 |

1. Zusammenfassung

1.1 Hintergrund und Ziele

Die Leitlinien der „European Association of Urology“ zur Therapie des Harnblasenkarzinoms empfehlen eine umgehende radikale Zystektomie im Falle eines invasiven Tumors bzw. eine transurethrale Resektion des Blasentumors (TURBT) mit adjuvanter intravesikaler Therapie für oberflächliche Hochrisiko-Tumoren. Ziel der Arbeit ist die retrospektive Analyse der Daten zur organerhaltenden, multimodalen Therapie des Harnblasenkarzinoms mit einer kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil nach initialer transurethraler Resektion (TURBT). Die Erfassung des Therapieansprechens, der lokalen Kontroll- und Überlebensraten sowie Erhebungen zur Patientenzufriedenheit hinsichtlich der Funktion der erhaltenen Blase sollen zeigen, dass die organerhaltende Therapie bei muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen eine weitere Behandlungsoption zur sofortigen radikalen Zystektomie bzw. eine Alternative zur Instillationstherapie bei oberflächlichen Hochrisiko-Tumoren darstellt. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, bei denen aus medizinischen Gründen eine radikale chirurgische oder intravesikale Therapie nicht durchführbar ist oder von den Patienten abgelehnt wird.

1.2 Methoden (Patienten, Material und Untersuchungsmethoden)

Zwischen 1993 und 2007 wurden 112 Patienten mit einem muskelinvasiven oder sog. Hochrisiko-T1-Karzinom der Harnblase (Risikofaktoren: G3-Tumor, assoziiertes Carcinoma in situ, multifokales Auftreten oder Tumordurchmesser > 5cm) nach TURBT mit einer simultanen Radiochemotherapie behandelt. Vier bis sechs Wochen nach TURBT begann die Radiotherapie. Die Chemotherapie beinhaltete Cisplatin (20mg/m²/d als 30 Minuten Infusion) und 5-Fluorouracil (600mg/m²/d als 120 Stunden Dauerinfusion) verabreicht am 1. bis 5. und 29. bis 33. Tag der Radiotherapie. Vier bis sechs Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie erfolgte eine Restaging-TURBT (Re-TURBT) zur Evaluation des Ansprechens auf die Therapie. Im Falle eines Residualtumors nach multimodaler Therapie oder im Falle eines Rezidivs

wurde im Rahmen des eingesetzten Behandlungskonzepts die Indikation zur Salvage-Zystektomie gestellt. Chronische Strahlenschäden an Blase und Darm wurden bei Nachuntersuchungen entsprechend der LENT SOMA Klassifikation (Late effects of normal tissue) erfasst [28]. Funktionalität und Lebensqualität wurden mittels Fragebögen evaluiert und entsprechend des IPSS (International Prostate Symptom Score) ausgewertet.

1.3 Ergebnisse und Beobachtungen

Bei 99 Patienten (88,4%) konnte eine komplette Remission erreicht werden, d.h. es wurde in der Restaging-TURBT kein Tumor entdeckt. 71 Patienten (72%) sind auf Dauer frei von lokalen Rezidiven bzw. Fernmetastasen geblieben. Ein oberflächliches Rezidiv ist bei 13 Patienten festgestellt worden, ein muskelinvasives Rezidiv bei 11 Patienten. Die Gesamt- bzw. krankheitsspezifische Überlebensrate betrug nach fünf Jahren jeweils 74% und 82%. Mehr als 82% der Patienten konnten ihre Blase erhalten. 79% der noch lebenden Patienten beschreiben ihre Blasenfunktion als „ausgezeichnet“ oder „zufriedenstellend“. Als akute Nebenwirkungen zeigten sich bei 23% bzw. 6% der Patienten eine Hämatoxizität Grad 3 bzw. 4, bei 21% der Patienten kam es zu einem Auftreten einer Diarrhöe 3. Grades. Insgesamt wurde die Radiochemotherapie gut toleriert und die aufgetretenen Akuttoxizitäten waren leicht und gut zu beherrschen. Lediglich bei einem einzelnen Patienten ist eine Salvage-Zystektomie aufgrund einer Schrumpfbilase notwendig geworden.

1.4 Praktische Schlussfolgerung

Eine simultane Radiochemotherapie nach TURBT mit einer Kombination von Cisplatin und 5-Fluorouracil ist mit akzeptablen Akuttoxizitäten wie auch Spätfolgen durchführbar. Die Gesamt- sowie die krankheitsspezifischen Überlebensraten sind ermutigend. Bei über 80% der Patienten war der organerhaltende Therapieansatz unter Erhalt der Funktionsfähigkeit erfolgreich. Die Lebensqualität und Funktion der erhaltenen Harnblase nach multimodaler Therapie ist bei ca. 80% der Fälle mehr als zufriedenstellend. Mit der Salvage-Zystektomie steht für den Fall eines muskelinvasiven Rezidivs oder bei Therapieversagen eine kurative Behandlungsoption zur Verfügung.

1.5 Summary

Purpose of this study is to give an update on the long-term outcome of an intensified protocol of combined radiochemotherapy (RCT) with 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin after initial transurethral resection (TURBT) with selective organ preservation in bladder cancer.

Therefore, 112 patients with muscle-invading or high-risk T1-bladder cancer (risk factors: G3, associated Tis, multifocality, diameter > 5cm) were enrolled in a protocol of TURBT followed by concurrent cisplatin (20 mg/m²/d as 30 min. infusion) and 5-FU (600 mg/m²/d as 120 h continuous infusion), administered on days 1-5 and 29-33 of radiotherapy (RT). Response to treatment was evaluated by restaging-TURBT 4 to 6 weeks after RCT. In case of invasive residual tumor or recurrence, salvage cystectomy was recommended. 99 patients (88.4%) had no detectable tumor at restaging-TURBT; 71 patients (72%) have been continuously free from local recurrence or distant metastasis. A superficial relapse occurred in 13 patients, a muscle-invasive recurrence in 11 patients. Overall and cause specific-survival rates for all patients were 74% and 82% at 5 years, respectively. Of all surviving patients, 82% maintained their own bladder, 79% of whom were delighted or pleased with their urinary condition. Hematologic Grade 3/4 toxicity occurred in 23/6%, grade 3 diarrhoea in 21% of the patients. One patient required salvage cystectomy due to a shrinking bladder.

Concurrent radiochemotherapy with 5FU/cisplatin has been associated with acceptable acute and long-term toxicity. Overall and cause-specific survival rates are encouraging. More than 80% of patients preserved their well-functioning bladder. Further optimization of the respective treatment components, including radiation techniques and fractionation schedules as well as incorporation of novel cytotoxic and biologic agents is up-coming and may further improve outcomes of the bladder preservation approach.

2. Einleitung

Während der letzten 20 bis 25 Jahre sind organerhaltende Therapieansätze zur Standardbehandlung für viele maligne Erkrankungen geworden, darunter z.B. des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms [11,20,30,38]. Vor diesem Hintergrund entwickelte sich die Hypothese ob die Kombination verschiedener, weniger radikaler Therapiemaßnahmen, wie die TURBT, Strahlentherapie oder Chemotherapie, eingebettet in ein interdisziplinäres Behandlungskonzept, eine Alternative zur radikalen Zystektomie bieten kann, welche die primäre Standardbehandlung und den sogenannten "Goldstandard" beim invasiven Karzinom der Harnblase darstellt. Weltweit verfolgen mehrere Arbeitsgruppen diesen kombinierten Therapieansatz mit der Zielsetzung eines Organerhaltes. Mehrfach wurde über die Durchführbarkeit und die ermutigenden Ergebnisse dieses Vorgehens berichtet [5,14,15,24,31]. Bei 60-80% der Patienten konnte in diesen Behandlungsserien die Harnblase erhalten werden. Im Gegensatz dazu ist die radikale Zystektomie ein großer operativer Eingriff, verbunden mit einer Mortalität von etwa 2% und einer hohen perioperativen Morbidität [23,32]. Beim Mann müssen hierbei in der Regel zusätzlich die Prostata und die Samenblasen reseziert werden. Unter bestimmten Voraussetzungen und nach entsprechender Diagnostik ist es auch möglich, den unteren Teil der Prostata und die Samenblasen zu belassen (sog. Jenaer Modell). Ziele dieses Vorgehens sind die Verbesserung der Kontinenz und Erhaltung der Potenz nach der Operation. Bei der Frau müssen die Gebärmutter, die Eierstöcke und ein kleiner Teil der Vagina aus Gründen der Radikalität ebenfalls mit entfernt werden [25]. Danach muss entschieden werden, ob die Anlage einer Ersatzblase aus Darmanteilen möglich ist. Bei dieser Form der Operation ist die Miktion auf physiologische Weise möglich und eine Beutelversorgung nicht erforderlich. Manchmal ist es notwendig, die Harnröhre ebenfalls zu resezieren. Dann ist eine sogenannte Neoblase nicht möglich. Die Rekonstruktion einer Neoblase aus Dünndarm hat dabei höchste Priorität. Für den Patienten bedeutet eine Zystektomie jedoch trotz Neoblase insgesamt eine Verminderung der Lebensqualität. Der Versuch einer organerhaltenden Therapie beim invasiven Harnblasenkarzinom ohne Verringerung der Lebenserwartung im Vergleich zur sofortigen Zystektomie sowie ohne Beeinträchtigung der Blasenfunktion und der Lebensqualität ist somit von großer Bedeutung. Verdeutlicht wird diese Notwendigkeit bei Betrachtung der Inzidenz des Harnblasenkarzinoms. Es

zählt mittlerweile zu einer der häufigsten Tumorerkrankungen des Mannes und ist nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste bösartige Erkrankung der ableitenden Harnwege. In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 26000 Menschen an einer malignen Neoplasie der Harnblase (invasive und oberflächliche Karzinome), hierbei liegt das Verhältnis Mann : Frau bei 2,5 : 1. Die höhere Tumorrates bei Männern wird u. a. auf die berufsbedingte Exposition mit krebsauslösenden Stoffen und auf den stärkeren Zigarettenkonsum zurückgeführt. Es lässt sich ein hohes Durchschnittsalter beobachten, welches für Männer bei 70 Jahren und für Frauen bei 73 Jahren liegt [1]. Fast immer handelt es sich um Urothelkarzinome, die zu 93% in der Harnblase lokalisiert sind, aber auch an jeder anderen mit Übergangsepithel ausgekleideten Lokalisation auftreten können. Plattenepithel- und Adenokarzinome sind äußerst selten. Man unterscheidet einen papillären Tumortyp (70%) von einem soliden Typ bei häufig multifokalem Wachstum [1].

Etwa 30% aller Urothelkarzinome lassen sich auf die Wirkung von Tabakrauch zurückführen. Das Rauchen stellt einen individuell beeinflussbaren Risikofaktor dar. Das Risiko an ein Karzinom der Harnblase zu erkranken ist bei Rauchern etwa 2- bis 4-fach erhöht. Das Erkrankungsrisiko hängt von der kumulativen Zigarettenrauchbelastung als auch vom Teergehalt ab. Neben dem Tabakrauch gilt für einige Chemikalien in der Arbeitswelt (Anilinfarbstoffe, aromatische Amine, Benzidin, Naphthylamin, Aminodiphenyl) ein gesichert erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Krebserkrankung [1].

