

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Direktor: Prof. Dr. D. Vordermark

**Ergebnisse der modernen organerhaltenden Radiochemotherapie des
Harnblasenkarzinoms**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. (doctor medicinae)

Vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Monja Christel Fortenbacher

Geb. am 11.04.1990 in Baden-Baden

Gutachter/Gutachterin:

1. Herr Prof. Dr. med. D. Vordermark
2. Herr Prof. Dr. med. P. Fornara
3. Frau Prof. Dr. med. A. Wittig, Jena

21.08.2018

12.04.2019

Referat

Einleitung: Ziel dieser Arbeit war, das Gesamtüberleben nach blasenerhaltender Therapie bei muskel-invasivem Harnblasenkarzinom zu untersuchen.

Methoden: Es wurden alle Daten der Patienten, die an der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle im Zeitraum 2006 bis 2012 an einem muskel-invasiven Harnblasenkarzinom radiochemotherapiert wurden, retrospektiv ausgewertet. Im Median waren die 36 untersuchten Patienten 72 Jahre alt und erreichten im Charlson Comorbidity Index im Median 5 Punkte. Das T-Stadium verteilte sich auf 5 Patienten im T1-Stadium, 21 im T2, 7 im T3 und 3 Patienten im T4-Stadium. Die Radiotherapie erfolgte auf das Planungsvolumen Blase oder Blase inklusive Lymphabflussgebiet mit 1,8 – 3 Gy Einzeldosen bis zu einer Gesamtdosis von im Median 50,4 Gy. 21 Patienten erhielten einen zusätzlichen Boost auf das ehemalige Tumorbett mit 1,8 oder 2 Gy Einzeldosis bis im Median 9 Gy Boost-Gesamtdosis bis zu einer summierten Gesamtdosis bis im Median 59,4 Gy. Als Chemotherapeutikum kam am häufigsten Cisplatin zum Einsatz. Die Daten wurden mittels SPSS verarbeitet. Es wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und Häufigkeiten berechnet.

Ergebnisse: Die mediane Überlebensrate betrug nach 3 Jahren 48 % und nach 5-Jahren 38 %. Einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte die Anzahl der vorangegangenen transurethralen Resektionen ($p = 0,046$) und die Komorbiditäten als Indikation für die Radiochemotherapie ($p = 0,017$). Ein Trend konnte für das mediane T-Stadium vor Beginn der Therapie ($p = 0,054$) und für den Patientenwunsch als Indikationsstellung ($p = 0,079$) nachgewiesen werden. Der Charlson Comorbidity Index, das Geschlecht, die Nebenwirkungen der Therapie, das Alter und das angewendete Chemo- und Radiotherapieschema zeigten keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Bei insgesamt 6 Patienten kam es zu einem Rezidiv, bei einem Patienten zu einem Lokalrezidiv. Drei Patienten entwickelten im weiteren Verlauf Fernmetastasen.

Schlussfolgerung: Das Gesamtüberleben nach Radiochemotherapie nach TUR-B ist nach den vorliegenden Studien in etwa vergleichbar mit dem Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie. Die trimodale Therapie bietet somit eine sinnvolle alternative Therapie für muskelinvasive Harnblasenkarzinome, vor allem für ältere und komorbide Patienten.

Inhaltsverzeichnis

	Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	V
1	Einleitung	1
1.1	Anatomie der Harnblase	1
1.2	Epidemiologie und Ätiologie des Harnblasenkarzinoms	3
1.3	Pathologie des Harnblasenkarzinoms	5
1.4	Klinik und Diagnostik des Harnblasenkarzinoms	7
1.5	Therapie des Harnblasenkarzinoms	7
1.5.1	Goldstandard: radikale Zystektomie.....	7
1.5.2	Transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B).....	8
1.5.3	Trimodale Therapie	9
1.5.4	Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie	11
1.5.5	Adjuvante und neoadjuvante Radio(chemo-)therapie	12
1.5.6	Adjuvante intravesikale Therapie	13
1.5.7	Palliative Therapie	13
1.6	Prognose des Harnblasenkarzinoms	14
2	Fragestellung	16
3	Methodik	17
3.1	Datenerhebung	17
3.2	Methodik und Durchführung	18
4	Ergebnisse	20
4.1	Patientenkollektiv	20
4.2.	Gesamtüberleben	25
4.2.1.	Indikationsstellung zur Radio(chemo-)therapie	26
4.2.2.	Therapie vor Radio(chemo-)therapie	29
4.2.3.	Stadium und Grading des Tumors	30
4.2.4.	Bestrahlungsplanung und -durchführung	31
4.2.5.	Chemotherapie	32
4.2.6.	Nebenwirkungen der Therapie	32
4.3.	Auftreten von Rezidiven oder Metastasierung	35
4.4.	Ergebnisse bezüglich Blasenfunktion	36
5.	Diskussion	37
5.1.	Gesamtüberleben nach Radio(chemo-)therapie	37

5.2.	Alter und Komorbidität	39
5.2.1.	Chemotherapie bei älteren Menschen.....	40
5.2.2.	Negative Selektion.....	41
5.3.	Trimodale Therapie	42
5.4.	Bestrahlungskonzepte	43
5.5.	Chemotherapiekonzepte	45
5.6.	Nebenwirkungen	47
5.7.	Erhalt der Blasenfunktion und Lebensqualität	47
5.8.	Rezidive und Fernmetastasierung	48
5.9.	Prognostische Faktoren	49
5.10.	Ausblick	50
6.	Zusammenfassung	51
7.	Literaturverzeichnis	53
8.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	58
9.	Anhang	59
	Erfassung der Verträglichkeit der Radiotherapie nach Common Terminology Criteria for Adverse Events.....	59
10.	Thesen	61

Lebenslauf

Erklärungen

Danksagungen

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

A./Aa.	Arteria/Arteriae
Abb.	Abbildung
AKIN	Acute kidney Injury Network
BCG	Bacillus Calmette-Gurein
BTA	Bladder tumor Antigen
bzw.	beziehungsweise
CCI	Charlson Comorbidity Index
CrCl	Kreatininclearance
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d	Tag/Tage
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EAU	European Association of Urology
e.g.	Example given
EGFR	Epidermal growth factor receptor
et al.	et alii
FU oder 5-FU	5-Fluoruracil
fx	fraktioniert
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gy	Gray
Her-2	Human epidermal growth factor receptor 2
l	Liter
M.	Musculus
MCV	Methotrexat, Cisplatin, Vinblastin
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MVAC	Methotrexat, Vincristin, Adriamycin, Cisplatin
N./Nn.	Nervus/Nervi
NMP 22	Nukleäres Matrixprotein 22
o. g.	oben genannt
OP	Operation
R(C)T	Radio(chemo-)therapie
RKI	Robert-Koch-Institut

RNA	Ribonukleinsäure
s.	siehe
s. o./s. u.	siehe oben/unten
TUR-B	Transurethrale Resektion des Harnblasenkarzinoms
UICC	Union internationale contre le cancer
V./Vv.	Vena/Venae
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Das Harnblasenkarzinom ist der zweithäufigste Urogenitaltumor. Er liegt insgesamt auf Platz neun der häufigsten Tumorentitäten weltweit (Robert-Koch-Institut, 2015). Eine aktuelle S3-Leitlinie liegt bisher noch nicht vor, sie wird derzeit jedoch von einer Arbeitsgruppe bearbeitet auf der Basis der bestehenden EAU-Guidelines.

Neben der radikalen Zystektomie, einer Instillationstherapie oder Chemotherapie, bietet auch die Radiotherapie eine Möglichkeit der Behandlung.

Im Folgenden wurden die Daten der Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom, die an der Universitätsklinik Halle in der Klinik für Strahlentherapie radio(chemo-)therapiert wurden hinsichtlich des Gesamtüberlebens und prognostischer Faktoren ausgewertet.

1.1 Anatomie der Harnblase

Die Harnblase setzt sich aus Apex, Corpus, Cervix und Fundus urethrae zusammen und besitzt eine Reservoirfunktion für den in der Niere produzierten Harn. Sie liegt subperitoneal im kleinen Becken hinter der Symphyse.

Die Ureteren kommen von dorsal und treten schräg in die Harnblasenwand ein. Durch die enge Verbindung vom intramuralen Anteil des Harnleiters und der Blasenwand entsteht ein aktiver muskulärer Verschluss, der einen Harnreflux in die Ureteren verhindert.

Bei Männern liegt der Fundus vesicae an der Prostata, die Ampulle des Ductus deferens und die Glandula vesiculosa liegen an der Blasenrückwand. Bei Frauen grenzt die Vorderwand des Uterus von hinten und oben an die Harnblase. Der Uterus wird durch eine Blasenfüllung angehoben.

Die Wand der Harnblase ist dreischichtig und besteht aus der Tunica mucosa (Schleimhaut), der Tunica muscularis (Muskelwand) und der Tunica serosa (äußere Wandschicht).

Die Tunica mucosa besteht aus Urothel, welches bei zunehmender Füllung der Harnblase an Höhe abnehmen kann. Die Schleimhaut ist gut verschiebbar und bildet bei leerer Blase starke Falten.

Drei muskuläre Schichten bilden die Tunica muscularis. Die Muskelschichten sind untereinander vernetzt und bilden zusammen den M. detrusor vesicae. Eine Aktivierung dieses Muskels führt über eine Kontraktion zur Blasenentleerung.

Arteriell wird die Harnblase durch die jeweils paarigen A. vesicalis superior und durch die A. vesicalis inferior versorgt. Des Weiteren wird die Blase durch kleinere arterielle Äste direkt aus der A. rectalis media oder der A. pudenda versorgt. Der ausgedehnte Plexus venosus vesicalis sammelt das venöse Blut und fließt über die Vv. Vesicales in die Vv. Iliacae externae.

Der Lymphabfluss erfolgt über Lymphknoten der Harnblase (Nodi lymphoidei pre- und retrovesicales und Nodi lymphoidei vesicales laterales) über die iliakalen Lymphknoten in den Truncus lumbales.

Bei der Innervation der Harnblase unterscheidet man zwischen einem intrinsischen und einem extrinsischen System. Um den Tonus der Harnblase an den Füllungsgrad anzupassen, liegen vernetzte autonome Ganglienzellen in der Adventitia – das intrinsische System, welches durch vegetative Nerven moduliert werden könne. Das extrinsische System hingegen regelt die Harnblasenmuskulatur über vegetative Nervenstränge. Eine parasympathische Aktivierung führt zur Kontraktion des M. detrusor vesicae und somit zur Blasenentleerung, wohingegen eine Sympathikus-Aktivierung zum Blasenverschluss (Kontinenz) führt.

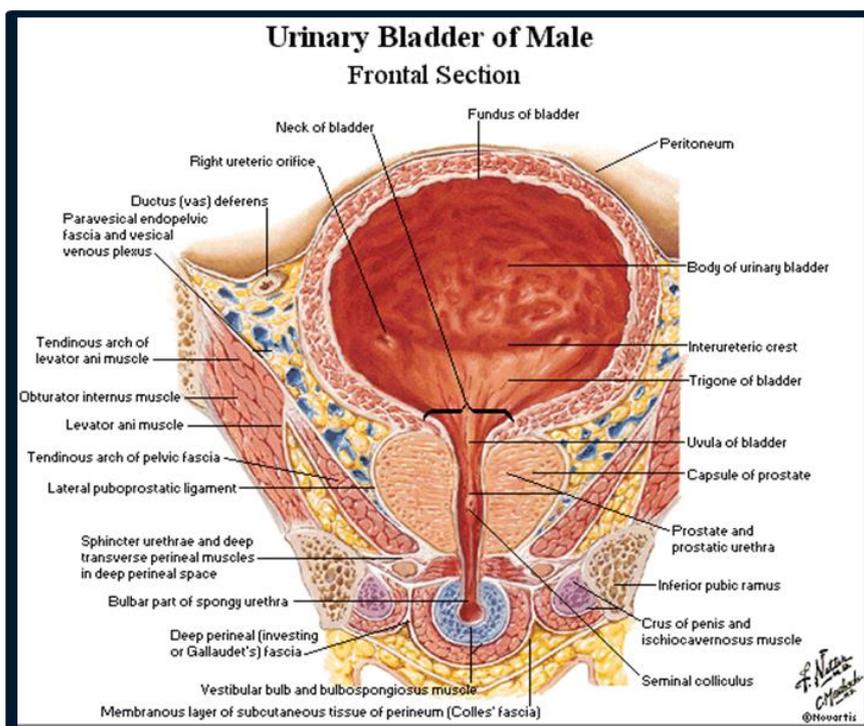


Abbildung 1: Anatomie der männlichen Harnblase; F. Netter Elsevier

1.2 Epidemiologie und Ätiologie des Harnblasenkarzinoms

2012 erkrankten in Deutschland rund 25.000 Patienten an einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, weltweit waren es über 380.000 Neuerkrankungen. Die Erkrankungsraten steigen mit dem Alter an. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei über 70 Jahren. Frauen sind im Vergleich zu Männern 3,8-mal häufiger betroffen (Robert-Koch-Institut 2015).

Häufig handelt es sich um Urothelkarzinome, welche auch multilokulär an der Blasenwand oder an den ableitenden Harnwegen auftreten können.

Nur 1 % der Fälle treten bei Patienten unter 40 Jahren auf. Insgesamt sind bei Männern die Erkrankungs- und Sterberaten deutlich regredient seit den 90er Jahren. Dies könnte zum Beispiel durch verringerten Tabakkonsum oder auch durch geringeren Kontakt zu kanzerogenen Stoffen im Beruf erklärt sein. Im Vergleich dazu liegen die Raten bei Frauen auf konstantem Niveau seit o. g. Zeitraum (Robert-Koch-Institut 2015).