Auch für Medikamente wurde ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nachgewiesen. Das Zytostatikum Cyclophosphamid führt zu einer Schädigung der Blasenschleimhaut mit der Gefahr einer Entartung. Deshalb wird bei hohen Dosisapplikationen eine protektive Substanz (Uromitexan = MESNA®) gegeben. Weitere Ursachen für die Entstehung von bösartigen Veränderungen der Harnblase sind häufige Blasenentzündungen (chronische Zystitis) und die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, welche Phenacetin enthalten. Früher wurde eine Risikosteigerung durch Süßstoff (Saccharin, Cyclamat) und Inhaltsstoffe der gerösteten Kaffeebohne diskutiert, was aber bisher nicht bestätigt werden konnte. Zusätzlich können Entzündungszustände, die über einen längeren Zeitraum bestehen wie dies bei querschnittsgelähmten oder anderen dauerkatheterisierten Patienten der Fall sein kann, zu einer leichten Risikosteigerung führen. Ursächlich für die Tumorentstehung können Substanzen (Nitrosamine) sein, die von Bakterien (*E. coli*, *Proteus mirabilis*,

Schistosoma haematobium) gebildet werden. Genetische Faktoren hingegen, im Sinne einer vererbaren Prädisposition, sind von geringer Bedeutung. Bei positiver Familienanamnese ist das relative Risiko an einem bösartigen Tumor der Harnblase zu erkranken um den Faktor 1,45 erhöht [16].

Initiale klinische Zeichen eines Harnblasentumors sind am häufigsten eine Mikro- oder Makrohämaturie, seltener eine irritative Miktions. Gesichert wird die Diagnose durch eine Urethrozystoskopie mit Entnahme einer Probenbiopsie. Die genaue histologische Stadieneinteilung wird nach einer transurethralen Elektroresektion der Harnblase (TURBT) entsprechend den Richtlinien der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC 1997) eingeteilt [12]. Gemäß den Leitlinien der EAU (European Association of Urology) ergibt sich daraus die Therapieempfehlung. Bei Patienten mit einem oberflächlichen Tumor bis zum Stadium pT1G3 wird eine TURBT durchgeführt. Im Anschluss daran wird bei Tumoren größer pTaG1 eine adjuvante intravesikale Therapie mit einem Zytostatikum oder einem Immunmodulator, wie dem Tuberkuloseimpfstoff Bacillus Calmette-Guérin (BCG), durchgeführt. Patienten ab dem Tumorstadium pT2a wird zu einer radikalen Zystektomie geraten. Eine engmaschige Nachsorge nach Abschluss der Therapie soll Rezidive frühzeitig aufspüren [3,34].

Bei alleiniger Anwendung der momentan zur Verfügung stehenden Standardtherapien, also einer transurethralen Resektion des Harnblasentumors, einer Chemotherapie oder einer Strahlentherapie waren die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der lokalen Kontroll- aber auch allgemeinen Überlebensraten unbefriedigend. In den letzten 15 Jahren ist mit einer Reihe prospektiver Studien bei Einbeziehung von über 1000 Patienten bewiesen worden, dass ein trimodales Therapieschema bestehend aus transurethraler Resektion (TURBT), Radiotherapie (RT) und Chemotherapie eine alternative Behandlungsoption zur radikalen Zystektomie bei Hochrisiko-T1- und muskelinvasiven Harnblasentumoren darstellen könnte. In diesen Studien sind 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 50 - 60% berichtet worden bei gleichzeitigem Erhalt der Harnblase von etwa 75% der überlebenden Patienten [27,39].

Das optimale Schema bezüglich der Verabreichung der Chemotherapeutika bzw. der kombinierten Anwendung von Chemotherapie und Strahlentherapie - simultan oder sequentiell - ist noch nicht abschließend geklärt, wobei bislang die vorhandenen Daten für einen simultanen Einsatz sprechen.

Bei einer Vielfalt von Tumoren, darunter Tumoren des Gastrointestinaltraktes, des Kopfes oder des Zervikalkanals, gilt die Indikationsstellung zur Durchführung einer simultanen Radiochemotherapie gegenüber einer „sequentiellen“ Therapie, d.h. einer aufeinander folgenden Anwendung einer Chemo- /Radiotherapie, als gesichert [2]. Die einzig bisher durchgeführte prospektive, randomisierte Studie einer Radiotherapie versus einer kombinierten Radiochemotherapie beim invasiven Karzinom der Harnblase zeigte eine Überlegenheit des kombinierten Therapieansatzes unter Einsatz von Cisplatin gegenüber der alleinigen Strahlentherapie bezüglich der lokalen Kontrolle [8]. Es handelte sich dabei jedoch um eine auf 99 Patienten limitierte Studie, welche nicht in der Lage war eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate zu zeigen. In den RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) - Studien 88-02 und 89-03 (mit randomisierten Studiendesign) sind große Bemühungen unternommen worden, die Rolle einer Induktionschemotherapie festzulegen [33,35]. In einer späteren Studie, in welcher Patienten mit jeweils zwei Induktionszyklen mit MCV (Methotrexat, Cisplatin, Vinblastin) behandelt worden sind, ist keine signifikante Verbesserung der kompletten Remissionsrate, der lokalen Tumorkontrolle oder Überlebensrate nachgewiesen worden. Nur 67% der Patienten in dieser Studie konnten aufgrund der aufgetretenen Toxizität die geplante Induktionschemotherapie erhalten. Bei der palliativen Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms zeigt sich, dass eine Verabreichung von mehreren Chemotherapeutika effektiver ist als eine Monotherapie mit Cisplatin [33]. Vor diesem Hintergrund wird in Erlangen seit 1993 die simultane Radiochemotherapie nach TURBT mit Cisplatin und 5-Fluorouracil, Substanzen welche für ihre strahlensensibilisierende Wirkung bekannt sind, durchgeführt. Hypothese dieses Vorgehens ist die Nutzung der Synergismen zwischen Radiotherapie und Chemotherapie hinsichtlich der lokalen Wirkung (Strahlensensibilisierung) zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle sowie die Erhöhung der systemischen Wirkung der Chemotherapie mit dem Ziel die Rate an Fernmetastasen zu senken. Erste Zwischenanalysen mit einem Patientenkollektiv von 45 Patienten wurden erstmalig 2002 vorgestellt [26]. Diese Analyse stellt eine Aktualisierung dieser Ergebnisse mit einer Anzahl von 112 Patienten dar, welche nach dem oben genannten Schema behandelt worden sind und untersucht Parameter wie die lokale Tumorkontrolle, die Rate an Fernmetastasen, die 5-Jahres-

Überlebensrate, beschreibt akute Nebenwirkungen, erfasst Spätfolgen als auch die Funktionalität des erhaltenen Organs bzw. die Zufriedenheit der Patienten.

3. Patienten und Methodik

3.1 Patienten- und Tumorcharakteristik

Zwischen den Jahren 1993 bis 2007 sind 112 Patienten mit einem Hochrisiko-T1-Tumor (Risikofaktoren: G3, assoziiertes Carcinoma in situ, multifokales Auftreten oder Tumordurchmesser > 5cm) oder einem muskelinvasiven Karzinom der Harnblase (entsprechend den Regeln der Union International Contre le Cancer UICC 1997, siehe Tabelle 1) in diese prospektive Studie aufgenommen worden. Hierunter waren 88 Männer und 24 Frauen. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 64 Jahren. Es stellten sich 79 Patienten mit einer Erstmanifestation des Tumors vor sowie 33 Patienten mit einem Rezidiv eines bereits bestehenden Harnblasenkarzinoms. Bei 54 Patienten wurde ein T1-Tumor diagnostiziert, bei 53 Patienten ein T2-, bei drei Patienten ein T3- und bei zwei Patienten ein T4-Tumor. Bei Abschluss der Analyse betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für alle 112 Patienten 27 Monate (3 bis 191 Monate). Fünfzig Patienten wurden über einen Zeitraum von drei Jahren nachbeobachtet, bei 33 Patienten betrug die Nachsorgezeitraum über fünf Jahre. Patienten- und Tumorcharakteristika sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 1: TNM/pTNM-Klassifikation nach den Regeln der UICC 1997

| | |
|-------------|-----------------------------------------------------------------|
| pTa | Nicht invasives Karzinom |
| pTis | Carcinoma in situ |
| pT1 | Infiltration des subepithelialen Bindegewebes |
| pT1a | Infiltration der Lamina propria oberhalb der Muscularis mucosae |
| pT1b | Infiltration der Lamina mucosae |
| pT1c | Infiltration über die Lamina mucosae hinaus |
| pT2 | Infiltration der Muscularis propria |
| pT2a | Innere Hälfte |
| pT2b | Äußere Hälfte |
| pT3 | Infiltration über die Muscularis hinaus |
| pT3a | Mikroskopisch |
| pT3b | Makroskopisch |
| pT4a | Infiltration von Prostata, Uterus, Vagina |
| pT4b | Infiltration von Becken- und Abdominalwand |

Tabelle 2: Patienten- und Tumorcharakteristika

| | | Patientenanzahl | Prozentsatz % |
|-----------------------------|-----------|-----------------|---------------|
| Gesamtzahl: | | 112 | 100 |
| Geschlecht: | männlich | 88 | 79 |
| | weiblich | 24 | 21 |
| Alter bei Diagnosestellung: | median | 64 | |
| Primärtumor: | | 79 | 70 |
| Rezidivtumor: | | 33 | 30 |
| T-Status: | T1 | 54 | 48 |
| | T2 | 53 | 47 |
| | T3 | 3 | 3 |
| | T4 | 2 | 2 |
| Grading: | G1/2 | 47 | 42 |
| | G3/4 | 65 | 58 |
| R-Status: | R0 | 61 | 55 |
| | R1 | 34 | 30 |
| | R2 | 11 | 10 |
| | unbekannt | 6 | 5 |
| Multifunktionalität: | ja | 44 | 39 |
| | nein | 67 | 60 |
| | unbekannt | 1 | 1 |
| Assoziiertes Tis: | ja | 24 | 21 |
| | nein | 81 | 72 |
| | unbekannt | 7 | 7 |
| Ureterobstruktion: | ja | 23 | 20 |
| | nein | 89 | 80 |

Zur Stuserhebung des postinterventionellen (TURBT) Zustandes der Patienten als auch als Bestandsaufnahme für spätere Verlaufskontrollen (Restaging) wurden eine Reihe von Untersuchungen vor Beginn der simultanen Radiochemotherapie durchgeführt (Staging). Dazu gehörten Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen, eine Computertomographie der Abdominal- und Beckenorgane, ein großes Blutbild sowie eine Serumchemie inklusive Elektrolytstatus, Leber- und Nierenparameter. Zusätzlich wurde über eine Kreatinin-Clearance die individuelle Nierenfunktion für jeden Patienten bestimmt. Auch Patienten mit mehreren, der kombinierten Radiochemotherapie vorausgegangenen transurethralen Resektionen (TURBT) wurden in diese Studie aufgenommen. Weiterhin wurden Patienten mit einer auf den Beckenbereich beschränkten lymphogenen Metastasierung als auch Patienten, deren reduzierter Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine Kontraindikation zur radikalen Zystektomie darstellten, ebenfalls aufgenommen. Auch eine mittels Schienung erfolgreich behandelte Ureterobstruktion stellte kein Ausschlusskriterium dar. Eine Leukozytenzahl von über $4000/\mu\text{l}^3$ sowie eine Thrombozytenzahl von mehr als $100.000/\mu\text{l}^3$, desweiteren ein Bilirubin-Wert von unter $1,5\text{mg/dl}$ und eine Kreatinin-Clearance von mehr als 60ml/min waren für die Aufnahme in die Studie obligatorisch. Patienten mit nachgewiesener hämatogener Fernmetastasierung als auch über die Aortenbifurkation hinaus reichender lymphogener Metastasierung, mit bereits vorausgegangener Bestrahlung des Beckens oder bestehenden Kontraindikationen für die Verabreichung von Cisplatin-/5-Fluorouracil (5-FU) wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Therapieschema

Nach Aufklärung und Einholung des schriftlichen Einverständnisses der Patienten wurde die Therapie zunächst mit einer zystoskopischen Untersuchung und anschließender TURBT unter Vollnarkose eingeleitet. Eine möglichst radikale und gründliche TURBT, soweit technisch durchführbar und medizinisch vertretbar wurde angestrebt. Tiefe Biopsien des Resektionsgrundes und der -ränder waren vorgeschrieben. Die Proben wurden histologisch untersucht und nach den Regeln der UICC 1997 klassifiziert. Eine mikroskopische Komplettresektion wird als R0-Resektion bezeichnet. Bei mikroskopisch nachweisbaren Tumorresiduen liegt eine R1-Resektion vor. Eine R2-Resektion liegt bei makroskopisch sichtbarem Tumorrest

vor. Ziel der TURBT war es, eine R0-Situation als Ausgangspunkt für die kombinierte Radiochemotherapie zu erreichen. Die Strahlentherapie wurde vier bis maximal sechs Wochen nach der TURBT eingeleitet. Die Bestrahlung umfasste die Blase und die zugehörigen Lymphabflussgebiete des kleinen Beckens und erfolgte mit 6-10 MV Photonen, einer 4-Felder-Technik und 28 Tagesfraktionen von 1,8 Gy an fünf aufeinander folgenden Tagen in der Woche. Im Fall einer R0-Resektion wurde die Dosis, begrenzt auf die Blase mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm in alle Richtungen, auf eine Gesamtreferenzdosis von 55,8 Gy erhöht. Im Fall einer inkompletten TURBT (R1/R2-Resektion) wurde die Gesamtdosis für die Blase auf 59,4 Gy gesteigert. Die kombinierte Chemotherapie wurde in der 1. und 5. Woche der Strahlentherapie verabreicht. Cisplatin 20 mg/m²/d wurde als 30-Minuten intravenöse Infusion und 5-FU 600 mg/m²/d als 120-Stunden Dauerinfusion an fünf aufeinander folgenden Tagen appliziert. Die Patienten wurden regelmäßig untersucht und auf Zeichen einer hämatologischen oder sonstigen Toxizität wöchentlich kontrolliert. Die Erfassung der Nebenwirkungen erfolgte nach den „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2.0“ (NCI-CTC) [36]. Eine Dosismodifikation der simultanen Chemotherapie wurde bei folgenden Befunden vorgenommen: bei einem Abfall der Leukozytenzahl auf 3500 – 2500/μl oder Thrombozytenzahl auf 100000 - 80000/μl sowie einer Grad 3 gastrointestinalen Toxizität erfolgte die Reduktion der Chemotherapie-Dosis im zweiten Zyklus um 25%. Bei einem Abfall der Leukozytenzahl auf unter 2500/μl bzw. der Thrombozytenzahl auf unter 80000/μl wurde die Chemotherapie um eine Woche verschoben und nur bei einer Erholung der Blutbildwerte wieder aufgenommen.

3.3 Nachsorge und Spättoxizität

Vier bis sechs Wochen nach Abschluss der kombinierten Radiochemotherapie wurde der Therapieerfolg durch eine Restaging-TURBT im Bereich der ehemaligen Tumorregion kontrolliert. Kriterien für eine Komplettremission waren ein endoskopisch nicht sichtbarer Tumor, ein mikroskopisch nicht nachweisbarer Tumor in den Biopsaten und eine negative Urinzytologie. Die Nachsorgeuntersuchungen fanden in regelmäßigen Abständen in enger Kooperation mit niedergelassenen Urologen statt. Im Fall einer histologisch nachgewiesenen kompletten Remission wurden die Patienten in den ersten drei posttherapeutischen Jahren in 3-monatigen

Intervallen und danach alle sechs Monate zur Nachkontrolle einbestellt. Die Nachsorgeuntersuchungen beinhalteten eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, ein großes Blutbild, die Bestimmung sonstiger Blutparameter, eine Urinzytologie sowie die Durchführung einer Zystoskopie mit Biopsie-Entnahme von allen suspekten Arealen zur histologischen Abklärung. Im Fall eines persistierenden bzw. Rezidiv-Tumors wurde eine radikale Zystektomie zum nächstmöglichen Termin empfohlen. Die Erhebung der Spätfolgen der kombinierten radiochemotherapeutischen Behandlung wurde mit einem Fragebogen, basierend auf der Einteilung von Spättoxizitäten nach LENT/SOMA (Late effects of normal tissue) [28] in Verbindung mit der Beurteilung der Lebensqualität nach dem IPS-Score (Internationaler Prostata-Symptom-Score) [4] zur Bestimmung der Zufriedenheit bezüglich der Organfunktion durchgeführt.

3.4 Statistik

Alle lebenden Patienten wurden im Rahmen der Nachsorge bis Ende 2007 erfasst. Die Überlebensraten wurde vom Zeitpunkt der initialen TURBT bis zum Zeitpunkt des letzten Nachsorgetermins oder Kontaktes bzw. des Todes der Patienten unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert. Einflussfaktoren auf die Überlebensraten wurden mit dem Log-Rank-Test bestimmt. Das Signifikanzniveau beträgt 0,05 (doppelseitig) in allen statistischen Prüfungen. Die statistische Analyse wurde unter Verwendung von SPSS für WindowsTM, Version 14.0 durchgeführt.

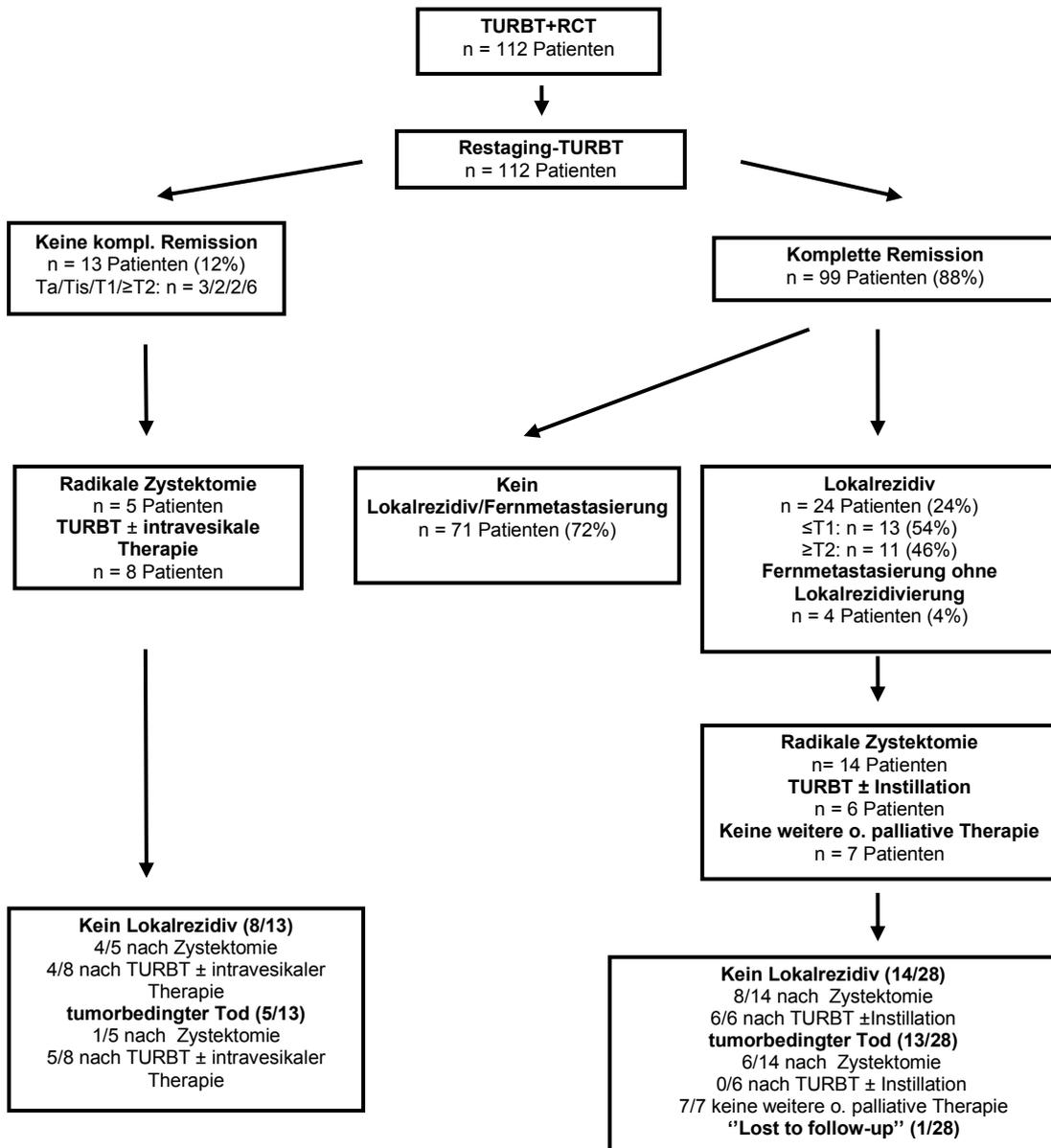
4. Resultate

4.1 Therapieansprechen – frühe Salvage-Zystektomie bei Therapieversagen

Vier bis sechs Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie wurde eine Restaging-TURBT (Re-TURBT) zur Erfassung des initialen Therapieansprechens durchgeführt. 99 von 112 Patienten (88,4 %) wiesen während der Nachuntersuchung eine komplette Remission auf. Kriterien dafür waren, dass bei der Re-TURBT weder makroskopisch noch mikroskopisch Resttumor detektiert wurde (Abb.1).

Bezogen auf die Untergruppen des Gesamtkollektivs betrug die komplette Remissionsrate bei den Hochrisiko-T1-Patienten bzw. Patienten mit einem muskelinvasiven Karzinom 94% bzw. 82,7%. Insgesamt sieben Pat. (6,2%) hatten im Rahmen der Re-TURBT einen oberflächlichen Residualtumor (Ta/Tis/T1=3/2/2), während bei sechs Patienten (5,4%) ein muskelinvasiver Tumor ($\geq T2$) nachgewiesen wurde (Abb. 1). Eine unverzügliche Zystektomie wurde bei vier Patienten erfolgreich durchgeführt, welche in der Re-TURBT einen muskelinvasiven Residualtumor aufwiesen: Drei dieser Patienten sind bis zum letzten Nachsorgetermin (27, 50, 65 Monate nach Zystektomie) tumorfrei geblieben, ein Patient verstarb an einem neu diagnostiziertem Lungenkarzinom neun Monate nach Zystektomie. Die verbliebenen zwei Patienten sind aufgrund des fortgeschrittenen Alters bzw. Komorbiditäten lediglich mit einer erneuten TURBT behandelt worden und verstarben sieben und 15 Monate nach Diagnosestellung.

Von sieben Patienten mit oberflächlichem Residualtumor in der Re-TURBT erhielt ein Patient eine radikale Zystektomie und verstarb 47 Monate nach dem Eingriff tumorbedingt. Die übrigen sechs Patienten sind mit einer erneuten TURBT und teilweise ergänzender intravesikaler Therapie behandelt worden. Drei Patienten blieben bis zum letzten Kontakt tumorfrei, zwei Patienten verstarben an der Grunderkrankung und ein Patient verstarb an einer zwischenzeitlich aufgetretenen Lungenkrebserkrankung ohne Nachweis eines lokoregionären Rezidivs des Harnblasenkarzinoms.