Tabelle 1: Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms; Robert-Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012; 15.12.2015; ICD 10 Code D09.0: Carcinoma in situ der Harnblase; ICD 10 Code D41.4: Neubildungen unsicheren oder unbekanntes Verhaltens der Harnblase

Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C67

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	11.480 (22.430) ⁵	4.330 (7.380) ⁵	11.270 (21.810) ⁵	4.140 (7.100) ⁵	11.900	4.500
rohe Erkrankungsrate ¹	29,3 (57,3) ⁵	10,5 (17,9) ⁵	28,7 (55,5) ⁵	10,1 (17,3) ⁵	29,8	10,7
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	19,2 (37,8) ⁵	5,2 (9,6) ⁵	18,4 (36,0) ⁵	4,9 (9,1) ⁵	17,7	5,1
mittleres Erkrankungsalter ³	73 (73) ⁵	76 (74) ⁵	74 (73) ⁵	76 (75) ⁵		
Sterbefälle	4.046	1.891	3.791	1.826		
rohe Sterberate ¹	10,3	4,6	9,6	4,4		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	6,6	1,9	6,0	1,9		
5-Jahres-Prävalenz	35.500 (79.900) ⁵	11.100 (24.400) ⁵	35.100 (80.500) ⁵	10.800 (24.400) ⁵		
	<i>nach 5 Jahren</i>		<i>nach 10 Jahren</i>			
absolute Überlebensrate (2011–2012) ⁴	46 (44–53)	39 (33–52)	32 (27–36)	28 (22–37)		
relative Überlebensrate (2011–2012) ⁴	58 (54–66)	48 (41–64)	52 (48–58)	44 (36–57)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) ⁵ Werte in Klammern: inkl. in-situ Tumoren und Neubildungen unsicheren oder unbekanntes Verhaltens (D09.0, D41.4)

Ein Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms ist der aktive und auch der passive Nikotinabusus. Bei 50-65 % der betroffenen Männer und 20-30 % der betroffenen Frauen kann die Erkrankung darauf zurückgeführt werden. Gandini zeigte bereits 2008, anhand einer Metaanalyse von 216 Studien zwischen 1861 und 2003, eine signifikante Erhöhung des Harnblasenrisikos durch Zigarettenkonsum (Gandini et al. 2008). Auch das Risiko eines Rezidivs ist bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern erhöht (Lammers 2011 et al.).

Weiterhin erhöhen Benzidin, Naphthylamin, Aminodiphenyl, aromatische Amine, Dieselabgase und Carbon black signifikant das Risiko für ein Harnblasenkarzinom, wenn der Kontakt zu diesen Substanzen länger als zehn Jahre besteht. Diese Chemikalien finden unter anderem Verwendung in der Produktion von Farben und Textilien sowie in der Gummi- und Stahlindustrie. In Deutschland werden circa 100 Fälle/Jahr als Berufserkrankung anerkannt (Pashos et al. 2002).

Eine vorbestehende Radiotherapie im kleinen Becken z. B. nach gynäkologischen Tumoren oder nach Prostatakarzinom zeigte ein 2-4faches relatives Risiko für ein Harnblasenkarzinom (Chrouser et al. 2006). Außerdem besteht ein Risiko einer malignen Entartung nach einer Schistosomiasis der Harnblase oder nach chronischen Urogenitaltraktinfektionen (Abol-Enain 2008).

Des Weiteren haben Frauen ein erhöhtes Risiko zu erkranken und zeigen ein schlechteres Überleben im Vergleich zu Männern, auch nach Adjustierung in Bezug auf Nikotinabusus (Fajkovic H et al. 2011). Eine erhöhte Trinkmenge von über 2,5 l wirkt gegenüber einer Trinkmenge von weniger als 1,3 l protektiv. Dieser Effekt konnte auch bei Rauchern und Ex-Rauchern nachgewiesen werden (Brinkman, Zeegers 2008).

Das Zytostatikum Cyclophosphamid (Endoxan®) wird über den Urin ausgeschieden. Toxische Metabolite können dabei in Kontakt mit der Harnblasenwand ein Harnblasenkarzinom auslösen, auch noch nach vielen Jahren nach Medikamentengabe. Des Weiteren kann auch Mitomycin C und andere Zytostatika kanzerogen auf die Harnblasenwand wirken (Lopez-Beltran et al. 2017).

Sogenannte „Langsam-Acetylierer“ (Pat. mit einer niedrigen Aktivität der N-Acetyltransferasen) haben ein erhöhtes Risiko für Harnblasenkarzinome. Sie können durch verminderte Acetylierung die kanzerogenen Stoffe im Urin schlechter inaktivieren. Dieser Effekt zeigt sich besonders deutlich bei Rauchern (Garcia-Closas et al. 2013).

1.3 Pathologie des Harnblasenkarzinoms

Mit über 95 % liegen histologisch Urothelkarzinome vor den deutlich selteneren Plattenepithel- oder Adenokarzinomen. Man kann zwischen papillären oder flachen Neoplasien unterscheiden. Zu den papillären Neoplasien zählen das Papillom, die papilläre Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial, das papilläre Urothelkarzinom und das papillär invasive Urothelkarzinom. Die Hyperplasie vom flachen Typ, die reaktive Atypie, die Dysplasie und das Carcinoma in situ hingegen gehören zu den flachen Neoplasien.

Am häufigsten sind mit 70 % der Fälle Seiten- und Hinterwand befallen, Harnblasenhals und Trigonum sind in 20 % befallen, die Vorderwand liegt bei 10 %. Ein multifokales Wachstum tritt bei 50 % auf. Initial zeigt sich ein flaches oder exophytisches Wachstum. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Infiltration der Harnblasenmuskulatur und der Nachbarorgane.

Eine Lymphknotenmetastasierung erfolgt entlang der iliakalen, obturatorischen, prä-sakralen und aortalen Lymphabflusswege. Eine Fernmetastasierung betrifft häufig die Knochen, die Leber, die Lunge, das Peritoneum und/oder das Gehirn.

Einteilung der Tumorstadien nach TNM (UICC 2010) und Grading (WHO 2016)

- | | | |
|---|----|--|
| T | a | Nichtinvasives papilläres Karzinom |
| | is | Flaches anaplastisches Epithel mit geringgradiger Differenzierung, keine Invasion |
| | 1 | Infiltration bis in Lamina submucosa |
| | 2 | a. Infiltration bis zur inneren Hälfte der Lamina muscularis
b. Infiltration bis zur äußeren Hälfte der Lamina muscularis |
| | 3 | a. mikroskopische perivesikale Infiltration
b. makroskopische perivesikale Infiltration |
| | 4 | a. Infiltration Prostata, Uterus, Vagina
b. Infiltration Becken- oder Bauchwand |
| N | 0 | Keine befallenen Lymphknoten |
| | 1 | Solitäre Lymphknotenmetastase |
| | 2 | Multiple Lymphknotenmetastasen |
| | 3 | Lymphknotenmetastasen entlang der Aa. Iliacae communes |
| M | 0 | Keine Fernmetastasen |
| | 1 | Fernmetastasen |
| G | 1 | Gut differenziert |
| | 2 | Mäßig differenziert |
| | 3 | Schlecht bis undifferenziert |

1.4 Klinik und Diagnostik des Harnblasenkarzinoms

Klinisch auffällig werden die Patienten am häufigsten durch schmerzlose Hämaturie, seltener durch gesteigerten Harndrang, Pollakisurie oder Dysurie. Eine schmerzhaft Blase oder ein palpabler Unterbauchtumor treten erst in fortgeschrittenen Stadien auf. Flankenschmerzen durch Harnstau oder rezidivierende ascendierende Infektionen, Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder auch Knochenschmerzen sind späte Alarmsignale (Babjuk et al. 2008).

Neben der körperlichen Untersuchung, inklusive der digital rektalen und der gynäkologischen Inspektion und Palpation, kann eine Makrohämaturie und eine Urinzytologie mit dem mikroskopischen Nachweis von abgeschilferten Urothelzellen diagnostisch erste Hinweise liefern.

Spezielle Urinmarker (NMP 22, BTA stat und ImmunoCat) können nachgewiesen werden, sind aber in ihrer Sensitivität und Spezifität sehr unterschiedlich (Bsp. NMP 22 Sensitivität 47-100%, Spezifität 55-98%).

Im Anschluss an eine Sonografie der Harnblase und Niere sollte unbedingt eine Zystoskopie mittels flexibler Endoskope erfolgen. Hiermit kann die genaue Lokalisation, die Anzahl und das makroskopische Ausbreitungsmuster beurteilt werden. Außerdem besteht die Möglichkeit transurethrale Biopsien zur pathologischen Untersuchung zu entnehmen.

Um die lokale Ausbreitung sowie die lymphogene und hämatogene Metastasierung beurteilen zu können, empfiehlt sich eine Schnittbildgebung von Abdomen mit kleinem Becken, Thorax und Gehirn (Babjuk et al. 2008).

1.5 Therapie des Harnblasenkarzinoms

1.5.1 Goldstandard: radikale Zystektomie

Als Indikationen für eine radikale Zystektomie gelten nach Babjuk et al. die Tumorstadien T2-T4a, N0-Nx, M0, high-risk und rezidivierende oberflächliche Tumoren, BCG-resistente Tis, T1G3 Tumore und extensive papilläre Erkrankungen, die nicht durch TUR-B lokal kontrolliert werden können. Außerdem wird die radikale Zystektomie bei

allen Patienten angewendet, die auf die konservative Therapie nicht ansprechen. Palliativ wird bei Patienten mit Fistelbildung, zur Schmerzreduktion oder bei massiver Makrohämaturie radikal zystektomiert.

Neben der offenen Operation mit Lymphadenektomie besteht auch die Möglichkeit einer laparoskopischen Zystektomie. Der Vergleich beider OP-Methoden zeigt, dass die laparoskopisch operierten Patienten deutlich jünger, die OP-Zeiten signifikant länger, der Blutverlust sowie der Analgetikabedarf geringer und die Hospitalisierungszeit kürzer sind. Bezüglich Komplikationen, pathologischen Ergebnissen, lokaler Kontrollrate und Fernmetastasen bestehen keine Unterschiede (Babjuk et al. 2008).

Als postoperative Harnableitung bestehen mehrere Optionen; einerseits die orthotope kontinente Harnableitung mittels Ileumneoblase, oder die heterotrope kontinente Harnableitung mittels Pouch z. B. Mainz-Pouch 1, andererseits die inkontinente heterotrope Harnableitung mittels Harnleiterhautfistel, Ileumkonduit oder Kolonkonduit.

Bei Männern werden im Rahmen der radikalen Zystektomie außer der Harnblase noch die Prostata, die Samenbläschen, die regionalen Lymphknoten und die distalen Ureteren mitreseziert. Bei Frauen beinhaltet die radikale Zystektomie noch die ganze Urethra, die Vagina, den Uterus, die distalen Ureteren, sowie auch die regionalen Lymphknoten. Als regionale Lymphknoten zählen alle Beckenlymphknoten unterhalb der Aortenbifurkation. Entferntere Lymphknotenmetastasen sind eher selten.

Frühe postoperative Komplikationen sind unter anderem Ileusbildung, Übelkeit/Erbrechen, Harnwegsinfektionen, Katheterobstruktionen und/oder Anastomoseninsuffizienzen/-stenosen. Spät komplikationen sind Lymphozelen, Inkontinenz oder Harnretention.

Innerhalb von 5 Jahren nach Operation tritt bei 42 % aller Patienten ein Rezidiv auf. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt ca. 66 % (Babjuk et al. 2008).

1.5.2 Transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B)

Im Rahmen der diagnostischen Zystoskopie können bereits Proben zur Bestimmung der Infiltrationstiefe und des histologischen Typs entnommen werden. Bei kleinen, nichtinvasiven und gut differenzierten Harnblasenkarzinomen ist die TUR-B schon eine ausreichende Therapie. Bei Ta low grade, T1 oder high grade Tumoren empfiehlt sich eine Nachresektion nach 6 Wochen und regelmäßige Tumornachsorge mittels Kontrollzystoskopien (Babjuk et al. 2008).

1.5.3 Trimodale Therapie

Zur trimodalen Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms gehören die transurethrale Resektion und eine anschließende Radiochemotherapie. Sie wurde als organerhaltende Therapie konzipiert und soll die Lebensqualität der Patienten verbessern, indem die Funktion der Blase erhalten bleiben kann. Eine adäquate lokale Kontrolle kann weder nur durch transurethrale Resektion noch durch Radiochemotherapie alleine erreicht werden. Mehrere Studien s. u. konnten zeigen, dass die Kombination aller drei Therapien eine sinnvolle Alternative zur radikalen Zystektomie bietet.

Die moderne organerhaltende Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms entwickelte sich seit den 1980er Jahren stetig weiter. Die größten Zentren, die am wissenschaftlichen Fortschritt der trimodalen Therapie beteiligt waren, sind die Harvard Universität, die Universität Paris und die Universität Erlangen. Bereits in den 1980er Jahren konnte durch mehrere Studien gezeigt werden, dass für Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht zystektomiert werden konnten, eine Radiotherapie in Kombination mit Cisplatin eine sichere und sinnvolle Therapiealternative bietet (Shipley et al. 1987).

1988 führte Housset et al. eine prospektive Studie zur präoperativen Radiochemotherapie durch. Sie verabreichten 5-FU und Cisplatin während einer Radiotherapie als Induktionstherapie. Anschließend wurden erneute histopathologische Proben gewonnen. Die kompletten Responder erhielten eine Fortführung der Radiochemotherapie, non- bzw. inkomplette Responder wurden zystektomiert. Als Gesamtüberleben konnte eine 5-Jahresüberlebensrate von 63 % erreicht werden (Housset et al.).