Abbildung 1:

4.2 Lokale Kontrolle – Salvage-Zystektomie bei Tumorrezidiven

Die lokale Kontrolle, d.h. Tumorfreiheit ohne Auftreten eines Rezidivs lag für das Gesamtkollektiv (n=112) bei 72%. Insgesamt blieben 71 von 99 Patienten, bei welchen in der Re-TURBT kein Tumornachweis erbracht werden konnte, im Beobachtungszeitraum auch weiterhin tumorfrei. Bei 24 Patienten kam es zu einem Lokalrezidiv. Insgesamt 13 Patienten entwickelten ein oberflächlichen ($\leq T1$) Rezidivtumor, bei 11 Patienten wurde ein muskelinvasives Rezidiv diagnostiziert. Von den 13 Patienten mit oberflächlichem Rezidiv wurden sechs Patienten umgehend zystektomiert. Von dieser Patientengruppe sind fünf Patienten weiterhin rezidivfrei verblieben, während ein Patient ohne Hinweis auf einen Rückfall der Grunderkrankung verstarb. Die übrigen sechs Patienten wurden mit einer erneuten TURBT und gegebenenfalls anschließender intravesikaler Therapie behandelt. Von dieser Untergruppe sind fünf Patienten weiterhin am Leben und rezidivfrei, ein Patient verstarb an einer anderweitigen Erkrankung und ein Patient ging der Analyse mit unbekanntem Tumorstatus 63 Monate nach TURBT verloren. Bei acht von elf Patienten, welche ein muskelinvasives Rezidiv aufwiesen, ist eine Zystektomie durchgeführt worden. Von dieser Untergruppe sind bis zum aktuellen Zeitpunkt zwei Patienten weiterhin tumorfrei, sechs Patienten sind an der malignen Grunderkrankung verstorben und drei Patienten wurden einer palliativen Weiterbehandlung zugeführt und verstarben. Des Weiteren entwickelten vier Patienten eine Fernmetastasierung ohne Hinweis auf Auftreten eines Lokalrezidives und verstarben ebenfalls an der Grunderkrankung (Abb.1).

Eine Salvage-Zystektomie wurde bei insgesamt 19 Patienten durchgeführt. Fünf Patienten mit persistierendem Harnblasentumor nach Radiochemotherapie erhielten eine sofortige Zystektomie. Weitere sechs Patienten erlitten ein nicht-muskelinvasives und acht Patienten ein muskelinvasives Rezidiv nach initialer Komplettremission. Von diesen 19 Patienten blieben elf Patienten für den Beobachtungszeitraum dieser Studie tumorfrei, sieben Patienten verstarben an ihrem Blasenkarzinom (drei Patienten an einem lokoregionären Rezidiv mit Fernmetastasierung, vier Patienten an einer Fernmetastasierung) während ein Patient an einem neu aufgetretenem Lungenkarzinom erkrankte und verstarb (Abb.1).

Wurde ein etwaiges Therapieversagen, d.h. keine komplette Remission (CR) in der Restaging-TURBT bzw. Nachweis eines oberflächlichen oder muskelinvasiven

Tumors nach durchgeführter Radiochemotherapie (RCT) als Ereignis definiert, erreichte die lokale Kontrolle bei Anwendung dieses trimodalen Therapieansatzes eine Rate von 58% nach fünf Jahren für alle Patienten bzw. eine Rate von 66% für die Patienten, bei welchen schon eine komplette Remission (CR) in Rahmen der Restaging-TURBT erreicht wurde. Die entsprechenden Raten für die Patientenuntergruppen mit einem Hochrisiko-T1-Tumor und einem muskelinvasivem Tumor betragen jeweils 66% und 51% (Abb.2a). Bei 90% der Patienten mit einem Hochrisiko-T1-Tumor kam es zu keinem Erkrankungsrezidiv mit Ausbildung eines muskelinvasiven Tumors, im Gegensatz zu 65% der Patienten mit T2 - T4 Tumoren (Abb.2b).

Abbildung 2a: Lokale Kontrolle in Abhängigkeit von der Tumoreindringtiefe

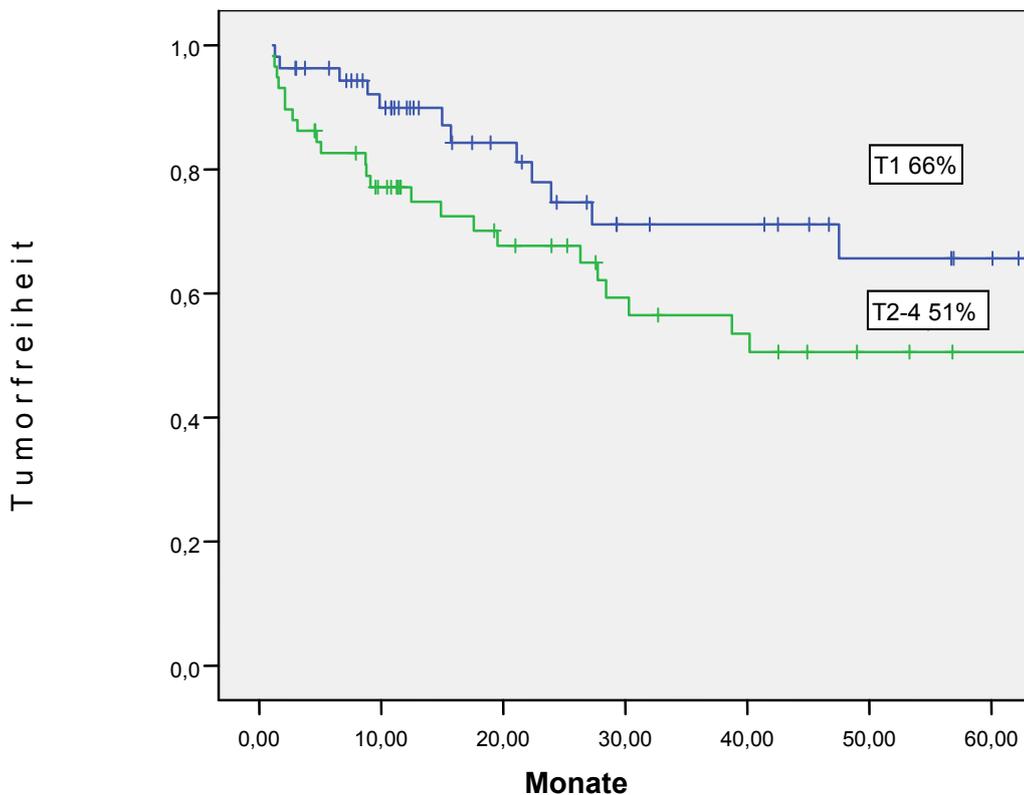
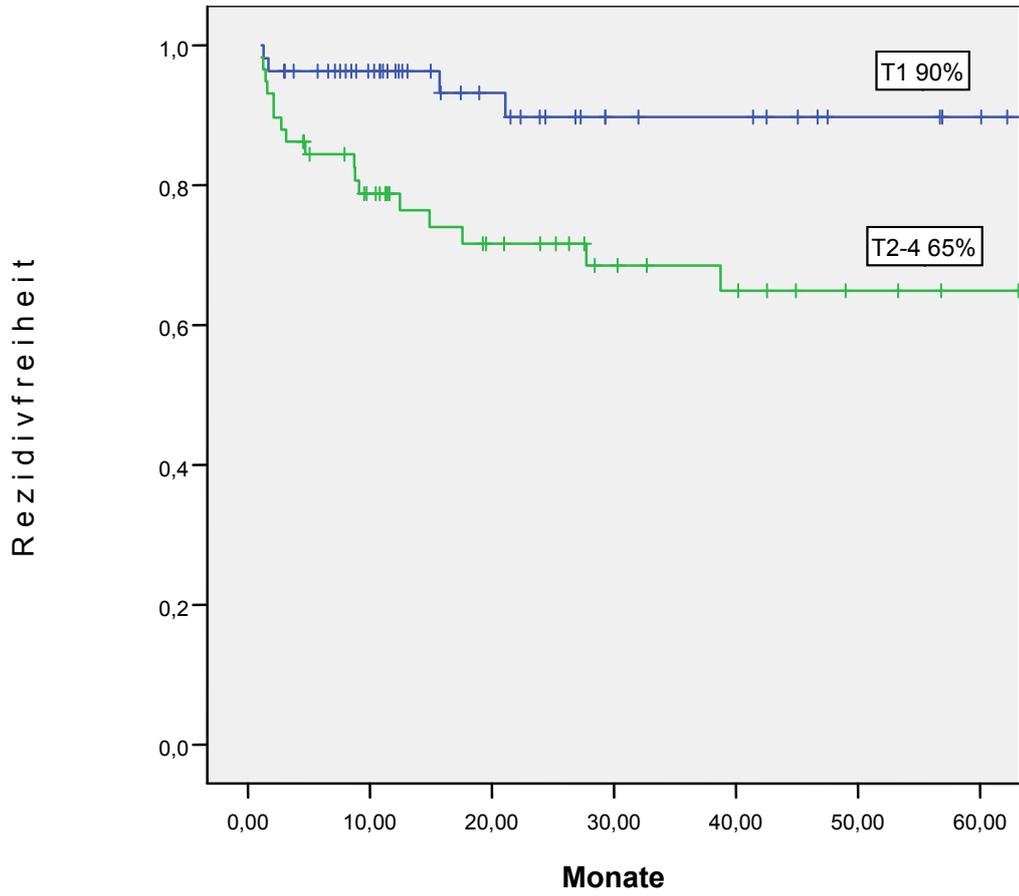


Abbildung 2b: Rezidivfreiheit von muskelinvasiven Tumoren

4.3 Fernmetastasen

Eine Fernmetastasierung wurde im Laufe des Beobachtungszeitraums bei 18 von 112 Patienten nachgewiesen, dies entspricht 16% des Gesamtkollektivs. Unter Fernmetastasen wurden lymphogene, hämatogene und unbestimmte Metastasen zusammengefasst. Von der Patientengruppe, in welcher keine komplette Remission in der Re-TURBT erreicht wurde (n=13), entwickelten drei Patienten mit einem oberflächlichem bzw. zwei Patienten mit einem muskelinvasiven Residualtumor Fernmetastasen und verstarben an der Grunderkrankung. Von der Patientengruppe, welche in der Restaging-TURBT den Status einer kompletten Remission aufwies (n= 99), entwickelten insgesamt neun Patienten mit einem muskelinvasiven Karzinom eine Fernmetastasierung und verstarben an der Erkrankung. Bei vier Patienten trat eine Fernmetastasierung ohne Zeichen eines lokalen Rezidives auf. Insgesamt betrug die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Fernmetastasierung bei dem gesamten Patientenkollektiv von 112 Patienten 19% in den ersten fünf Jahren.

4.4 Gesamt- /Krankheitsspezifisches Überleben für Patienten mit Blasenerhalt

Wenn bezüglich der Kalkulation der Gesamtüberlebensrate und der krankheitsspezifischen Überlebensrate für Patienten mit Blasenerhalt nach der T-Klassifikation des Tumors stratifiziert wird, so betragen diese nach fünf Jahren 90% und 97% für Hochrisiko-T1-Tumoren bzw. 63% und 72% für muskelinvasive Tumoren (Abb. 3). Die Gesamtüberlebensrate sowie die krankheitsspezifische Überlebensrate nach fünf Jahren betragen bei dem Gesamtkollektiv von 112 Patienten 74% bzw. 82% (Abb. 4a). Bei über 82% der überlebenden Patienten konnte die eigene Blase erhalten werden. Nach fünf Jahren waren noch 61% der Patienten mit erhaltenem Organ am Leben (Abb. 4b).

Abbildung 3: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der T-Kategorie

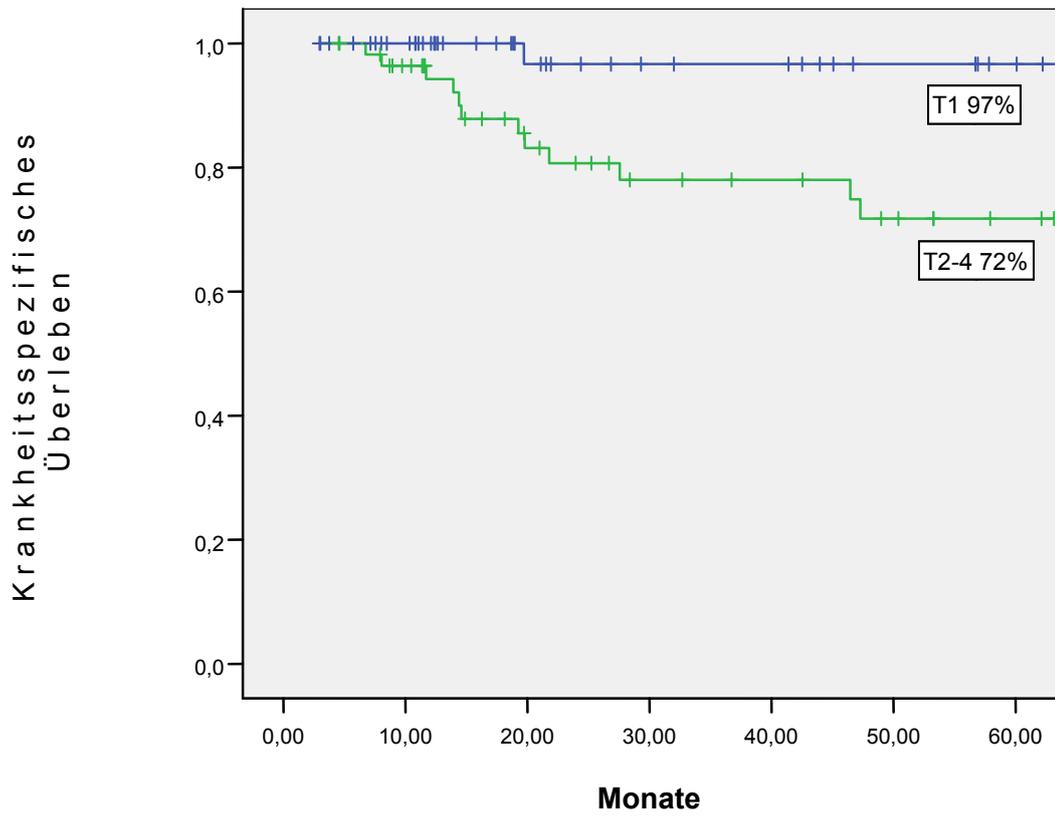


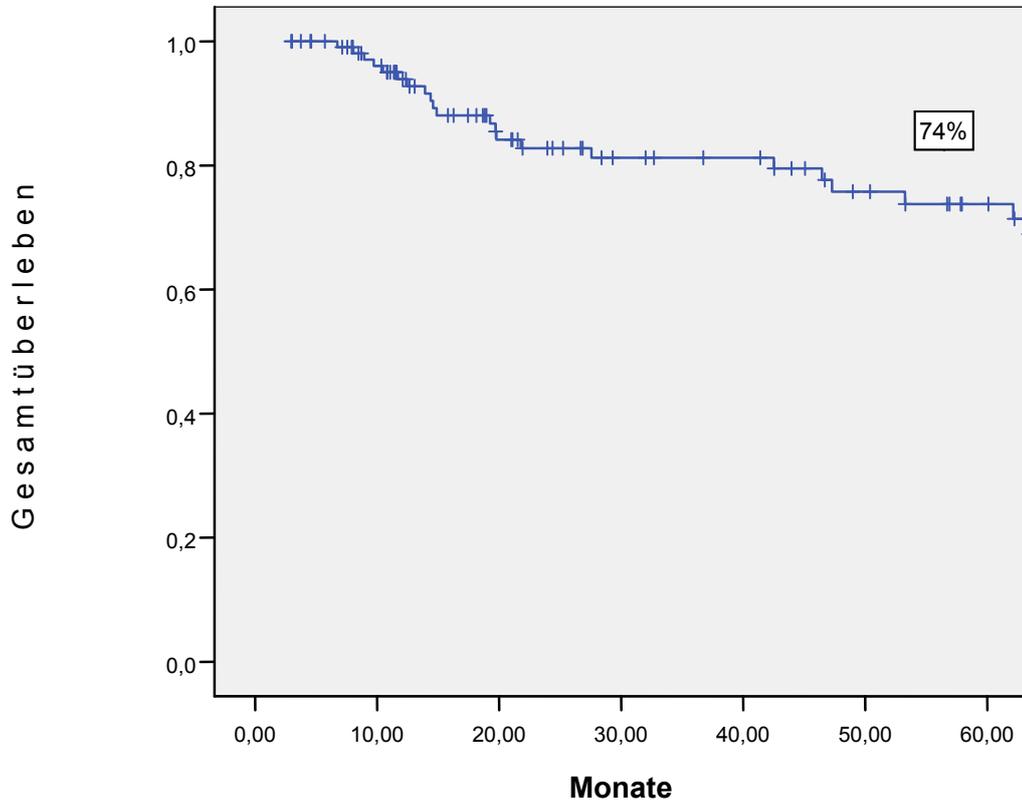
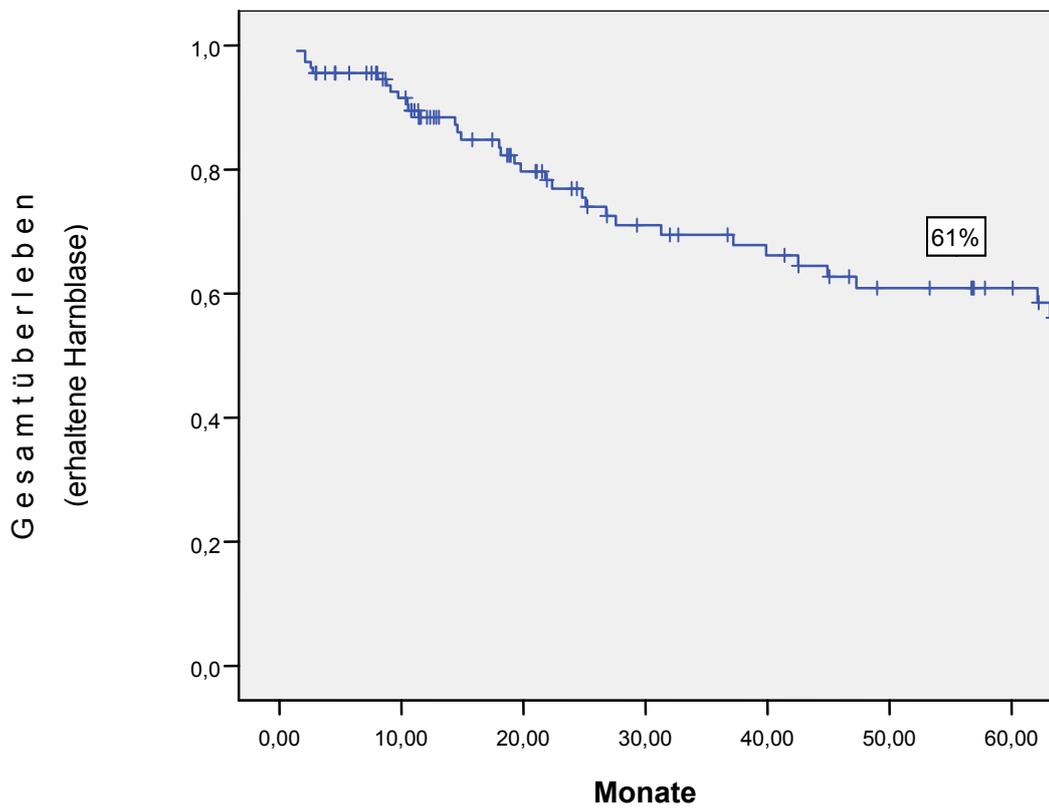
Abbildung 4a: Gesamtüberleben nach fünf Jahren bei 112 Patienten

Abbildung 4b: Gesamtüberleben mit Blasenerhalt nach fünf Jahren bei 112 Patienten



4.5 Folgen der Radiochemotherapie – Akute / Chronische Toxizität

Unter der Radiotherapie traten typische strahleninduzierte Nebenwirkungen, wie die radiogene Zystitis oder Enterokolitis auf. Diese wurden symptomatisch behandelt und konnten gut beherrscht werden. Zytostatikaassoziiert kam es zu Nausea, Emesis und hämatologischen Veränderungen im Sinne einer Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Weiterhin traten auch nierentoxische Veränderungen mit konsekutiver Kreatinin-Wert-Erhöhung auf. Die Prozentzahl der Patienten, bei welchen eine Grad 3 - oder höhere hämatologische bzw. nicht-hämatologische Akuttoxizität auftrat, ist in Tabelle 3 aufgelistet. Grad 4-Toxizitäten waren sehr selten und ausschließlich auf das hämatopoetische System beschränkt. Schwerwiegendere Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen. 99 von 112 Patienten (87%) beendeten die kombinierte Radiochemotherapie planmäßig oder mit kleinen Abweichungen vom Therapieplan, wobei mindestens 75% der verordneten Dosis an 5-Fluorouracil/Cisplatin verabreicht wurden (n=11). Bei zwei Patienten (1,8%) entwickelte sich nach dem ersten Chemotherapiekurs eine Nierenfunktionsstörung mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance (<60ml/min) weshalb eine Umstellung von Cisplatin auf Carboplatin für den zweiten Kurs erfolgte. Aufgrund der während der Behandlung aufgetretenen Toxizität erhielten insgesamt 13 Patienten (11,6%) nur 50% der geplanten Dosis an 5-Fluorouracil/Cisplatin. Bei zwei Patienten wurde die Strahlentherapie bei einer Gesamtdosierung von 46,5 Gy bzw. 52,2 Gy abgebrochen.

Die Prozentzahlen der Patienten, bei welchen chronische Folgeerscheinungen der kombinierten Radiochemotherapie auftraten wurden im Rahmen der Nachsorge bzw. über einen standardisierten Fragebogen (siehe Anhang) erfasst und sind in Tabelle 4 aufgelistet. Bei einem Patienten wurde eine Zystektomie aufgrund der Entwicklung einer Schrumpfblyse notwendig. Allerdings waren bei diesem Patienten multiple transurethrale Resektionen (n=12) wegen oberflächlichen Harnblasentumoren in der Vorgeschichte durchgeführt worden. Bei zwei Patienten entwickelte sich posttherapeutisch eine gastrointestinale Spättoxizität Grad 4. Diese Patienten erhielten zu Beginn der Therapie eine Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten mit 45 Gy, von dieser Vorgehensweise wurde nachträglich Abstand genommen. Beide Patienten mussten einer Zystektomie unterzogen werden wobei ein Patient Beschwerdefreiheit zum letzten Nachsorgetermin angab während der andere Patient perioperativ an kardialem Versagen leider verstarb. Eine milde Form der Dysurie, der

Proktitis mit Diarrhöen sowie ein erhöhter Harndrang stellten sich bei 2% bis 18% der Patienten posttherapeutisch ein.

Tabelle 3: Therapiebedingte Akuttoxizität nach der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC, n=112 Patienten)

| | Grad 3 n (%) | Grad 4 n (%) |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Leukopenie: | 16 (14.4%) | 1 (0.9%) |
| Thrombozytopenie: | 8 (7.1%) | 6 (5.4%) |
| Anämie: | 2 (1.8%) | 0 (0.0%) |
| Kreatinin-Erhöhung: | 2 (1.8%) | 0 (0.0%) |
| Zystitis: | 9 (8.0%) | 0 (0.0%) |
| Diarrhöe: | 23 (20.5%) | 0 (0.0%) |
| Übelkeit / Erbrechen: | 11 (9.8%) | 0 (0.0%) |

Tabelle 4: Spättoxizität der RCT nach LENT/SOMA

| | Patientenanzahl / Total* | % |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|
| <u>Grad 4:</u> | | |
| Zystektomie bei Schrumpfbhase | 1/112 | 0.9% |
| Darmstenosierung (OP-Indikation) | 2/112 | 1.8% |
| <u>Grad 3:</u> | | |
| Verminderte Kapazität (100-200ml) mit < 2h Miktionsintervallen | 11/93 | 9% |
| <u>Grad 2:</u> | | |
| Polyurie und Nykturie | 22/93 | 18% |
| Dysurie, zeitweilig, tolerierbar | 17/93 | 14% |
| Mäßige Diarrhöe | 19/112 | 13% |
| Proktitis | 3/112 | 2% |

Für die Bestimmung der gastrointestinalen Toxizität wurde die gesamte Kohorte von 112 Patienten berücksichtigt, für die Blasentoxizität lediglich Patienten mit Blasenerhalt (n=93).