1990 folgte eine Phase-II-Studie aus Erlangen, welche eine Radiochemotherapie mit Cisplatin nach transurethraler Resektion untersuchte. Es konnte eine 3-Jahresüberlebensrate von 66 % nachgewiesen werden mit einer Ansprechrate von 75 % (Sauer et al. 1990). In den folgenden Jahren konnte die organerhaltende Therapie in vielen weiteren Studien mit insgesamt über 1000 Patienten untersucht werden. Dabei ergaben sich 5-Jahresüberlebensraten von 50-60 % (Rödel et al. 2006).

Tabelle 2: Übersicht Studien zur trimodalen Therapie (nach Weiss und Sauer 2006)

Studie	Patienten- anzahl	Induktionstherapie		Com- plete respon- se (in %)	Adjuvante Therapie für komplette Responder	5 Jahres- über- lebensrate (in %)
		Neo- adjuvante Therapie	Radio- therapie			
Russell et al. (1990)	34	TUR-B	2 bis 44 Gy + 5 FU	81	2 bis 16 Gy + 5- FU	64
Rotman et al. (1990)	20	TUR-B	1,8 bis 60/65 Gy + 5-FU	74	-	39
Given et al. (1995)	93	TUR-B + 2-3 Zyklen MVAC oder MCV	1,8 bis 64,8 Gy + Cis- platin	63	-	39
Housset et al. (1997)	120	TUR-B	3 bis 24 Gy + Cispla- tin/5-FU	77	2,5 bis 20 Gy (fx) + Cisplatin/5- FU	63
Varveris et al. (1997)	42	TUR-B	1,8-2 bis 68-74 Gy + Cisplatin/ Docetaxel	62	-	78
Fellin et al. (1997)	56	TUR-B + 2 Zyklen MCV	1,8 bis 40 Gy + Cis- platin	50	2 bis 24 Gy (fx) + Cispla- tin	55
Cervek et al. (1998)	105	TUR-B + 2-4 Zyklen MCV	-	52	2 bis 50 Gy (fx)	58
Zapatero et al. (2000)	40	TUR-B + 3 Zyklen MCV	-	70	2-60 Gy (fx)	84
Arias et al. (2000)	50	TUR-B + 2 Zyklen MVAC	1,8 bis 45 Gy + Cis- platin	68	2 bis 20 Gy (fx)	48
Rödel et al. (2002)	415	TUR-B	1,8 bis 50,4/59,4 Gy + Car- bo- oder Cisplatin (+FU)	72	-	50
Chen et al. (2003)	23	TUR-B	1,8/2 bis 60/61,2 Gy + Cispla- tin/FU/ Leukovorin	89	-	69

Fortführung Tabelle 2

Studie	Patientenanzahl	Induktionstherapie		Complete response (in %)	Adjuvante Therapie für komplette Responder	5 Jahresüberlebensrate (in %)
		Neoadjuvante Therapie	Radiotherapie			
Peyromaure et al. (2004)	43	TUR-B	3 bis 24 Gy + Cisplatin/FU	74	2 weitere Zyklen Radiochemotherapie (Dosis nicht angegeben)	60
Danesi et al. (2004)	77	TUR-B + 2 Zyklen-MCV (42 Patienten)	1 Gy bis 69 Gy (3 Fraktionen/Tag) + Cisplatin + FU	90	-	58
Hussain et al. (2004)	41	TUR-B	2,75 Gy bis 55 Gy + FU und Mitomycin C	69	-	36
Kragelj et al. (2005)	84	TUR-B	1,8-2,2 bis 64 Gy + Vinblastin	78	-	25
Dunst et al. (2005)	68	TUR-B	1,8 bis 50,4-59 Gy + Cisplatin oder Paclitaxel	87	-	45

1.5.4 Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

Als Goldstandard für die Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzioms gilt die radikale Zystektomie. Um das Gesamtüberleben zu verbessern, begann man in den 1980er Jahren mit einer neoadjuvanten Chemotherapie.

Als Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie gelten Lymphknoten- oder Fernmetastasen, ein Rezidiv nach radikaler Zystektomie oder ein organüberschreitendes Wachstum.

Nach den Guidelines von Babjuk et al. aus dem Jahre 2008, welche zum Zeitpunkt der Therapie Grundlage der Therapie waren, besteht ein 1a Evidenzlevel für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 5-8 % in 5 Jahren durch neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin-haltigen Chemotherapeutika. Daher besteht eine Grad A Empfeh-

lung zur neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin-basierten Chemotherapeutika im Stadium T2-T4N0M0.

Die damalige Empfehlung lautet 2-4 Zyklen MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin) oder Gemcitabin/Cisplatin neoadjuvant beziehungsweise 4 Zyklen derselben Chemotherapeutika adjuvant bei hoher Rezidivwahrscheinlichkeit, je nach Histologie und Ansprechen (Babjuk et al. 2008).

Nach den aktualisierten Guidelines von Witjes et al. (2016) bleibt die Grad A Empfehlung für platinhaltige Chemotherapeutika im Stadium T2-T4aN0M0 bestehen. Die Therapie mit MVAC wird jedoch nur noch in selten Ausnahmefällen als Therapie empfohlen (Witjes et al. 2016).

1.5.5 Adjuvante und neoadjuvante Radio(chemo-)therapie

Eine alleinige Radiotherapie wird bisher in palliativer Intention vor allem zur lokalen Kontrolle des Tumors angewendet. Studien vor dem Jahre 2003 zeigten, dass die neoadjuvante Radiotherapie bis 40 Gy mit anschließender Zystektomie die lokale Kontrollrate und das Gesamtüberleben verbessere. Granfors et al. verglichen 2009 das Outcome von Patienten mit und ohne neoadjuvanter Radiotherapie und zeigten für das Downstaging eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 57 % mit Radiotherapie versus 7 % ohne Radiotherapie für alle T-Stadien. Am deutlichsten ist dieser Effekt bei den cT3 Tumoren zu sehen. Hier ergab sich 59 % Downstaging mit Radiotherapie im Gegensatz zu 0 % ohne neoadjuvante Radiotherapie.

Weitere Studien zeigten diesbezüglich ein verbessertes Downstaging nach adjuvanter Radiotherapie mit 45-50 Gy, konnten jedoch keinen Effekt auf das Gesamtüberleben nachweisen.

Das Zielvolumen umschließt die Harnblase mit einem Sicherheitssaum von 1,5-2 cm für eine Dosis von 60-66 Gy, inklusive eines Boostes durch externe Radiotherapie oder durch Brachytherapie. Es wurde bisher kein Vorteil eines erweiterten Zielvolumens auf das gesamte kleine Becken gezeigt (Babjuk et al. 2008).

1.5.6 Adjuvante intravesikale Therapie

Die Rezidivrate nach TUR-B kann durch eine einmalige Frühinstillation mit Mitomycin C um 40 % gesenkt werden. Als Kontraindikation gilt eine starke, dauerspülpflichtige Nachblutung.

Auch bei oberflächlichen Blasentumoren kann durch eine intravesikale Therapie die Rezidivrate und sogar die Progressionsrate gesenkt werden. Als Therapieoption, bei mittlerem Risiko für Progression und Rezidiv, kann neben Mitomycin C auch die BCG-Instillation gewählt werden. Bei hohem Risiko gilt BCG als effektivere Substanz. Hier besteht jedoch die Gefahr einer BCGitis. (Babjuk et al. 2008).

1.5.7 Palliative Therapie

In der palliativen Therapie ab Stadium T4b steht „best supportive care“ im Vordergrund. Ziel der Therapie ist Symptomkontrolle z. B. bei Blutung, bei Schmerzen im Rahmen der Metastasierung und/oder bei Harnstauung.

Als Therapieoptionen kommen beispielsweise die lokale palliative Radiotherapie, eine palliative Zystektomie, palliative Chemotherapie, Harnleiterschienung oder perkutane Nephrostomie in Frage. Bei Knochenmetastasen bietet sich eine Bisphosphonat-Therapie, eine palliative Radiotherapie oder eine operative Stabilisierung an. Blutungen lassen sich z. B. durch (Laser-) Koagulation, durch Silbernitratspülung oder durch Formalininstillation lokal stoppen. Eine radikale Zystektomie sollte stets die Methode der letzten Wahl sein (Babjuk et al. 2008).

1.6 Prognose des Harnblasenkarzinoms

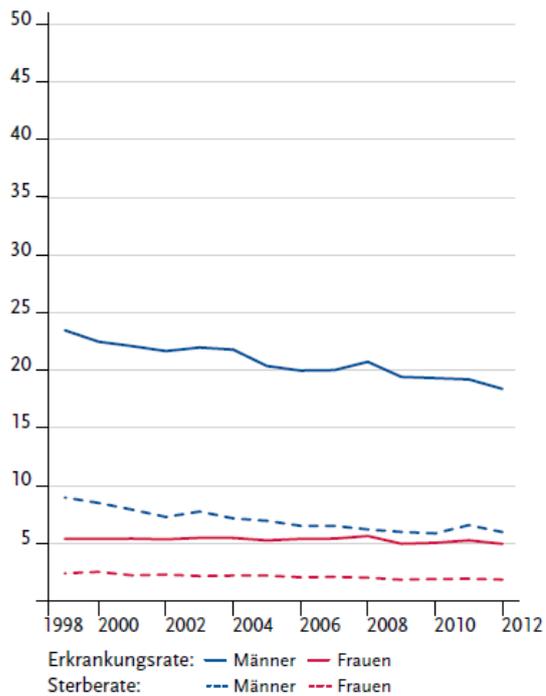
Die Prognose des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ist abhängig von Tumorstadium, Grading und den Komorbiditäten. Die 5-Jahresüberlebensraten nach Diagnosestellungen liegen nach dem Robert-Koch-Institut für Männer bei ca. 45 % und bei Frauen bei 40 %. Die relativen Überlebensraten liegen bei Männern bei 60 % und bei Frauen bei 50 % (Robert-Koch-Institut 2015). Die relative Überlebensrate entspricht in etwa dem krankheitsspezifischen Überleben und korrigiert die Überlebensrate um die Sterberate der Normalbevölkerung.

In Abbildung 2 (s. u.) sieht man, dass die Erkrankungsrate und Sterberate der Männer seit 1998 leicht rückläufig ist, wobei die Erkrankungs- und Sterberate bei den Frauen im Zeitraum von 1998 bis 2012 stabil geblieben ist. Die absolute Zahl der Neuerkrankungen liegt in diesem Zeitraum, sowohl bei Frauen als auch bei Männern, weitestgehend auf stabilem Niveau.

Die absoluten Überlebensraten liegen unter Einbezug der unklaren Raumforderungen und Carcinomata in situ deutlich über oben genannten 5-Jahresüberlebensraten. Dieser Effekt lässt sich auch auf die relative Überlebensrate übertragen (s. Abbildung 3).

Bei Tumoren in den Stadien Ta bis T1b kommt es bei insgesamt 70 % zu einem oberflächlichen Rezidiv nach TUR-B. Bei invasiven Tumoren liegt nach Stein die mediane Zeit bis zum Rezidiv bei 12 Monaten (4 Monaten bis 12 Jahren) (Stein et al. 2001). Die mittlere Überlebenszeit bei solitären Lymphknotenmetastasen liegt bei 30 Monaten, die 5-Jahresüberlebensrate bei 33 %. Mit Fernmetastasen verkürzt sich die mittlere Überlebenszeit auf 6-9 Monate ohne Therapie und 14 Monate unter Chemotherapie (Babjuk et al. 2008).

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 1999–2012 je 100.000 (Europastandard)



Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 1999–2012

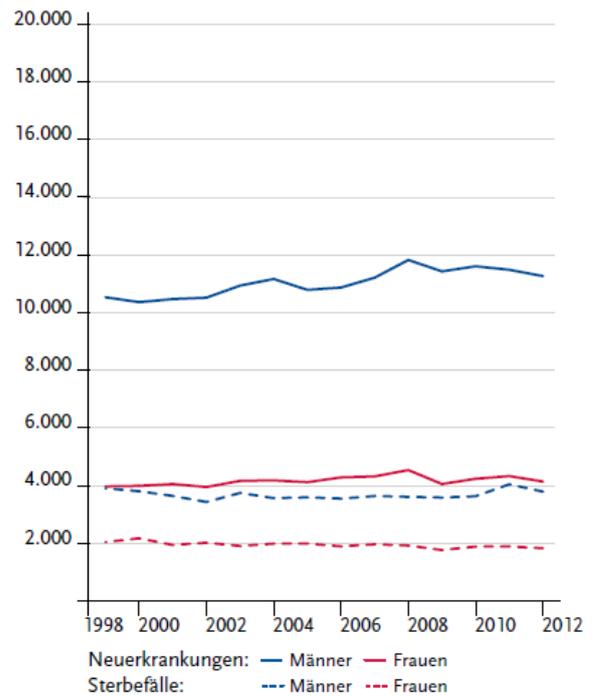
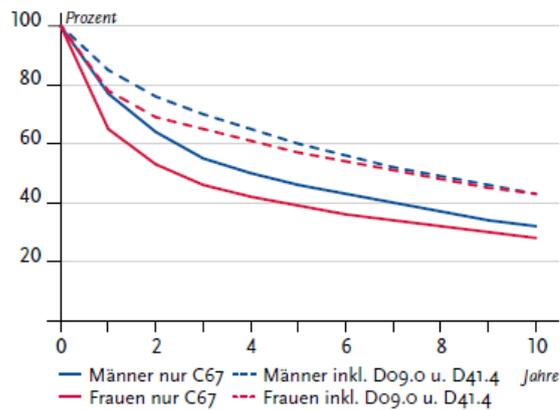


Abbildung 2: altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate, absolute Zahlen der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, RKI Krebs in Deutschland 2011/2012

Absolute Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 2011–2012



Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 2011–2012

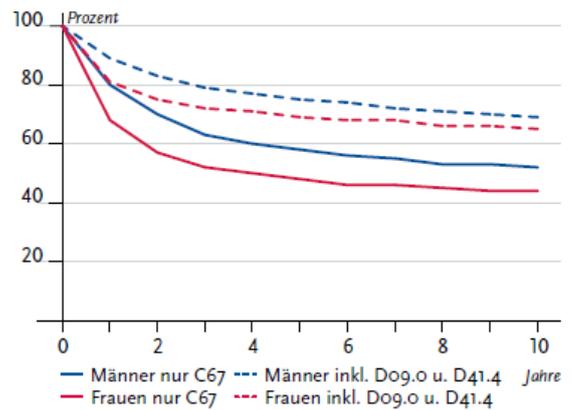


Abbildung 3: absolute und relative Überlebensraten; RKI Krebs in Deutschland 2011/2012

Legende zu Abbildung 2 und 3:

ICD 10 Code C67: Bösartige Neubildung der Harnblase

ICD 10 Code D09.0: Carcinoma in situ der Harnblase,

ICD 10 Code D41.4: Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnblase

2 Fragestellung

Es stellt sich die Frage, ob eine alleinige Radiotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie tatsächlich nur zur lokalen Tumorkontrolle oder nur bei inoperablen Patienten infrage kommt oder ob durch die Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie das Gesamtüberleben nicht sogar verbessert werden kann.