4.6 Funktionserhalt und Lebensqualität nach blasenerhaltender Therapie

Teil dieser Studie war die Untersuchung der Lebensqualität und Zufriedenheit der Patienten mit der Funktion der eigenen, erhaltenen Blase. Die Evaluation erfolgte mittels eines Fragebogens anhand des IPSS-Score. Des Weiteren wurden Fragen zur Miktionshäufigkeit tagsüber und in der Nacht, zu Schmerzen beim Urinieren oder Stuhlgang und zu allgemeinen Veränderungen der vegetativen Funktionen gestellt. Von 75 Patienten, die zum Zeitpunkt der Erhebung mit erhaltener Harnblase am Leben waren, hatten 71 Patienten (95%) den Fragebogen beantwortet (siehe Anhang).

78,8% der Patienten beschrieben ihre Lebensqualität als „ausgezeichnet“ (19%; n=15) oder „zufriedenstellend“ (53%; n=44). 9,9% (n=7,5) waren „überwiegend zufrieden“ und 11,9% (n=8,5) „teils zufrieden, teils unzufrieden“. Kein Patient (n=0) hat seine Lebensqualität an „unzufrieden“, „unglücklich“ oder „sehr schlecht“ eingestuft (Tabelle 5).

Tabelle 5: Blasenfunktion der Patienten nach organerhaltender Therapie: (71 von 75 Patienten)

| | |
|------------------------------------|-------|
| Ausgezeichnet | 19,7% |
| Zufrieden | 59,1% |
| Überwiegend zufrieden | 9,9% |
| Teils zufrieden, teils unzufrieden | 11,3% |
| Unzufrieden | 0% |
| Unglücklich | 0% |
| Sehr schlecht | 0% |

5. Diskussion

Die Therapiestrategie einer kombinierten Radiochemotherapie nach konservativer, chirurgischer Erstbehandlung bei einem Karzinom der Harnblase beruht auf der Annahme, dass einerseits mit der Anwendung von bewiesenermaßen zytotoxisch wirkender Substanzen eine Strahlensensibilisierung der Tumorzellen erreicht wird und somit ein weiteres Tumorwachstum verhindert wird, andererseits dass der signifikant hohen Metastasierungsrate von ca. 50% bei den muskelinvasiven Tumoren mit diesem Behandlungsansatz entgegengewirkt werden kann. Wie schon erwähnt, zeigte die einzige prospektive, randomisierte Vergleichsstudie einer alleinigen Radiotherapie vs. einer kombinierten Radiochemotherapie eine verbesserte lokale Kontrolle bei simultaner Radiochemotherapie mit Applikation von Cisplatin. Allerdings konnte keine Erhöhung der Gesamtüberlebensrate (OAS) festgestellt werden [35].

In einer multizentrischen, randomisierten Vergleichsstudie von alleiniger Radiotherapie vs. kombinierter Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin-C, welche in Großbritannien durchgeführt worden ist (BC2001), erreichte die krankheitsspezifische bzw. Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren Werte von jeweils 82% und 74%. Für die Hochrisiko-T1-Tumor-Patientengruppe betrugen die Raten jeweils 97% und 90% nach fünf Jahren. Patienten mit einem Stadium T2- bis T4 muskelinvasiven Tumor erreichten eine krankheitsspezifische bzw. Gesamtüberlebensrate von 73% und 63% nach 5 Jahren. Die Harnblase konnte bei 82% der Patienten erhalten werden.

Diese Ergebnisse stimmen sehr gut mit auswärtigen, mit ähnlichem Studiendesign aufgebauten Untersuchungen überein (Tabelle 6) [13,18,40].

Die Studie von Housset et al. [13] aus dem Jahr 1997 schließt insgesamt 120 Patienten mit einem Stadium T2- bis T4 muskelinvasiven Tumor der Harnblase ein. Diese Patienten wurden nach der initialen TURBT mit einem Therapieschema, bestehend aus simultaner Radiochemotherapie mit einer Strahlendosis für die Harnblase von 24 Gy (mit Tagesfraktionen von 3 Gy) und Applikation einer Zytostatikakombination aus Cisplatin und 5-Fluorouracil behandelt. Bei 77 Patienten wurde bei der Restaging-TURBT eine komplette Remission festgestellt. Es folgte eine erneute Radiochemotherapie mit einer Dosis von 20 Gy (bei Tagesfraktionen von 2,5 Gy) und wiederum Gabe von Cisplatin und 5-Fluorouracil. Das

Gesamtüberleben in dieser Studie betrug 63%. Bezüglich des Gesamtüberlebens mit Organerhaltung wurden keine Angaben gemacht.

Bei einer weiteren Studie von Zietman et al. (1998) [40] mit n=18 Patienten ist bei ähnlich angelegtem Studiendesign, wobei initial die verabreichte Strahlendosis an der Blase 42,5 Gy (mit Tagesfraktionen von je 1,25 Gy und 1,5 Gy 2x/d) betrug, bei gleichzeitiger Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil eine komplette Remissionsrate (CR) von 78% erreicht worden. Anschließend wurde ebenfalls eine erneute Radiochemotherapie mit einer Organdosis von 22,5 Gy (Tagesfraktionen von 1,25 Gy und 1,5 Gy 2x/d) und eine Zytostatikaapplikation von Cisplatin und 5-Fluorouracil sowie zusätzlich drei adjuvante Zyklen MCV durchgeführt. Die Gesamtüberlebensrate nach drei Jahren betrug 83%, das Gesamtüberleben mit erhaltener Harnblase lag bei 78% nach drei Jahren.

Eine weitere Studie von Kaufmann et al. RTOG 95-06 (2000) [18] berichtet ebenfalls über 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 83% sowie ein 3-Jahres-Gesamtüberleben mit erhaltener Blase von 66%. Bei dieser Studie wurden n=34 Patienten untersucht, welche an einem invasiven Karzinom der Harnblase erkrankten (Stadium T2-T4a). Diese wurden nach initialer TURBT mit einer kombinierten Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin behandelt. Es wurde eine Strahlendosis von 24 Gy an der Blase (mit Tagesfraktionen von 3 Gy 2x/d) erreicht. Die komplette Remission (CR) belief sich auf 67% der Patienten. Die Berechnung der Gesamtüberlebensraten erfolgte auch hier nach einer erneuten Radiochemotherapie mit einer Organdosis von 20 Gy (bei einer Tagesfraktionierung von 2,5 Gy 2x/d) und Gabe 5-Fluorouracil und Cisplatin.

Die Studie von Chen et al. (2003) [7] errechnete eine Gesamtüberlebensrate von 69% nach 3 Jahren. In diese Studie wurden 23 Patienten aufgenommen, bei welchen T3/T4-Tumoren diagnostiziert wurden. Nach initialer TURBT wurde eine kombinierte Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil, Cisplatin und Leucovorin bei einer Organdosis von 60 Gy (mit Tagesfraktionen von 1,8-2 Gy) durchgeführt. Dabei wurde eine CR von 89% erreicht. Daten zum Gesamtüberleben mit erhaltener Harnblase sind jedoch keine erhoben worden.

Eine relativ aktuelle Studie von Peyromaure et al. (2004) [22] kam zu ähnlichen Ergebnissen. In diese Studie wurden 42 Patienten mit einem T2-Blasentumor aufgenommen. Nach TURBT folgte eine Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin bei einer Strahlendosis von 24 Gy (mit einer Tagesfraktion von 3 Gy). Die

komplette Remissionsrate betrug 74%. Ergänzend wurde eine zusätzliche Monotherapie mit zwei Chemotherapiezyklen durchgeführt (keine Dosisangabe). Dabei ist eine krankheitsspezifische 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 60% erzielt worden.

Eine relativ große Studie von Danesi et al. (2004) [9] errechnete eine Gesamtüberlebensrate bzw. Gesamtüberlebensrate mit erhaltener Blase von 58% und 47% jeweils nach fünf Jahren. In diese Studie sind 77 Patienten mit einem Stadium T2- bis T4 Harnblasenkarzinom aufgenommen worden. Nach TURBT sind 42 Patienten zwei Zyklen MCV verabreicht worden. Es folgte eine Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin und einer Organdosis von sogar 69 Gy (mit Tagesfraktionen von 1 Gy 3x/d). Eine komplette Remission ist bei 90% der Patienten festgestellt worden.

Tabelle 6: Ergebnisse von Studien mit kombiniertem 5-FU/Cisplatin-Therapieschema und selektiver Organerhaltung

| Studien | n | Klinisches Stadium | Initialtherapie | | Komplette Remission CR (%) | Zusätzliches RCT-Schema bei Pat. mit CR (+/-ergänzende Chemotherapie) | 5-J Gesamtüberleben (%) | 5-J Gesamtüberleben mit Blasenerhalt (%) | |
|---------------------------------------------------|----------|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|------|
| | | | Neoadjuvante Therapie | Simultane Behandlung | | | | T1 | T2-4 |
| Housset et al. (1997) ⁽¹³⁾ | 120 | T2-4 | TURBT | 24 Gy in 3 Gy plus Cisplatin/5-FU | 77 | 20 Gy in 2.5 Gy plus Cisplatin/5-FU | 63 | k.A. | |
| Zietman et al. (1998) ⁽⁴⁰⁾ | 18 | T2-4a | TURBT | 42.5 Gy in 1.25 und 1.5 Gy dp. plus 5-FU und Cisplatin | 78 | 22.5 Gy in 1.25 und 1.5 Gy dp plus 5-FU und Cisplatin, ergänzende 3 Zyklen mit MCV | 83 (3 J) | 78 (3 J) | |
| Kaufmann et al. RTOG 95-06 (2000) ⁽¹⁸⁾ | 34 | T2-4a | TURBT | 24 Gy in 3 Gy dp plus 5-FU und Cisplatin | 67 | 20 Gy in 2.5 Gy dp plus 5-FU und Cisplatin | 83 (3 J) | 66 (3 J) | |
| Chen et al. (2003) ⁽⁷⁾ | 23 | T3-4 | TURBT | 60 – 61.2 Gy in 1.8/2 Gy plus Cisplatin/5-FU/Leucovorin | 89 | - | 69 (3) | k.A.. | |
| Peyromaure et al. (2004) ⁽²²⁾ | 43 | T2 | TURBT | 24 Gy in 3 Gy plus Cisplatin/5-FU | 74 | 2 zusätzliche Chemotherapiezyklen (keine Dosisangabe) | 60 (tumor spezifisch) | k.A. (OAS bei Zystektomie: 25.6%) | |
| Danesi et al. (2004) ⁽⁹⁾ | 77 | T2-4 | TURBT plus 2 Zyklen mit MCV (42 Pat.) | 69 Gy in 1 Gy (3 Fraktionen /diem) plus Cisplatin/5-FU | 90 | - | 58 | 47 | |
| Vorliegende Studie | 54 58 | T1 T2-4 | TURBT | 50.4-59.4 Gy in 1.8 Gy plus 5-FU und Cisplatin | T1 94 T2-4 83 | - | T1 90% T2-4 63% | T1 75% T2-4 50% | |

TURBT: transurethrale Resektion des Blasentumors; MCV: Methotrexat, Cisplatin, Vinblastin; 5-FU: 5-fluorouracil; dp: 2x täglich, CR: komplette Remission, OAS: Gesamtüberleben, RCT: Radiochemotherapie

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass im Gegensatz zu den anderen Studien in unserer Studie nicht nur Patienten mit einem muskelinvasiven Tumor (Stadium T2-T4) aufgenommen worden sind, sondern auch Patienten mit einem oberflächlichen Hochrisiko-T1-Tumor. Wie schon berichtet, haben unsere Daten gezeigt, dass bei dieser Patientengruppe eine alleinige Radiotherapie bzw. kombinierte Radiochemotherapie wirkungsvoller bezüglich der Verminderung der Progressrate sein kann als die standardmäßig empfohlene BCG-Instillationstherapie mit/ohne ergänzende Chemotherapie nach TURBT [27].