Somit liegt der primäre Endpunkt dieser Arbeit im Gesamtüberleben der Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom unter Radio(chemo-)therapie. Sekundäre Endpunkte waren die Analyse der tumorspezifischen und patientenbezogenen Einflussfaktoren für Überleben, lokale Tumorkontrolle sowie akute und chronische Toxizität. Es wurden hierfür Patientendaten der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale) aus den Jahren 2006-2012 verwendet.

3 Methodik

3.1 Datenerhebung

Zunächst wurde ein Datenerhebungsbogen erstellt, der alle Parameter enthielt, welche in der vorliegenden Studie aufgenommen werden sollten.

Im Zeitraum von 2006-2012 wurden am Universitätsklinikum Halle (Saale) 36 Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom radio(chemo-)therapiert. Diese Patientendaten wurden pseudonym aus der im Universitätsklinikum verwendeten Computerprogramme Lantis und Orbis und den schriftlichen Patientenakten erhoben und zunächst in einer Microsoft Excel Tabelle ausgewertet.

Alle Patienten, die zuvor zystektomiert worden sind, wurden ausgeschlossen. Unter Verwendung der deskriptiven Statistik und der explorativen Datenanalyse wurden Informationen über Mittelwerte, Mediane, Minima, Maxima und Standardabweichungen einzelner Variablen gewonnen sowie Häufigkeiten bestimmt.

Es wurden Patienten in allen Tumorstadien eingeschlossen. Die Entscheidung zur Radio(chemo-)therapie wurde aufgrund des Alters, des Tumorstadiums, der Inoperabilität oder durch die Ablehnung des Patienten einer Operation gefällt.

Ausgeschlossen wurden nur Patienten, welche an einer Fernmetastase eines Harnblasenkarzinoms bestrahlt wurden.

Die Nebenerkrankungen der Patienten wurden mittels Charlson Comorbidity Index erhoben (s. u.).

Komorbidität – Charlson-Comorbidity-Index

Herzinfarkt	1	<input type="checkbox"/>	Hemiplegie	2	<input type="checkbox"/>
Herzinsuffizienz	1	<input type="checkbox"/>	Nierenerkrankungen	2	<input type="checkbox"/>
PAVK	1	<input type="checkbox"/>	DM mit Endorganschäden	2	<input type="checkbox"/>
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	1	<input type="checkbox"/>	Tumorerkrankungen	2	<input type="checkbox"/>
Demenz	1	<input type="checkbox"/>	Leukämie	2	<input type="checkbox"/>
Chron. Lungenerkrankungen	1	<input type="checkbox"/>	Lymphom	2	<input type="checkbox"/>
Kollagenosen	1	<input type="checkbox"/>	Lebererkrankungen	3	<input type="checkbox"/>
Ulkus	1	<input type="checkbox"/>			
Leichte Lebererkrankung	1	<input type="checkbox"/>	AIDS	6	<input type="checkbox"/>
DM ohne Endorganschäden	1	<input type="checkbox"/>	metastasierter Tumor	6	<input type="checkbox"/>
Summe (nicht nach Alter adjustiert):			_____		
Summe (nach Alter adjustiert):			_____		

3.2 Methodik und Durchführung

Bezüglich der Krankengeschichte wurden besonders das Alter bei Diagnosestellung, das Staging und Grading des Tumors erfasst. Außerdem wurden die Komorbiditäten anhand des Charlson Comorbidity Index, die initialen Symptome und die Anzahl der transurethralen Resektionen erhoben.

Des Weiteren waren von Interesse der Grund für die Therapieentscheidung, das Zielvolumen, die Entscheidung für oder gegen und Begründung für die Chemotherapie. Die Verträglichkeit der Radio(chemo-)therapie wurde anhand des Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 vom Mai 2009 (CTCAE s. u.) gemessen.

Die Überlebenszeit wurde anhand der Daten des Einwohnermeldeamtes errechnet aus dem Zeitraum zwischen Beginn der Therapie und Todeszeitpunkt oder zwischen Ende der Therapie bis maximal dem 14.10.2013.

Die Auswertung der Daten erfolgte anhand der Statistiksoftware IBM-SPSS Predictive Analytics. Die Analyse der Überlebenszeiten in Bezug auf verschiedene Parameter erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analysen. Die Ergebnisse dieser Analysen wurden mittels log-rank-Test auf ihre Signifikanzen überprüft. Das Signifikanzniveau wurde mit 5 %, $p = 0,05$ festgelegt.

Als deskriptive Maße wurden absolute und kumulative Häufigkeiten erstellt und bestimmt. Sie wurden mit den jeweiligen Standardabweichungen und Mittelwerte angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die Patienten waren bei Erstdiagnose im Median 72 Jahre alt.

Nur 16 % aller Patienten waren weiblich, 84 % männlich und 33 % aller Patienten waren katheterpflichtig.

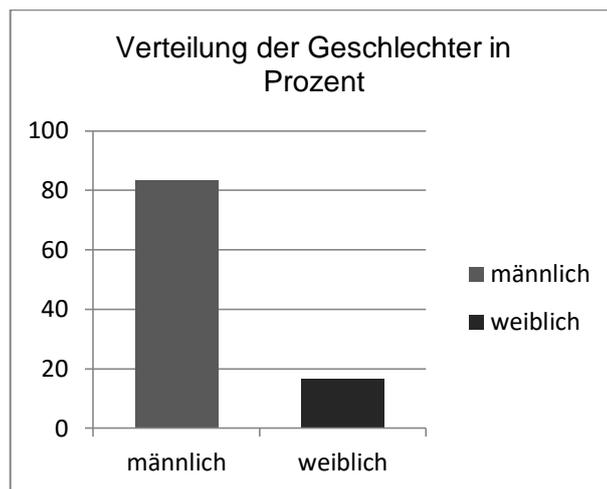


Abbildung 4: Verteilung der Geschlechter in Prozent

Das initiale TNM und das TM-Stadium vor Beginn der Radiochemotherapie wurden erfasst, um mögliche Änderungen des Stadiums durch vorangegangene Therapien darstellen zu können.

In über der Hälfte der Fälle wurde das Staging inkomplett durchgeführt, sodass über die lymphonodale und die Fernmetastasierungen keine ausreichenden Daten vorliegen und somit nicht eindeutig zugeordnet werden konnten (Nx und Mx).

Nur ein Sechstel der Patienten war nach anfänglicher transurethraler Resektion als R0 geführt, fünf Sechstel der Patienten blieben nach initialer transurethraler Resektion R1, das heißt nicht vollständig reseziert.