In dieser Studie ist nachgewiesen worden, dass die 5-Jahres-Progressrate in einem muskelinvasiven Tumor auf lediglich 10% beschränkt worden ist bei Patienten mit einem Hochrisiko-T1-Tumor, wenn diese nach unserem neuesten Schema einer kombinierten Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin behandelt worden sind.

Um weiterhin die Auswirkungen der kombinierten Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin bezüglich des Outcome evaluieren zu können, haben wir retrospektiv die Ergebnisse der verschiedenen Therapieschemata verglichen, welche in den letzten 25 Jahren in unserem Institut angewendet worden sind (Tabelle 7).

Insgesamt wurde eine alleinige Radiotherapie bei 126 Patienten durchgeführt. Eine kombinierte Radiochemotherapie mit Carboplatin ist bei 95 Patienten durchgeführt worden, mit einer Dosis von 65 mg/m²/Tag in der ersten und fünften Woche nach TURBT. Eine kombinierte Radiochemotherapie mit Applikation von Cisplatin als Monochemotherapeutikum ist bei 145 Patienten erfolgt, dabei ist eine Dosis von 25 mg/m²/Tag ebenfalls in der ersten und fünften Woche nach TURBT verabreicht worden. 112 Patienten sind in diese Studie einer kombinierten Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin aufgenommen worden. Dabei sind komplette Remissionsraten (CR) im Rahmen der Restaging-TURBT von 61% bei der Studie von alleiniger Radiotherapie und 66% bei der Radiochemotherapie-Studie mit Carboplatin erreicht worden. Die komplette Remission bei der kombinierten RCT-Studie mit Cisplatin betrug 82%, während in dieser aktuellen Studie eine komplette Remissionsrate von 88% erreicht wurde. Dies bleibt auch zutreffend bezogen auf den wichtigsten prognostischen Faktor, nämlich die Vollständigkeit der durchgeführten TURBT (R0-Resektion vs. R1/R2-Resektion): 52% betrug der Wert nach R1/R2-Resektion in der Studie mit alleiniger Radiotherapie, 59% in der Studie einer kombinierten Radiochemotherapie mit Carboplatin. In der Studie einer Radiotherapie

bei begleitender Chemotherapie mit Cisplatin ist eine Rate von 77% ermittelt worden, während in dieser Studie ein Wert von 78% erreicht wurde. Die Tendenz einer signifikant verbesserten Effizienz und Langzeitüberlebensrate ist bei der Cisplatin-basierten kombinierten Radiochemotherapie in beiden Patientenuntergruppen, der Hochrisiko-T1-Tumor/- wie auch der Gruppe mit muskelinvasiven T2-T4 Tumor beobachtet worden. Die Akut- und Spättoxizität (\geq Grad 3) erreichte in allen Studien ähnliche Ausmaße (Tabelle 7). Ungeachtet der Beschränkungen, welche diese historischen Studien unterlegen sind, haben die Ergebnisse eine eindeutige Verbesserung des Behandlungserfolges, der lokalen Kontrolle und des Überlebens aufgezeigt wenn simultan zur Radiotherapie eine ergänzende, Cisplatin-basierte Chemotherapie angewendet wurde.

Tabelle 7: Vergleich unserer verschiedenen Therapieschemata bei einem Karzinom der Harnblase in den letzten 25 Jahren

| | RT | | | RT + Carboplatin | | | RT + Cisplatin | | | RT + 5-FU/Cisplatin | | |
|------|-----|------|--------|------------------|------|--------|----------------|------|--------|---------------------|------|--------|
| | n | CR % | *OAS % | n | CR % | *OAS % | n | CR % | *OAS % | n | CR % | *OAS % |
| Alle | 126 | 61 | 32 | 95 | 66 | 41 | 145 | 82 | 56 | 112 | 88 | 67 |
| T1 | 26 | 81 | 45 | 16 | 62 | 62 | 43 | 93 | 67 | 54 | 94 | 86 |
| T2-4 | 100 | 57 | 29 | 79 | 66 | 36 | 102 | 75 | 52 | 58 | 83 | 55 |
| R0 | 36 | 89 | 52 | 20 | 90 | 75 | 50 | 86 | 67 | 61 | 97 | 76 |
| R1/2 | 90 | 52 | 25 | 75 | 59 | 32 | 95 | 77 | 51 | 51 | 78 | 60 |

Akute Toxizität ≥ Grad 3

| | | | | |
|--------|------|-------|-------|-------|
| LP | 0% | 26.3% | 25.4% | 15.3% |
| TP | 0% | 12.6% | 7.6% | 12.5% |
| Anämie | 0% | 1.1% | 2% | 1.8% |
| GI | 0.8% | 2% | 3.4% | 9.8% |
| GU | 9.6% | 5.5% | 8.2% | 8% |

Spättoxizität ≥ Grad 3

| | | | | |
|----|------|------|------|------|
| GI | 1.6% | 2.2% | 7.7% | 4% |
| GU | 4% | 5.6% | 9.8% | 3.6% |

RT = Radiotherapie; CR = komplette Remission; n = Patientenanzahl;

*OAS = Gesamtüberleben mit erhaltener Blase nach fünf Jahren;

LP = Leukozytopenie, TP = Thrombozytopenie; GU = Urogenitaltrakttoxizität;

GI = gastrointestinale Toxizität

Ein weiterer Fortschritt bei der Therapie des invasiven Blasenkarzinoms kann bei Anwendung neuer, moderner Zytostatika erwartet werden. Insbesondere Gemcitabin und die Naturstoffgruppe der Taxane haben ihre Wirkung bei der Bekämpfung des Urothelkarzinoms mit signifikant verbessertem Therapieansprechen und akzeptablen Toxizitätsraten bei einem kombinierten Einsatz mit Cisplatin oder sogar als trimodaler Therapieansatz beim metastasierten Blasenkarzinom aufgezeigt. Außerdem sind Paclitaxel und Gemcitabin potente, strahlensensibilisierende Wirkstoffe. Neuere Phase-I-Studien zeigten, dass die Durchführung einer kombinierten Radiochemotherapie mit Verwendung von Gemcitabin als Zytostatikum eine alternative Behandlungsoption darstellt [19,29]. Studien von kombinierter Radiochemotherapie mit Paclitaxel oder Docetaxel sind erst kürzlich veröffentlicht worden [10,21,37].

Die amerikanische Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, Philadelphia) hat eine Studie mit Verwendung von Paclitaxel und Cisplatin bei begleitender Radiotherapie (mit zweimaliger Bestrahlung täglich) und nachfolgendem Organerhalt oder radikaler Zystektomie initiiert. Dabei sind vier adjuvante Chemotherapiezyklen mit Paclitaxel und Cisplatin verabreicht worden (RTOG 99-06). Erste Studienergebnisse berichteten über eine komplette Remissionsrate von 87% bei 47 Patienten nach der Induktionstherapie; 72% des Patientenkollektivs beendeten die Behandlung planmäßig oder mit nur geringen Abweichungen von dem Behandlungsschema, die 2-Jahres-Überlebensrate mit erhaltener Blase belief sich auf 69% [17].

Zukünftige Behandlungsansätze beziehen sich auf die mögliche Hemmung der häufig aktivierten und exprimierten Onkogene beim Harnblasenkarzinom, wie H-ras und c-erbB-1.

Die RTOG Genitourinary Translational Research Group hat die Ergebnisse einer Studie mit 73 Patienten veröffentlicht: eine Her-2- Expression (ein auf der Zelloberfläche von Tumorzellen befindlicher Wachstumsfaktorrezeptor) war signifikant mit reduzierten Ansprechraten assoziiert, während eine vermehrte Expression des den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) kodierenden Gens interessanterweise ein verbessertes Gesamt- sowie krankheitsspezifische Überleben aufwies.

Basierend auf diesen Erkenntnissen ist eine RTOG-Studie (RTOG 05-24) initiiert worden, in welcher eine kombinierte Radiochemotherapie mit Gabe von Paclitaxel

und Trastuzumab bei Patienten mit vermehrt Her-2-exprimierenden Tumoren (>2 im immunhistochemischen Staining) angewendet wird während Patienten mit einer verminderten Genexpression (<2 im immunhistochemischen Staining) mit einer Radiotherapie und begleitender Monochemotherapie (nur Paclitaxel) behandelt werden [6].

6. Schlussfolgerung und Ausblick

Die kombinierte Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin ist zurzeit unsere Standardbehandlung bei der Therapie von muskelinvasiven wie auch Hochrisiko-T1 Harnblasenkarzinomen.

Eine weitere Optimierung der verschiedenen Behandlungsmethoden mit Verbesserung der Bestrahlungstechniken und Fraktionierungsschemata als auch die Verwendung von neuen, modernen, biologisch wirksamen Wirkstoffen ist in Aussicht und wird möglicherweise zu erhöhten Heilungsraten beim Karzinom der Harnblase führen.

7. Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken 2002 (2002)
2. AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/033.
3. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J. Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer, EAU (European Association of Urology) Eur Urol 2008 Aug;54(2):303-314
4. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 1992; 148:1549-1557; discussion 1564.
5. Cervek J, Cufer T, Zakotnik B, Kragelj B, Borstnar S, Matos T. Invasive bladder cancer: our experience with bladder sparing approach. Int J Radiat Biol Phys 1998;41:273-278.
6. Chakravarti A, Winter K, Wu CL, Kaufmann D, Hammond E, Parliament M, Tester W, Hagan M, Grignon D, Heney N, Pollack A, Sandler H, Shipley W. Expression of the epidermal growth factor receptor and Her-2 are predictors of favorable outcome and reduced complete response rates, respectively, in patients with muscle-invasive bladder cancers treated by concurrent radiation and cisplatin-based chemotherapy: a report from the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62:309-317.
7. Chen WC, Liaw CC, Chuang CK, Chen MF, Chen CS, Lin PY, Chang PL, Chu SH, Wu CT, Hong JH. Concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin and radiotherapy for invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:726-733.
8. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, Pater J, Sullivan LD. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1996;14:2901-2907.
9. Danesi DT, Arcangeli G, Cruciani E, Altavista P, Mecozzi A, Saracino B, Orefici F. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection,

protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy: long term results. *Cancer* 2004; 101:2540-2548.

10. Dunst J, Weigel C, Heynemann H, Becker A. Preliminary results of simultaneous radiochemotherapy with paclitaxel for urinary bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 1999;175 Suppl 3:7-10.

11. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 1985;312:665-673.

12. Hermanek P, Wittekind C, Seib HJ. [Current TNM aspects. 5. TNM classification and stage grouping]. *Zentralbl Chir* 1997; 122(10): 934-7.

13. Housset M, Dufour B, Maulard-Durdux C, Chretien Y, Mejean A. A Concomitant fluorouracil (5-FU)-cisplatin (CDDP) and bifractionated split course radiation therapy (BSCRT) for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997:319a (abstract).