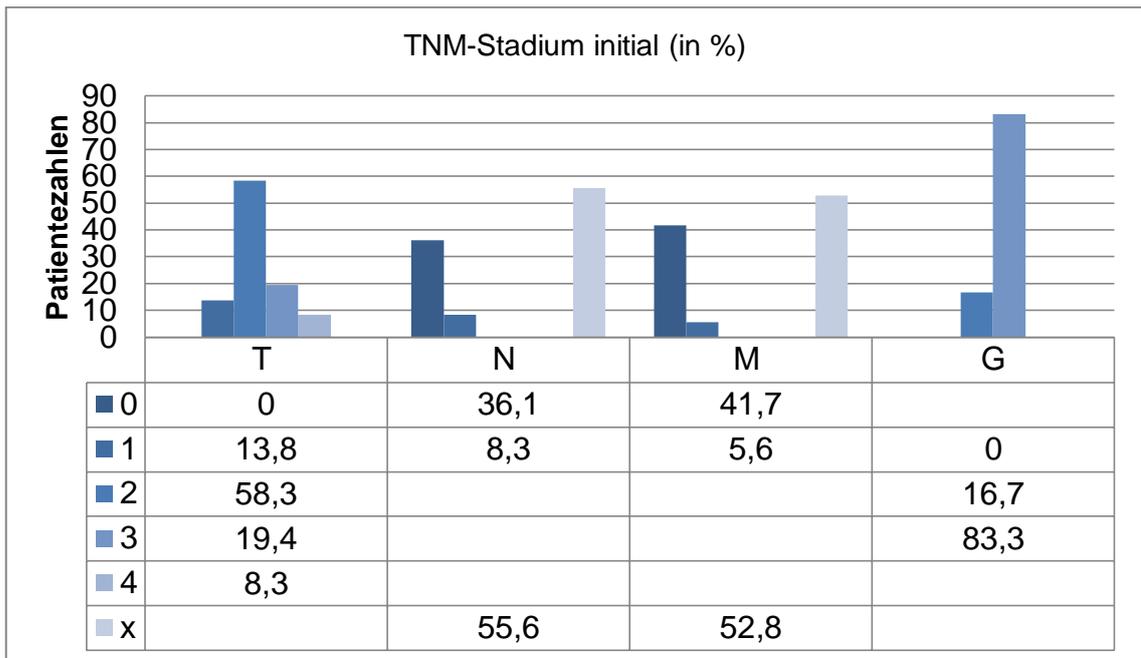


Abbildung 5: initiales TNM-Stadium vor Therapie

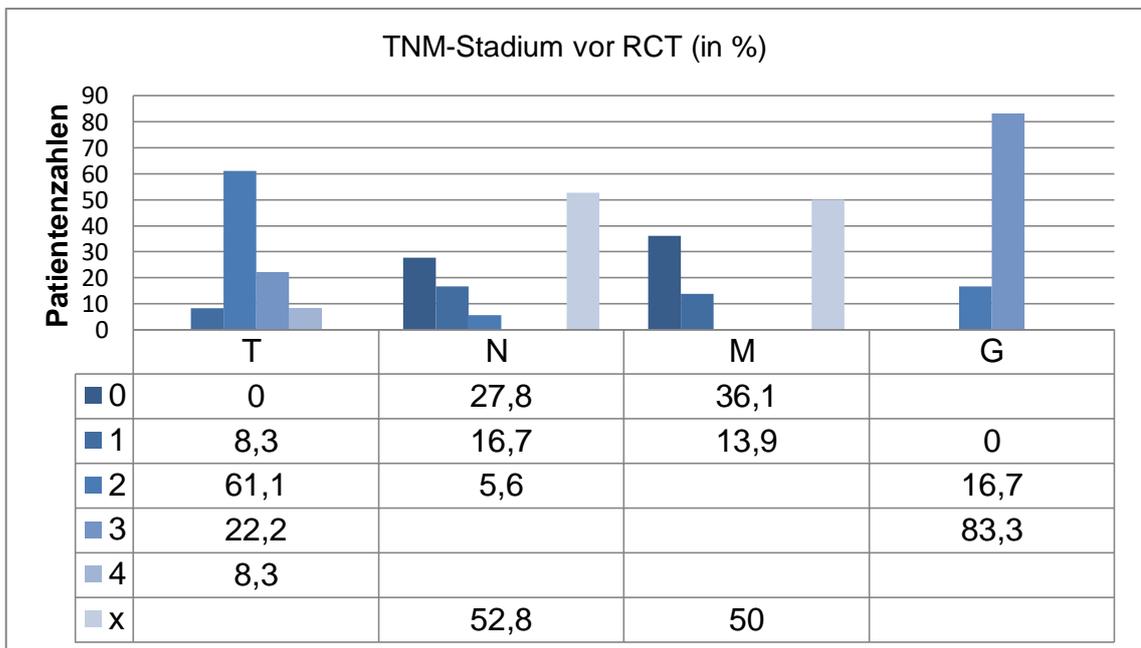


Abbildung 6: TNM Stadium vor Radio(chemo-)therapie

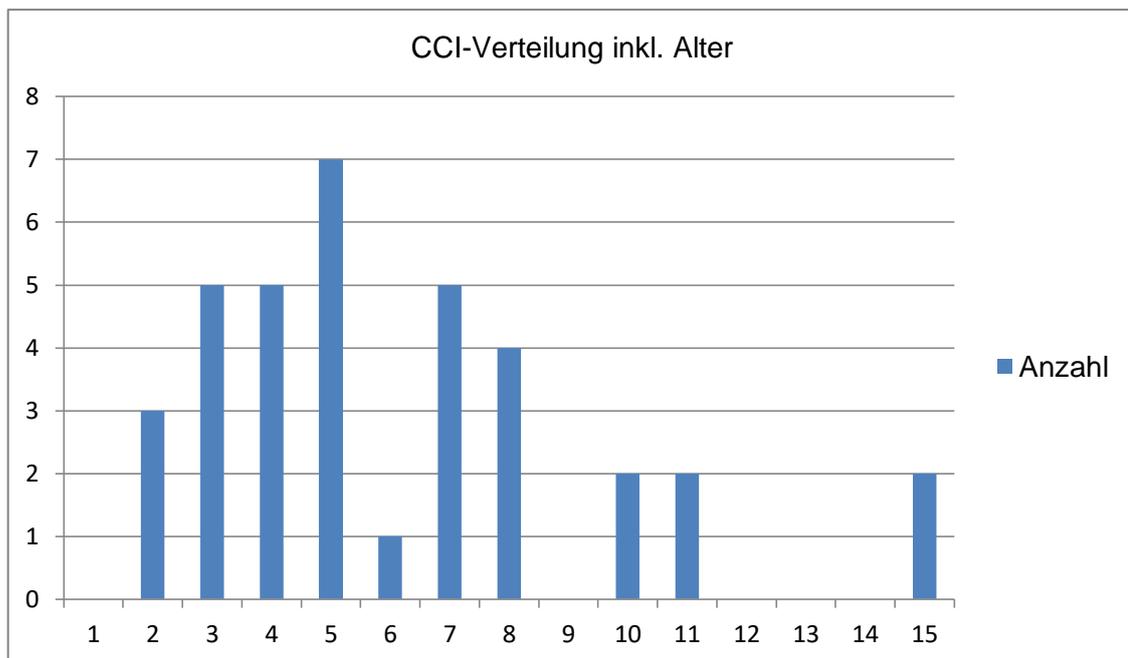


Abbildung 7: Verteilung des Charlson-Comorbidity-Index nach Alter adjustiert

22 der 36 Patienten erhielten neben der Radiotherapie eine Chemotherapie, wovon 36,36 % die Chemotherapie aus verschiedenen Gründen abbrachen. Als Chemotherapeutika kamen unter anderem Cisplatin, Carboplatin, Taxol oder Gemcitabine zum Einsatz sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie. Je nach Verträglichkeit erhielten die Patienten ein bis sechs Zyklen. Cisplatin als Monotherapie kam bei sechs Patienten zum Einsatz, Taxol bei zwölf Patienten und Gemcitabine oder eine Kombinationstherapie bei insgesamt 2 Patienten.

Die Bestrahlungsplanung erfolgte nach ausführlicher Aufklärung des Patienten zunächst über ein Planungs-CT. Als Zielvolumen wurde bei zehn Patienten nur die Blase mit Sicherheitssaum, bei 26 Patienten die Blase und das Lymphabflussgebiet festgelegt und konturiert. Im Median wurde eine 4-Felder-Technik gewählt. Der Median der Patienten erhielt eine Gesamtdosis von 50,4 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy.

Bei 21 Patienten wurde ein zusätzlicher Boost auf das Tumorbett von im Median 1,8 Gy auf eine Boost-Gesamtdosis von im Median 9 Gy. Dabei kamen Energien zwischen 6 und 15 MV zum Einsatz.

Zur Sicherung der optimalen Radiatio sollte sich die Blase im selben Füllungsstatus wie zur Zeit des Planungs-CTs befinden. Dies lässt sich sicherstellen, indem man sowohl das Planungs-CT, als auch die folgenden Bestrahlungen bei vollständig entleerter Blase (z. B. bei Dauerkatheträgern) durchführt.

Tabelle 3: Einzeldosen der Radiotherapie: Häufigkeiten und Prozent

Einzel- dosen (in Gy)	Häufigkeit	Anteil (%)
1,8	22	61,11
2	2	5,56
2,5	4	11,11
3	8	22,22

Tabelle 4: applizierte Gesamtdosen der Hauptserie: Häufigkeiten und Prozent

Gesamt- dosen (in Gy)	Häufigkeit	Anteil (%)
12	1	2,78
21	1	2,78
36	3	8,33
39,6	1	2,78
40	4	11,11
42	1	2,78
45	3	8,33
48	1	2,78
50,4	20	55,56
54	1	2,78

Tabelle 5: Einzeldosen Boost: Häufigkeiten und Prozent

Einzel- dosen (in Gy)	Häufigkeit	Anteil (%)
1,8	19	90,84
2	2	9,52

Tabelle 6: applizierte Gesamtdosen Boost: Häufigkeiten und Prozent

Gesamt-dosen (in Gy)	Häufigkeit	Anteil (%)
2	1	4,77
5,4	6	28,57
9	12	57,14
10	1	4,78
14,4	1	4,78

Tabelle 7: Chemotherapiekonzepte: Häufigkeiten und Prozent

Konzept	Häufigkeit	Anteil (%)
Keine Chemo- therapie	16	44,44
Cisplatin	6	16,67
Taxol	12	33,33
Sonstige	3	5,56

Tabelle 8: applizierte Chemotherapiezyklen: Häufigkeiten und Prozent

Zyklen	Häufigkeit	Anteil (%)
1	3	15,79
2	3	15,79
2,5	2	10,53
3	3	15,79
4	2	10,53
5	5	26,32
6	1	5,26

4.2. Gesamtüberleben

Zum Ende des Betrachtungszeitraumes (Rückmeldung des Einwohnermeldeamtes) waren noch 13 Patienten am Leben und 23 waren bereits verstorben. Die Gesamtüberlebenszeit lag zwischen 0,03 und 89,8 Monaten nach Beginn der ersten Radiatio. Die 3-Jahresüberlebensrate lag bei 48 %, die 5-Jahresüberlebensrate bei 38 % der Patienten.

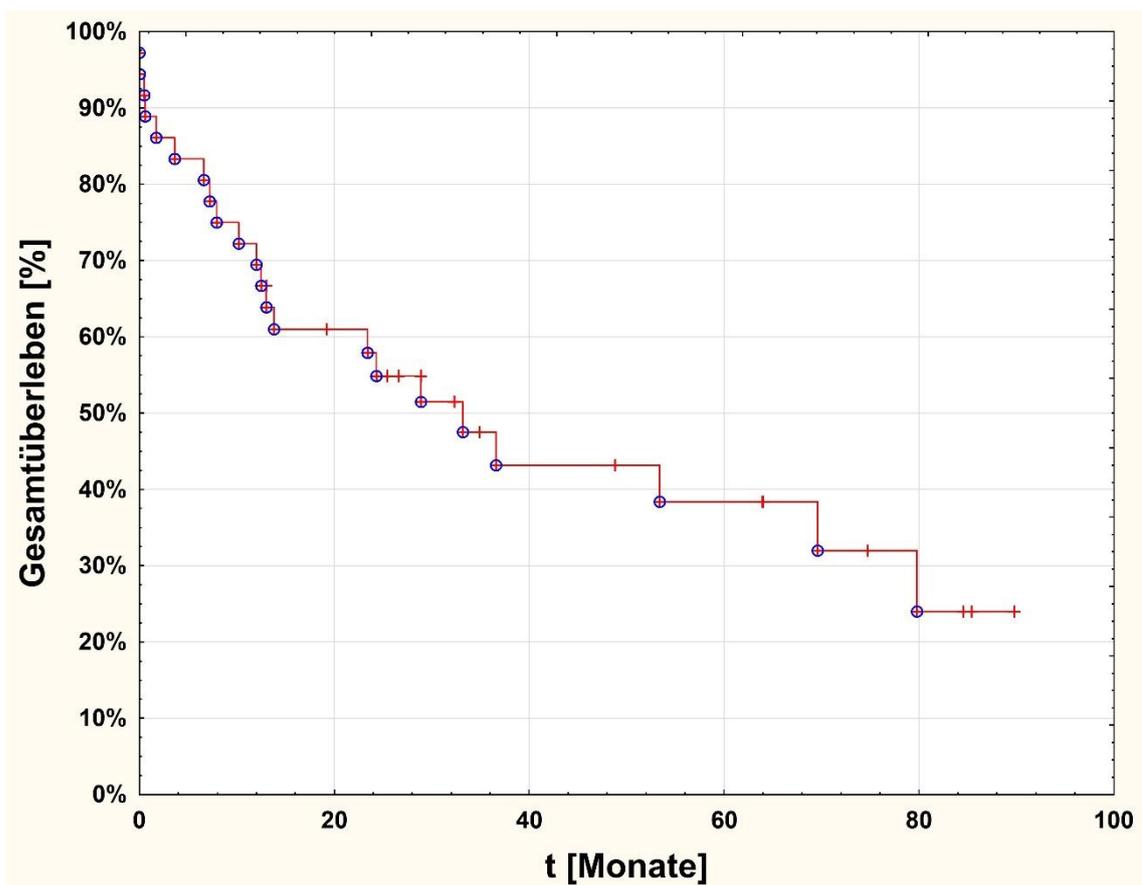


Abbildung 8: Gesamtüberleben, 3-JÜR 48 %, 5-JÜR 38 %

4.2.1. Indikationsstellung zur Radio(chemo-)therapie

Einen statistisch relevanten Einfluss ($p = 0,017$) auf das Gesamtüberleben zeigte die Indikationsstellung „Komorbiditäten“. Für ein Drittel der eingeschlossenen Patienten war dies der Grund zur Entscheidung für eine Radio(chemo-)therapie. Konnte der Patient aufgrund seiner Komorbiditäten nicht operiert werden und musste deshalb radio(chemo-)therapiert werden, war das Gesamtüberleben statistisch relevant schlechter als bei Patienten, die aus anderen Gründen radio(chemo-)therapiert wurden.

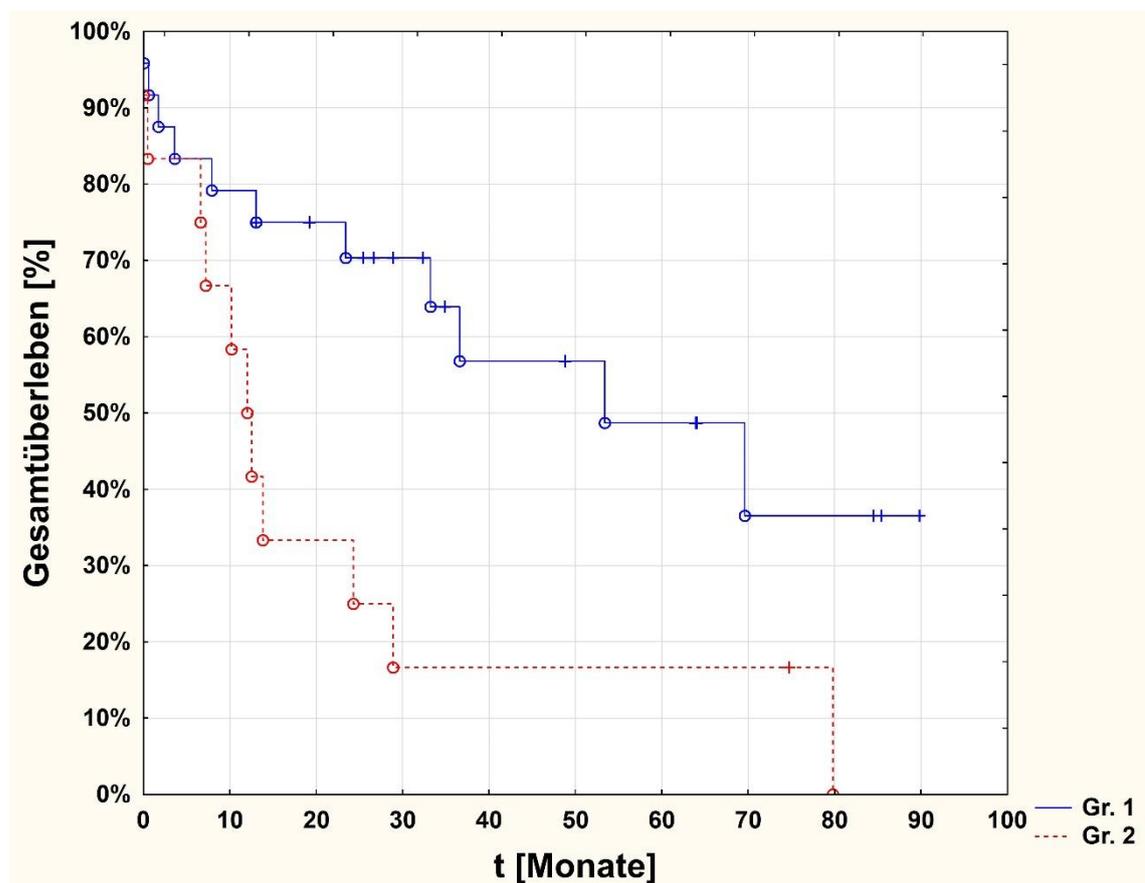


Abbildung 9: Gesamtüberleben bei Indikationsstellung Komorbidität

Legende zu Abbildung 9:

Gruppe 1 Komorbiditäten ohne Einfluss auf die Indikationsstellung

Gruppe 2 Komorbiditäten als Indikationsstellung zur Radiochemotherapie

Im Gegensatz dazu zeigt der Charlson Comorbidity Index keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, weder mit, noch ohne Berücksichtigung des Patientenalters, wenn man den Median von 5 bzw. 3 Punkten als Cutoff wählt und bezüglich des Überlebens ($p = 0,623$ und $p = 0,503$) gegenüberstellt.

Auch das Patientenalter alleine zeigt keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Weder das Alter bei Erstdiagnose, noch das Alter bei Beginn der R(C)T beeinflusst das Gesamtüberleben statistisch relevant. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 72 Jahren, zu Beginn der Radio(chemo-)therapie waren die Patienten im Median 73,3 Jahre alt. Die Indikation der Patienten zur RCT wurde bei 22 % der Patienten aufgrund des Alters gestellt.

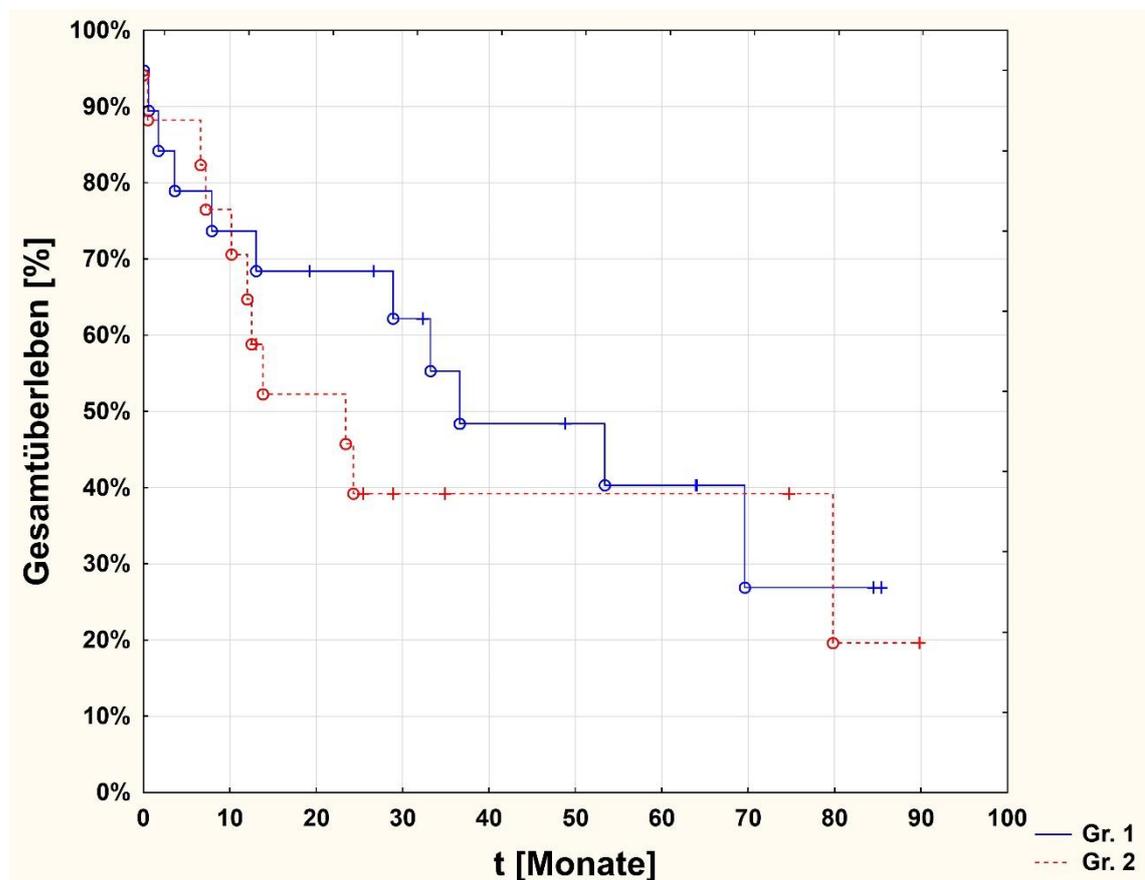


Abbildung 10: Gesamtüberleben nach CCI ohne Altersadjustierung

Legende zu Abbildung 10:

Gruppe 1 kleiner gleich 3 Punkte im CCI

Gruppe 2 größer 3 Punkte im CCI

Der Großteil der untersuchten Patienten war männlich (83,33 %). Ebenso wie für das Alter, konnte jedoch auch für das Geschlecht der Patienten kein Effekt auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden ($p = 0,107$).

Eine funktionelle Inoperabilität lag bei sechs der untersuchten Patienten vor. Diese scheint jedoch ebenfalls keinen Einfluss auf die Überlebenszeit nach R(C)T zu haben ($p = 0,41$).

Auch die Indikationsstellung aufgrund des Tumorstadiums scheint keinen Effekt zu zeigen ($p = 0,352$ und $p = 0,928$). Diese Indikation wurde bei 36,11 % der Patienten gestellt.

Rund 20 % der Patienten äußerten den Wunsch zu einer RCT. Diese Gruppe wies einen Trend zu verbessertem Gesamtüberleben auf ($p = 0,079$). Das 3-Jahresüberleben war bei der Gruppe mit Patientenwunsch zur R(C)T 48 % versus 39 % bei den Patienten, deren Indikation aus anderen Gründen gestellt wurde.

Tabelle 9: Indikation zur Bestrahlung, Ergebnisse für Gesamtüberleben

Indikation	p-Wert	Gruppenzuordnung
Patientenwunsch	0,079	0 = andere Gründe
		1 = geäußert
Funktionelle Inoperabilität	0,417	0 = nicht vorliegend
		1 = vorhanden
Komorbiditäten	0,017	0 = keine Ursache für Entscheidung
		1 = Entscheidungsgrund
TNM- Stadium	0,928	0 = keine Ursache für Entscheidung
		1 = Entscheidungsgrund
Alter	0,352	0 = keine Ursache für Entscheidung
		1 = Entscheidungsgrund

4.2.2. Therapie vor Radio(chemo-)therapie

94 % aller Fälle wurden vor der Radio(chemo-)therapie zwischen ein- und neunmal transurethral reseziert. Der Median der transurethralen Resektion (Median = 3) vor Beginn der R(C)T scheint keinen Effekt auf das Gesamtüberleben zu zeigen. Im Gegensatz dazu zeigen die Gesamtzahlen der vorangegangenen transurethralen Resektionen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,046$). Dies ist insbesondere interessant, da es keinen Einfluss auf das Überleben zeigt, ob es bei der initialen TUR zu einer R0 oder R1 Resektion gekommen ist ($p = 0,969$).

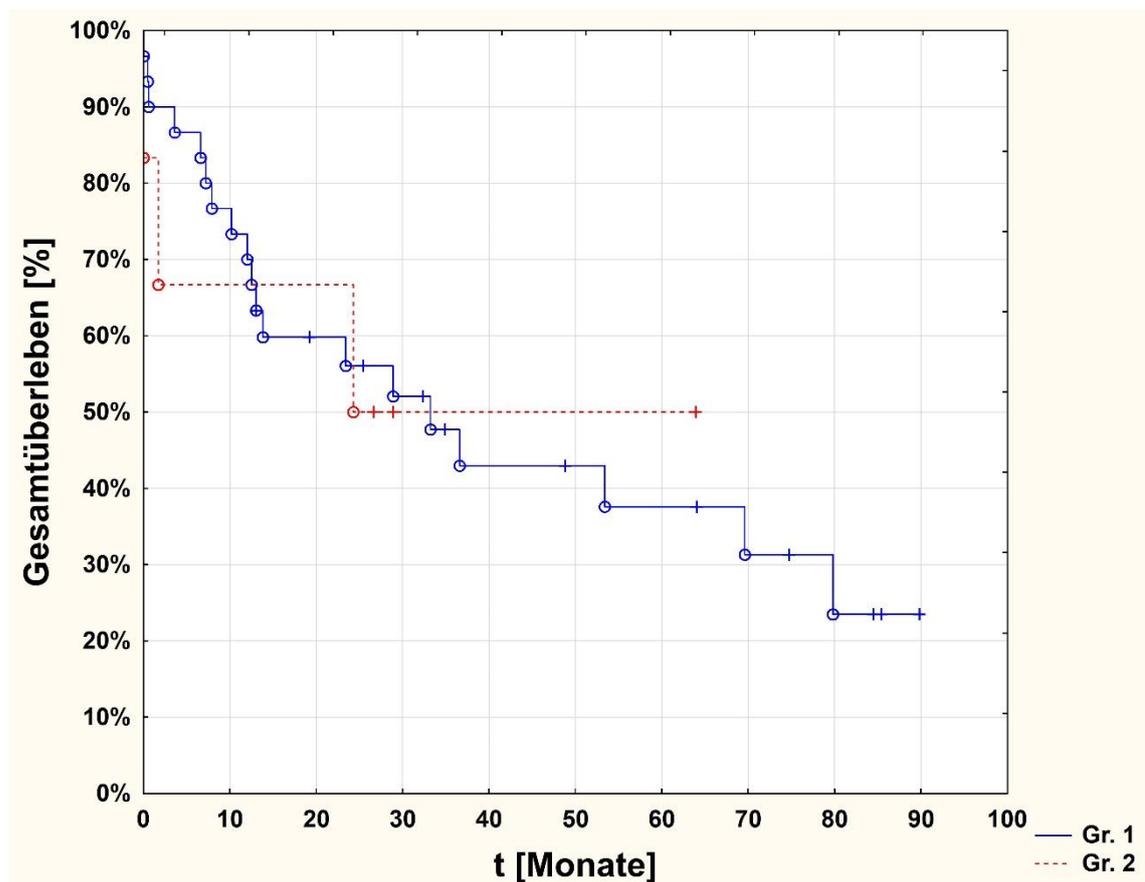


Abbildung 11: Gesamtüberleben nach initialer TUR

Legende zu Abbildung 11:

Gruppe 1 R0-Resektion nach initialer TUR

Gruppe 2 R1-Resektion nach initialer TUR

4.2.3. Stadium und Grading des Tumors

Das initiale TNM-Stadium ist für das Outcome des Patienten kein relevanter Faktor. Entscheidend jedoch ist das TNM-Stadium vor Beginn der Radio(chemo-)therapie. Für das mediane T-Stadium (< 2; 2; > 2) bildet sich kein Trend für das bessere Überleben bei niedrigem T-Stadium ab ($p = 0,385$). Wählt man die Einteilung für das mediane T-Stadium in > 2 und ≤ 2 zeigt sich jedoch ein Trend hin zu besserem Überleben bei niedrigem T-Stadium ($p = 0,084$), sodass offenbar die Patienten im T-Stadium 2 besonders von der Radio(chemo-)therapie profitieren.

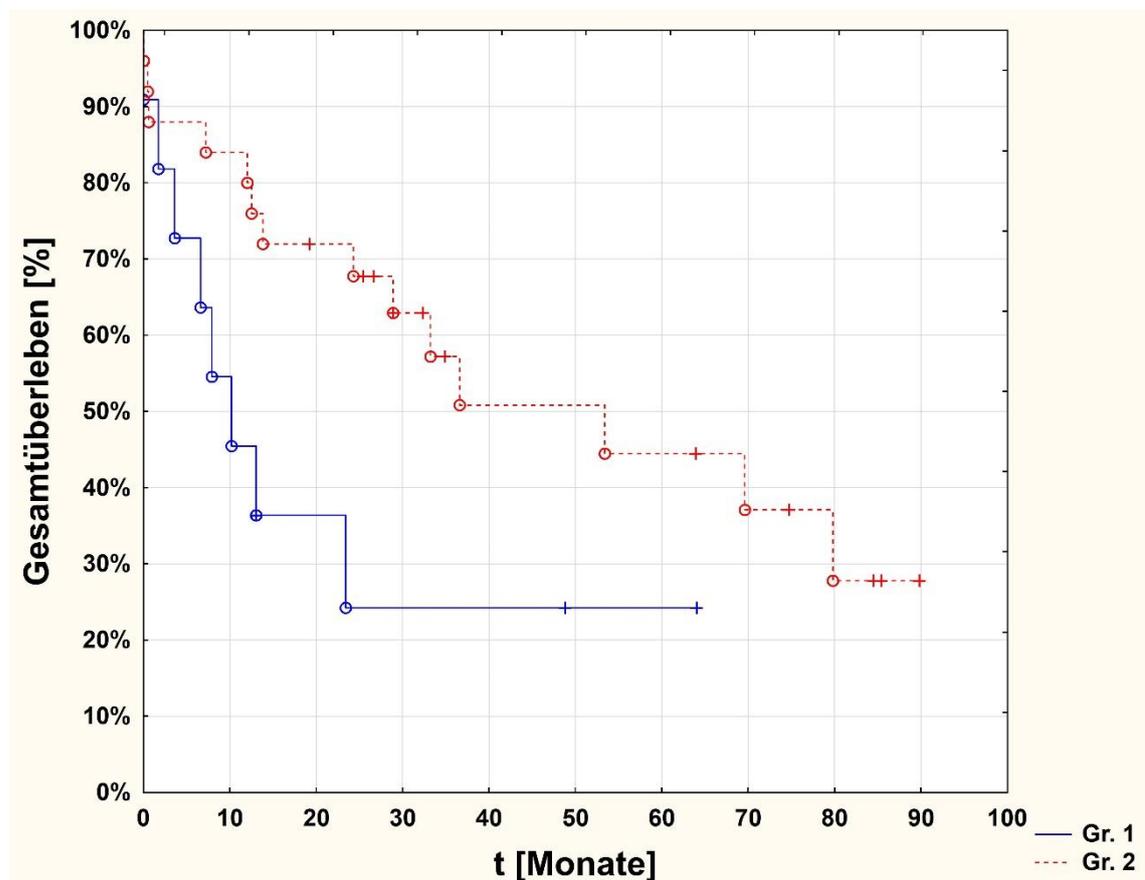


Abbildung 12: Gesamtüberleben nach T-Stadium vor Beginn der Radiochemotherapie

Legende zu Abbildung 12:

Gruppe 1 T 3 und T4 Stadium vor Beginn der Radiochemotherapie

Gruppe 2 T1 und T2 Stadium vor Beginn der Radiochemotherapie

Das N- oder M-Stadium des Patienten hat hingegen jeweils keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Radio(chemo)therapie. Auch für das Grading des Tumors sowohl initial, als auch direkt vor Radio(chemo-)therapie konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Ebenso irrelevant für das primäre Outcome zeigte sich, ob es sich beim bestrahlten Karzinom um einen primären Tumor oder bereits um das Rezidiv eines Tumors handelte.