14. Housset M, Moulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, Colardelle F, Brunne P, Baillet F. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2150-2157.

15. Kachnic LA, Kaufmann DS, Heney NM, Althausen AF, Griffin PP, Zietman AL, Shipley WU. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1022-1029.

16. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr (1985). Familial and environmental interactions in bladder risk *Int J C* 35:703-706.

17. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Althausen AF, Hug EB, Toonkel ML, Sandler HM. Muscle-invading bladder cancer, RTOG Protocol 99-06: Initial report of a phase I/II trial of selective bladder-conservation employing TURBT, accelerated irradiation sensitized with cisplatin and paclitaxel followed by adjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;Vol 23 4506.

18. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, Zlotecki RA, Sause WT, True LD. The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 2000; 5:471-476.

19. Kent E, Sandler H, Montie J, Lee C, Herman J, Esper P, Fardig J, Smith DC. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2540-2545.
20. Morris D E , Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, Klein EA, Mohideen N, Hurwitz MD, Fraas BA, Roach M 3rd, Gore EM, Tepper JE. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostatecancer:an ASTRO outcomes initiative. In:*IntJRadiatOncolBiolPhys* 62 (2005) Nr. 1, S. 3-19.
21. Nichols RC, Jr., Sweetser MG, Mahmood SK, Malamud FC, Dunn NP, Adams JP, Kyker JS, Lydick K. Radiation therapy and concomitant paclitaxel/carboplatin chemotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a well-tolerated combination. *Int J Cancer* 2000; 90:281-286.
22. Peyromaure M, Slama J, Beuzeboc P, Ponvert D, Debre B, Zerbib M. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: report of a single institution. *Urology* 2004;63:73-77.
23. Quek M, Stein JP, Daneshmand S, Miranda G, Roffrey P Thangathurai Duraiyah, Skinner E , Lieskovsky G, Skinner D, Chang S. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy, *The Journal of Urology* 2006;175:886-890.
24. Rödel C, Dunst J, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Schrott KM, Sauer R. Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2001;177:82-8.
25. Rödel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061-71.
26. Rödel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Zorcher T, Papadopoulos T, Dunst J, Schrott KM, Sauer R. Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1303-1309.
27. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5536-5544.
28. Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, Phillips TL, Wassermann TH. RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1041-1042.

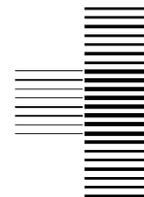
29. Sangar VK, McBain CA, Lyons J, Ramani VA, Logue JP, Wylie JP, Clarke NW, Cowan RA. Phase I study of conformal radiotherapy with concurrent gemcitabine in locally advanced bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:420-425.
30. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, Rochard F, Le Chevalier T, Lacour J. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother.Oncol.* 1989; 14:177-184.
31. Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivates compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 1998;40:121-127.
32. Shabsigh A, Kurtas R, Vora KC, Brook CM, Cronin AM, Savage C, Raj G, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, Donat SM. Defining Early Morbidity Of Radical Cystectomy For Patients With Bladder Cancer Using Standardized Reporting Methodology, *Eur Urol.* 2008;164-176.
33. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, Donnelly BJ, Venner PM, Perez CA, Murray KJ, Doggett RS, True LD. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16:3576-3583.
34. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk M, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic, EAU (European Association of Urology) *Eur Urol* 2008 Mar 978-90-70244-91-0.
35. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, True L, Shipley W. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14:119-126.
36. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M, Rich T, Shipley W, Curran W. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:13-47.
37. Varveris H, Delakas D, Anezinis P, Haldeopoulos D, Mazonakis M, Damilakis J, Metaxaris G, Chondros M, Mavromanolakis E, Daskalopoulos G, Dimitrakopoulos A, Kranidis A. Concurrent platinum and docetaxel chemotherapy and external radical

- radiotherapy in patients with invasive transitional cell bladder carcinoma. A preliminary report of tolerance and local control. *Anticancer Res* 1997; 17:4771-4780.
38. Veronesi U, Saccozzi R, Del VM, Banfi A, Clemente C, De LM, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N.Engl.J.Med.* 1981;305:6-11.
39. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott O, Krause FS, Schrott KM, Dunst J, Sauer R, Rödel C. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006; 24:2318-2324.
40. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS, Zehr EM, Heney NM, Althausen AF, McGovern FJ. A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. *J Urol* 1998; 160:1673-1677.

8. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|
| AWMF: | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| EAU: | European Association of Urology |
| BCG: | Bacillus Calmette-Guérin |
| CR: | Komplettremission |
| LENT : | Late effects of normal tissue |
| N0: | Negativer Lymphknotenstatus |
| N+: | Positiver Lymphknotenstatus |
| n: | Patientenanzahl |
| Pat.: | Patient |
| RCT: | Radiochemotherapie |
| Re-TURBT: | Restaging-TURBT |
| RT: | Radiotherapie |
| TURBT: | Transurethrale Elektroresektion des Blasen Tumors |
| UICC: | Union International Contre le Cancer |
| WHO: | Weltgesundheitsorganisation |
| RTOG: | Radiation Therapy Oncology Group |
| EGFR: | Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor |
| IPSS: | International Prostate Symptom Score |
| NCI-CTC: | National Cancer Institute Common Toxicity Criteria |
| MCV: | Methotrexat, Cisplatin, Vinblastin |
| dp: | 2x täglich |
| OAS: | Gesamtüberleben |
| LP: | Leukozytopenie |
| TP: | Thrombozytopenie |
| GU: | Urogenitaltrakttoxizität |
| GI: | gastrointestinale Toxizität |

9. Anhang

**Universitätsklinikum
Erlangen**


Strahlenklinik Postfach 2306 91012 Erlangen

Empfängeranschrift
**Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie**

Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Sauer

 Abteilung
 Ansprechpartner
 Telefon: 09131 85-32922
 Fax: 09131 85-34185
 E-Mail: christian.weiss@
 strahlen.imed.uni-erlangen.de
 Universitätsstraße 27, 91054 Erlan

 Öffentliche Verkehrsmittel:
 Buslinien 289, 293
 Haltestelle Lorlebergplatz

Liebe ehemalige Patientin, lieber ehemaliger Patient,

Sie waren an der urologischen und strahlentherapeutischen Universitätsklinik in Erlangen wegen eines Tumors der Harnblase in Behandlung. Wir hoffen, Sie sind bei guter Gesundheit und haben die Behandlungszeit in Erlangen in guter Erinnerung. Heute wenden wir uns an Sie, weil es für uns von besonderer Wichtigkeit ist, zu erfahren, ob und gegebenenfalls welche Langzeitfolgen durch die kombinierte Behandlung bei Ihnen aufgetreten sind. Nur so können wir unsere Behandlung weiter verbessern. Wir dürfen Sie daher herzlich bitten, die unten stehenden Fragen bezüglich Ihrer Blasenfunktion und deren Einfluss auf ihre Lebensführung zu beantworten. Den Brief übersenden Sie mit dem beiliegenden, frankierten Rückumschlag an uns zurück.

Wie häufig müssen sie durchschnittlich tagsüber Wasserlassen? _____ **Mal**
Wie häufig müssen sie durchschnittlich nachts Wasserlassen? _____ **Mal**
Haben sie Schmerzen beim Wasserlassen? Nein ja gelegentlich immer

Haben sie Probleme beim Stuhlgang? Wenn Ja welche? _____

Lebensqualitätsskala: Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre Symptome beim Wasserlassen zukünftig nicht mehr ändern würden?

Ausgezeichnet zufrieden überwiegend zufrieden teils zufrieden, teils unzufrieden

unglücklich sehr schlecht

Eine sehr wichtige Information für uns ist ferner die so genannte Blasenkapazität. Diese beschreibt die Menge an Urin, die ihre Blase speichern kann, ehe Sie einen deutlichen Drang zum Wasserlassen verspüren. Sie bestimmen diese Menge, indem sie das Wasserlassen so lange aufschieben, bis der Drang zum Wasserlassen für sie so deutlich spürbar und als nicht mehr aufschiebbar empfunden wird. Dann sammeln sie den Urin in einem Gefäß mit Milliliterangaben (z.B.: Küchenmessbecher) und schreiben diese Menge auf.

Abgemessene Urinmenge: _____ **ml**

Sollten Sie noch Fragen haben, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung (Tel.:09131/85 32899).

Wir danken Ihnen sehr für Ihre Mithilfe und verbleiben mit freundlichen Grüßen.

Prof. Dr. R. Sauer

PD. Dr. C. Rödel

Dr. C. Weiss

Dr. O.Ott

P. Balaouras

10. Danksagung

Meinen wissenschaftlichen Betreuern, Herrn Prof. Dr. med. Rainer Fietkau, Herrn PD Dr. med. Oliver Ott , Herrn Prof. Dr. med. Rolf Sauer, Herrn Prof. Dr. med. Claus Rödel, und Herrn Dr. med. Christian Weiß möchte ich für die Überlassung des Themas und für Ihren vielseitigen, fachlichen Rat herzlich danken. Stets verfolgten Sie den Fortgang dieser Arbeit mit großem Interesse und gaben hilfreiche Anregungen.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Tumorzentrums Erlangen-Nürnberg für die erwiesene Hilfsbereitschaft, die zur hohen Qualität der zugrunde liegenden Daten dieser Arbeit entscheidend beitrugen.

Meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und mich in sämtlichen schwierigen Lebenssituationen unterstützten.

Meiner Frau und meinen drei Kindern, die meinen Ehrgeiz zur Fertigstellung dieser Arbeit anspornten.

Zum Schluss möchte ich mich ausdrücklich bei allen Patienten bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben.

11. Lebenslauf

Persönliche Informationen:

Name: Panagiotis Balaouras
Geburtsdatum: 30.12.1976
Geburtsort: Nürnberg
Eltern: Vater: Nikolaos Balaouras, geb. 01.01.1937,
 Rentner
 Mutter: Stamatia Balaouras, geb. 20.09.1941,
 Rentnerin
Geschwister: Schwester: Eutychia Balaoura, geb. 05.04.1970,
 Archäologin
 Schwester: Panagiota Balaoura, geb. 11.05.1971,
 Philologin / Psychologin
Ehefrau: Georgia Vassiliadou, geb. 05.12.1976, Flugbegleiterin
Kinder: Tochter: Irini-Chrisovalantou Balaoura,
 geb. 16.05.2006
 Sohn: Nikolaos-Gabriel Balaouras,
 geb. 03.10.2007
 Tochter: Polixeni Balaoura,
 geb. 12.11.2009

Schulausbildung:

1987 – 1992 Private Grundschule der Rep. Griechenland, Nürnberg
1988 – 1994 Privates Gymnasium der Rep. Griechenland, Nürnberg
September 1994 Abitur

Studium:

| | |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1995 – 2002 | Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg |
| 30.09.1997 | Ärztliche Vorprüfung |
| 23.03.1999 | Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 20.09.2001 | Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 09.12.2002 | Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 15.12.2002 | Teilapprobation durch die Regierung von Unterfranken |
| 01.10.2004 | Approbation durch die Regierung von Unterfranken |

Wehrdienst:**01.02.2003 – 01.09.2003**

Ableistung des Wehrdienstes in der griechischen Armee

Beschäftigung:**15.12.2003 – 31.03.2008**Beginn der Beschäftigung als Assistenzarzt der Radiologie / Nuklearmedizin im
Radiologisch-Nuklearmedizinischen Zentrum, Nürnberg**01.04.2008 – 30.03.2010**Fortführung der Weiterbildung als Assistenzarzt der Radiologie am Institut für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Klinikums Nürnberg-Nord**01.04.2010 – heute**Fortführung der Weiterbildung als Assistenzarzt der Radiologie / Nuklearmedizin im
Radiologisch-Nuklearmedizinischen Zentrum, Nürnberg