4.2.4. Bestrahlungsplanung und -durchführung

Die median applizierte Gesamtdosis betrug 55,8 Gy mit Einzeldosen zwischen 1,8 und 3 Gy. Das Bestrahlungsziel umfasste das Tumorgebiet sowie die pelvinen Lymphknoten oder nur die Blase in palliativer Intention. Es wurde der Cutoff kleiner Median oder größer-gleich Median gewählt. Beide Gruppen zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben. In der Unterscheidung bezüglich des Bestrahlungsziels (nur Blase oder Blase inklusive pelvine Lymphknoten) konnte ebenfalls keine Überlegenheit für das Überleben nach Radio(chemo-)therapie gezeigt werden.

Auch die Applikation eines Boosts mit Einzeldosen von 1,8 oder 2 Gy auf das Tumorbett bringt im Endergebnis keinen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu nicht-appliziertem Boost ($p = 0,324$).

Am häufigsten wurde eine 4-Felder-Technik angewendet und an zweiter Stelle steht die 6-Felder-Technik. Deutlich seltener, nämlich nur in je einem Fall, eine 2- oder 3-Felder Technik.

Tabelle 10: Bestrahlungsplanung, Ergebnisse für Gesamtüberleben

Bestrahlungsplan	p-Wert	Gruppenzuordnung
Gesamtdosis Median	0,128	1 = <55,8 Gy
		2 = >=55,8 Gy
Boost	0,324	0 = nicht appliziert
		1 = appliziert
Zielvolumen	0,611	1 = nur Blase
		2 = Blase und lokales Lymphabflussgebiet

4.2.5. Chemotherapie

20 Patienten erhielten während der Radiotherapie zusätzlich eine Chemotherapie mit Cisplatin, Taxol oder seltener z. B. mit Gemcitabine oder Carboplatin. Insgesamt 20 Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie zwischen einem und sechs Zyklen. Jede applizierte Chemotherapie konnte jedoch keinen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben bieten ($p = 0,649$). Ob eine Chemotherapie überhaupt gegeben wurde ergab keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate bezüglich einer Radiotherapie ohne Chemotherapie ($p = 0,54$).

Tabelle 11: Planung Chemotherapie, Ergebnisse für Gesamtüberleben

Planung Chemotherapie	p-Wert	Gruppenzuordnung
Indikation zur Chemotherapie	0,53819	1 ja
		0 nein
Planung Chemotherapie	0,649	1 = keine
		2 = Cisplatin/Carboplatin
		3 = Taxol
		4 = Cisplatin+Taxol/Gemcitabine

4.2.6. Nebenwirkungen der Therapie

Als häufige Nebenwirkungen traten Veränderungen des Blutbildes auf v. a. Anämie (47,22 %) und Leukopenie (33,33 % der Fälle). Diese wurden mittels CTCAE (s. o.) erfasst und klassifiziert. Für das Gesamtüberleben war jedoch irrelevant ob es zu diesen Veränderungen gekommen ist oder nicht ($p = 0,12$ für Anämie; $p = 0,75$ für Leukopenie). Auch das Ausmaß der Anämie oder Leukopenie zeigte keinen Effekt auf das Gesamtüberleben ($p = 0,21$ für Anämie; $p = 0,40$ für Leukopenie).

Eine weitere häufige Nebenwirkung war Diarrhoe. Diese trat bei insgesamt 20 Patienten auf. Nach CTCAE kam es am häufigsten zu Diarrhoen der Stufe 1 und 2 (Anstieg der Stuhlfrequenzen auf vier oder vier bis sechs Mal).

Bei insgesamt 21 Patienten kam es zu einer Strahlentherapie-induzierten Zystitis ohne Nachweis eines Erregers mit den verschiedensten Stärken einer Hämaturie.

Bereits nach initialer transurethraler Resektion blieben aufgrund von starker Inkontinenz 2 Patienten dauerkatheterpflichtig. Im Gegensatz dazu kam es im Rahmen der Radio(chemo-)therapie bei 25 Patienten zu einer Harnretention mit Dauerkatheterpflicht. Außerdem entwickelten vier Patienten im Rahmen der Radio(chemo-)therapie ein akutes Nierenversagen in den Stadien AKIN I-III (entspricht Stufe 1-3 des CTCAE). Dauerhaft harnkatheterabhängig blieben nach Abschluss der Therapie nur insgesamt fünf Patienten.

Tabelle 12: Häufigkeiten der aufgetretenen Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Stufen nach CTCAE	Häufigkeit	Anteil (%)
Anämie	0	19	52,78
	1	3	8,33
	2	2	5,56
	3	11	30,56
	4	1	2,78
Diarrhoe	0	16	44,44
	1	10	27,78
	2	9	25
	3	1	2,78
Zystitis	0	15	41,67
	1	6	16,67
	2	12	33,33
	3	3	8,33
Leukozytose	0	34	94,44
	2	1	2,78
	3	1	2,78
Leukopenie	0	24	66,66
	1	12	33,33
Inkontinenz	0	33	91,67
	2	2	5,56
	3	1	2,78
Harnretention	0	33	91,67
	2	3	8,33
Akutes Nierenversagen	0	32	88,89
	2	2	5,56
	3	1	2,78
	4	1	2,78

4.3. Auftreten von Rezidiven oder Metastasierung

Bei insgesamt 6 der 36 Patienten konnte im weiteren klinischen Verlauf ein Rezidiv beziehungsweise ein weiterer Tumorherd an anderer Stelle in der Harnblase nachgewiesen werden. Bei einem Patienten kam es zu einem Lokalrezidiv an der bestrahlten Stelle. Das bedeutet 80 % der Patienten blieben tumorfrei in der Harnblase. Lymphknotenmetastasen traten bei keinem der untersuchten Patienten nach Abschluss der Therapie auf.

Bei insgesamt drei der 36 Patienten traten Fernmetastasen auf. Bei dem ersten Patienten kam es zu Knochenmetastasen im Bereich der Symphyse, der linken Hüftpfanne und der rechten Beckenschaufel. Im zweiten Fall kam es ebenfalls zu Knochenmetastasen, dieses Mal jedoch in der Brust- und Lendenwirbelsäule. Der dritte Patient erlitt Leber- und multiple Knochenmetastasen. Diese wurden jeweils im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen durch ein MRT oder eine Skelettszintigrafie nachgewiesen.

Tabelle 13: Häufigkeiten von Rezidiven oder Fernmetastasen

Rezidiv	Gruppenzuordnung	Häufigkeit	Anteil (%)
Rezidiv	0 = Rezidivaufreten	6	16,67
	1 = Rezidivfreiheit	30	83,33
Lokalrezidiv	0 = keine	35	97,22
	1 = eingetreten	1	2,78
LK-Rezidiv	0 = keine	34	94,44
	1 = eingetreten	2	5,56
Fernmetastasen	0 = keine	33	91,67
	1 = eingetreten	3	8,33

4.4. Ergebnisse bezüglich Blasenfunktion

In 15 Fällen konnten diesbezüglich keine Ergebnisse erhoben werden. Bei den 21 weiteren Fällen konnte aber bei fünf Patienten die vollständige Blasenfunktion erhalten bleiben. Elf Patienten berichten über eine eingeschränkte Funktionalität und weitere fünf Patienten von einem vollständigen Verlust der Blasenfunktion und Dauerkatheterpflicht im weiteren Verlauf nach RCT.

Tabelle 14: Blasenfunktion nach Radio(chemo-)therapie

Funktion	Gruppen-zuordnung	Häufigkeit	Anteil (%)
Blasenfunktion	0 = keine Angabe	15	41,67
	1 = vollständig	5	13,89
	2 = eingeschränkt	11	30,56
	3 = keine Funktion	5	13,89

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der im Zeitraum von 2006 bis 2012 an einem muskelinvasivem Harnblasenkarzinom bestrahlten Patienten an der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Halle ausgewertet.

5.1. Gesamtüberleben nach Radio(chemo-)therapie

In dieser Arbeit ergaben sich eine 3-Jahresüberlebensrate von 48 % und eine 5-Jahresüberlebensrate von 38 %. Im Vergleich zu anderen Studien ist dies etwas niedriger. Es finden sich 5-Jahresüberlebensraten von unter anderem 48 % (James et al. 2012) und 63 % (Arcangeli et al. 2015).

Arcangeli et al. führten 2015 eine Metaanalyse von 29 Studien bezüglich Trimodaler Therapie bestehend aus transurethraler Resektion mit anschließender Radiochemotherapie und 30 Studien zu alleiniger radikaler Zystektomie durch. Trotz eines Selektionsbias und trotz schwieriger Vergleichbarkeit der Studien konnten sie einen deutlichen Vorteil der trimodalen Therapie gegenüber der radikalen Zystektomie nachweisen. Die 5-Jahresüberlebensrate für die trimodale Therapie betrug 57 % versus der 5-Jahresüberlebensrate von 52 % nach alleiniger radikaler Zystektomie (p -Wert = 0,04). Dieser Effekt entfällt jedoch, wenn anschließend zur radikalen Zystektomie noch chemotherapiert wird. Die Autoren erklären sich diesen Effekt durch die Verhinderung von Mikrometastasen und der systemischen Wirkung des Chemotherapeutikums.

Eine prospektive und randomisierte Studie zum direkten Vergleich organerhaltender Therapiekonzepte und einer radikalen Zystektomie ist nicht durchführbar. Aber im Vergleich oben genannter Langzeitdaten (s. Tabelle 15) zeigen sich ähnliche Ergebnisse für das Gesamtüberleben für radikale Zystektomien und trimodaler Therapie bzw. alleiniger Radiochemotherapie. Der Vergleich der Patientenkollektive zeigt jedoch, dass die Patienten, die operativ versorgt wurden, deutlich jünger und weniger komorbide waren als die Patienten die radiochemotherapiert wurden. Außerdem zeigt sich ein Selektionsunterschied im Staging und Grading des Tumors. Insgesamt wird sowohl die lokale Tumorausdehnung, als auch der Lymphknotenbefall systemimmanent eher unter- als überschätzt (Weiss und Sauer 2012).

Tabelle 15: Vergleich der Überlebensraten nach Zystektomie oder RCT (nach Weiss und Sauer 2012)

Studie	Anzahl Patienten (n)	T-Stadium	5-Jahres-überlebensrate (in %)	10 Jahres-Überlebensrate (in %)
Stein et al. (2001)	1054	T1	74	51
		T2-4	55	38
Hautmann et al. (2012)	1100	T1-4	57,9	44,3
Dalbagni et al. (2001)	300	T1	64	Keine Angabe
		T2	59	Keine Angabe
		T ¾	26	Keine Angabe
Maders-bacher et al. (2003)	507	T1	63	48
		T2	63	30
		T3/4	35	25
Mak et al. (2014)	348	T2	61	43
		T3/4	41	27
Krause et al.; Rödel et al. (2011, 2002)	331	T1	73	50
		T2/3	50	34
		T4	16	11
James et al. (2012)	182	T2-4	48	Keine Angabe

5.2. Alter und Komorbidität

Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag in dieser Untersuchung bei 72 Jahren. Auch in der Studie von James et al. 2008 lag das mediane Alter bei Erstdiagnose über 70 Jahre. Die Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom werden immer älter und damit einhergehend häufiger auch multimorbide. Auch die hier untersuchten Patienten wiesen individuell sehr hohe Punktwerte im Charlson Comorbidity Index auf (Median nach Alter adjustiert 5 Punkte).

In Deutschland gilt die radikale Zystektomie als „Goldstandard“ der Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms. Dennoch können die älteren, multimorbideren Patienten dieser operativen Versorgung nicht mehr zugeführt werden oder erhalten deutlich häufiger Komplikationen nach der operativen Versorgung. Daher erhalten diese Patienten in vielen Fällen nur noch ein palliatives Therapiekonzept (Weiss, Rödel 2012).

Bestätigt wurde dies durch Gore et al. mittels einer SEER-M-Analyse bereits 2010 (Surveillance, Epidemiology and End-Results-Medicare). Es konnte gezeigt werden, dass 20 % der über 70 jährigen Patienten und über 60 % der über 80 jährigen Patienten nach transurethraler Resektion keine weitere tumorspezifische Behandlung erhielten. Dies zeigte sich auch für Patienten mit einem hohen Komorbiditätsindex. Im weiteren Verlauf wurde sich auch bei einigen Patienten gegen eine anschließende operative Blasenentfernung entschlossen, obwohl dies initial zunächst geplant war (Gore et al. 2010). Dies zeigt, dass in Zukunft bei diesen Patienten häufiger eine multimodale Therapie mit transurethraler Resektion und anschließender Radiochemotherapie als sinnvolle Alternative diskutiert werden sollte.

Als weiteres Problem für die älteren, komorbiden Patienten tritt außerdem die schlechte Verträglichkeit der Chemotherapie in den Vordergrund. Platinhaltige Chemotherapeutika sind besonders bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder schlechtem Allgemeinzustand kontraindiziert. Auch die Patienten, die in dieser Arbeit untersucht wurden, erhielten nicht immer alle Zyklen der geplanten Chemotherapie. Geplant waren bei allen Patienten vier bis sechs Zyklen. Appliziert wurden jedoch teilweise nur ein bis drei Zyklen. Unterbrochen wurde die Chemotherapie unter anderem aufgrund des eingeschränkten Allgemeinzustandes der Patienten oder aufgrund einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Dieses Problem wurde durch James und seine Arbeitsgruppe folgendermaßen gelöst: Sie wechselten das Chemotherapie-regime auf 5-Fluoruracil und Mitomycin C. Dadurch konnten trotz des hohen Alters der Studienpatienten 95 % der Patienten immerhin 80 % der geplanten Chemotherapie

erhalten. Die lokoregionäre Kontrolle des Harnblasenkarzinoms konnte durch die simultane Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C signifikant verbessert werden verglichen mit der alleinigen Radiotherapie (James et al. 2012).

5.2.1. Chemotherapie bei älteren Menschen

5-Fluoruracil wird schon seit vielen Jahren in der Krebstherapie eingesetzt vor allem bei Tumoren im Gastrointestinaltrakt. Es ist ein Pyrimidinanalogon, welches aufgrund der hohen Ähnlichkeit an der Stelle von Uracil in die RNA eingebaut wird. Außerdem kann durch 5-FU das Enzym Thymidilat-Synthase gehemmt werden, was vor allem bei malignen Zellen mit hoher Replikationsrate über mehrere Zwischenschritte zur Hemmung des Zellwachstums führt. Vorteil dieses Zytostatikums für ältere, komorbide Patienten ist, dass bei Leber- oder Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erfolgen muss.

Mitomycin C ist ein zytotoxisches Antibiotikum. Wirksam als Zytostatikum wird Mitomycin über eine Hemmung der DNA-Synthese und über die Förderung des DNA-Abbaus. In Anwendung kommt es vor allem in Kombination mit anderen Chemotherapeutika als Kurzinfusion in mehreren Intervallen. Nachteil für ältere, komorbide Patienten ist jedoch, dass es bei schwerer Leber- und Niereninsuffizienz kontraindiziert ist.

Im Gegensatz dazu ist das häufig verwendete Cisplatin bereits bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert und kann bei Anwendung auch zu einer massiven Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Cisplatin führt in den Zellen zu einer Quervernetzung der DNA-Stränge, löst Punktmutationen aus und hemmt die DNA-Reparaturmechanismen sowie die Telomeraseaktivität. Als Alternative käme bei eingeschränkter Nierenfunktion noch Carboplatin als Abkömmling von Cisplatin infrage. Dieses Zytostatikum kann bei eingeschränkter Nierenfunktion noch in reduzierter Dosis appliziert werden.

Es wird sich in Zukunft zeigen, ob das Chemotherapiekonzept nach James mit 5-Fluoruracil und Mitomycin C im klinischen Alltag zur Anwendung kommen wird. Sinnvoll wäre sicher eine individuelle Indikationsstellung für jeden Patienten je nach Alter und Komorbidität. Dies würde zum Beispiel bedeuten, dass jüngere Patienten oder Patienten in gutem Allgemeinzustand das bewährte Konzept mit Cisplatin erhalten würden und die älteren, komorbiden Patienten das Regime mit 5-FU und Mitomycin jeweils im Anschluss an eine komplette transurethrale Resektion (Weiss und Sauer 2012).

5.2.2. Negative Selektion

In den führenden Studien zum Thema Trimodale Therapie z. B. von Weiss und Rödel oder von Weiss und Sauer (jeweils 2012) sind häufig Patienten im hohen Lebensalter oder im inoperablen, fortgeschrittenen Tumorstadium eingegangen, wie auch in dieser Studie. Durch das hohe Patientenalter und die damit häufig einhergehenden Komorbiditäten entsteht eine negative Selektion. Interessant wären die Überlebenszeiten jüngerer Patienten und/oder Patienten in niedrigeren Tumorstadien nach trimodaler Therapie. Hinweise hierfür lieferte bereits die o. g. Metaanalyse von Arcangeli et al. 2015, in der trimodale Therapie und radikale Zystektomie verglichen wurde. Trotz der schlechten Vergleichbarkeit und der häufig deutlichen älteren und komorbideren Patienten in den trimodalen Studien konnte ein Vorteil für die 5 Jahres-Überlebensrate der Patienten mit trimodaler Therapie gesehen werden (s. o.).

Studien zur Trimodalen Therapie, in denen konkret junge Patienten oder Patienten in niedrigen Tumorstadien untersucht werden, fehlen bislang, da diese Patienten häufig nur transurethral reseziert werden ggf. mit Instillationstherapie im Anschluss oder im Rahmen des Goldstandards radikal zystektomiert werden.

5.3. Trimodale Therapie

Die Universität Erlangen erstellte bezüglich der Trimodalen Therapie u. g. Schema. Zunächst erfolgt eine transurethrale Resektion. Nach Induktionstherapie wird nach wenigen Wochen eine Restaging-TUR-B durchgeführt. Je nach histologischem Tumornachweis wird dann die weitere Therapie festgelegt. Muskel-invasive Residualtumore werden zystektomiert, superfizielle Tumore erhalten eine erneute TUR-B inklusive einer intravesikalen Therapie. Wenn kein Tumornachweis mehr besteht, werden die Patienten engmaschig nachkontrolliert, um bei Auftreten von Rezidiven eine schnelle Therapie einleiten zu können.

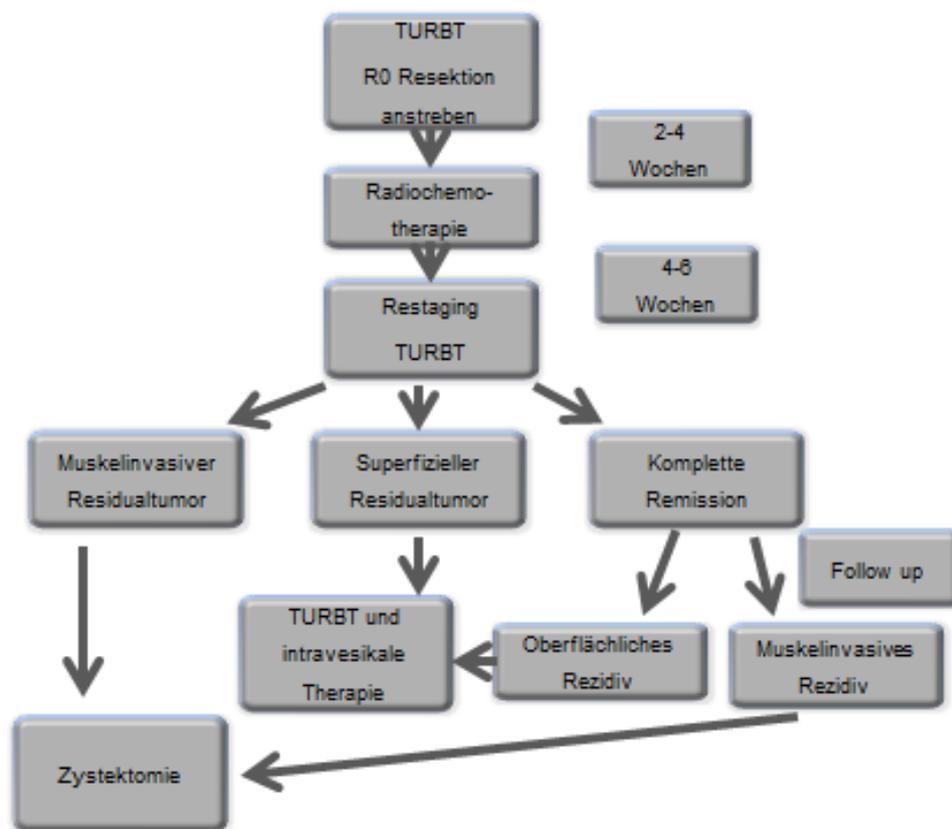


Abbildung 13: Schema der Universität Erlangen für trimodale Therapie (nach Rödel et al. 2006)

Die Patienten in der vorliegenden Untersuchung erhielten ein ähnliches Therapieregime. Nach der initialen TUR-B wurde aus den verschiedensten Gründen die Indikation zur Radio(chemo-)therapie gestellt. Häufig war dies der Patientenwunsch, die Komorbidität und das Alter, seltener die funktionale Inoperabilität.

Als Chemotherapeutikum wurde am häufigsten Cisplatin eingesetzt, was den aktuellen EAU-Guidelines entspricht. Bei niereninsuffizienten Patienten entschied man sich zur

Gabe von Carboplatin. 16 Patienten (44,44 %) erhielten keine Chemotherapie unter anderem aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes. Eine Therapie mit Mitomycin C und 5-Fluoruracil, wie sie von James et al. 2012 untersucht wurde, erhielt keiner der Patienten.

Nach Radiochemotherapie am Klinikum für Strahlentherapie Halle wurden die Patienten engmaschig durch ihren ambulanten Urologen nachuntersucht und kontrolliert. Bei 6 Patienten kam es zu einem Lokalrezidiv. Nach Empfehlungen der Kollegen der Universität Erlangen könnte man diesen Patienten nun je nach histologischem Typ eine Zystektomie oder eine TUR-B mit Instillationstherapie anbieten. Welche weitergehende Therapie die Patienten erhielten, ist aus den vorliegenden Daten jedoch nicht zu entnehmen.

5.4. Bestrahlungskonzepte

Die Patienten an der Klinik für Strahlentherapie des Uniklinikums Halle erhielten Einzeldosen von 1,8 bis 3 Gy. Die geplanten Gesamtdosen lagen zwischen 12 und 54 Gy mit dem Volumen Blase oder Blase inklusive Lymphabflussgebiet als am häufigsten 4 – Feldertechnik. Außerdem erhielten einige Patienten einen Boost auf das ehemalige Tumorbett mit Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy mit einer geplanten Boost-Gesamtdosis von 2 bis 14,4 Gy. In diese Erhebung gehen auch palliative Therapiekonzepte mit 12 bis 40 Gy kumulative Gesamtdosis ein. Am häufigsten wurde mit 1,8 bis 50,4 Gy Gesamtdosis in der Hauptserie geplant.

In der Literatur werden ähnliche Dosiskonzepte diskutiert. Die Standardfraktionierung, welche die meisten Patienten auch in Halle erhielten, liegt bei 1,8 bis 2 Gy Einzeldosis mit Gesamtdosen von 45 bis 50 Gy auf die pelvinen Lymphknoten bzw. 55 bis 70 Gy auf die Harnblase (Rödel et al. 2006).

Phase III Studien zum Vergleich verschiedener Fraktionierungsschemata existieren bisher noch nicht. Eine Metaanalyse 15 verschiedener Studien zu verschiedenen Strahlentherapiekonzepten, teilweise inklusive Brachytherapie, erbrachte Hinweise auf eine verbesserte lokale Kontrolle bei Eskalation der Dosis um 10 Gy (Pos et al. 2006).

Zur weiteren Verbesserung der lokalen Kontrollen untersuchten weitere Studien die Möglichkeit der Hyperfraktionierung. Hyperfraktionierung bedeutet mehrere Bestrahlungen in kleineren Einzeldosen ohne Steigerung der Gesamtbehandlungszeit. Das Ziel dabei ist normales Gewebe möglichst zu schonen um das Risiko von Spätkomplikationen der Strahlentherapie zu minimieren. Allerdings geschieht dies auch auf Kos-

ten der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit, wenn nicht die Gesamtdosis gesteigert wird. Goldobenko et al. führten hierzu 1991 eine randomisierte Studie durch. Sie verglichen in vier Armen die konventionelle Strahlentherapie (2 bis 60 Gy) mit drei hyperfraktionierten Bestrahlungsplänen (zweimal täglich 1 Gy bis 60 und 70 Gy, zweimal täglich 1,2 bis 67,2 Gy). In den hyperfraktionierten Gruppen konnte die Ansprechrate und die lokale Kontrolle im Vergleich zu der konventionellen Gruppe verbessert werden (Goldobenko et al. 1991). Eine daraufhin folgende Metaanalyse zu mehreren Studien mit Hyperfraktionierung erbrachte eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens für hyperfraktionierte Bestrahlung mit höheren Gesamtdosen versus der konventionellen Strahlentherapie (Stuschke und Thames 1997).

Akzelerierte Bestrahlungskonzepte beruhen auf der Basis die Gesamtdosis in kürzerer Behandlungszeit zu applizieren. Hierbei steigt die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit an, allerdings unter deutlich höheren akuten unerwünschten Bestrahlungsfolgen. Außerdem besteht hierbei die Gefahr einer Resistenz gegenüber der Strahlung. Eine randomisierte Studie von 229 Patienten zeigte, dass eine Akzelerierung der Bestrahlung weder die lokale Kontrolle noch das Gesamtüberleben verbessert, sondern nur zu akuten Toxizitäten der Bestrahlung führt (Horwich et al. 2005).

Hypofraktionierte Bestrahlungen beruhen auf höheren Einzeldosen (z. B. 2,5 – 6 Gy Einzeldosis). Diese finden häufig Anwendung in palliativer Intention. Kob et al. untersuchten die Hypofraktionierung auch bei Patienten in kurativer Bestrahlung als randomisierte klinische Studie. Sie verglichen zwei Therapieschemata. Das erste mit 3 bis 30 Gy, anschließender vierwöchiger Pause und danach 1,5 bis 30 Gy, das zweite mit 1,5 bis 60 Gy. Das Gesamtüberleben war signifikant schlechter im hypofraktionierten Arm (39 % vs. 52 %) (Kob et al. 1985).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Unterschiede in der lokalen Kontrolle eher abhängig sind von der Gesamtdosis als von den einzelnen Fraktionierungsschemata (Rödel et al. 2006). Ziel der Radiotherapie sollte es sein, den Patienten möglichst aggressiv zu behandeln, dabei aber das Umgebungsgewebe zu schonen um Spätkomplikationen zu vermeiden. Lange Behandlungszeiten und lange Einzelbestrahlungen sollten zur Verbesserung der Lebensqualität des Patienten möglichst vermieden werden. In Zukunft könnten neue Behandlungstechniken in der Strahlentherapie die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben noch weiter verbessern. Möglichkeiten bieten hierfür zum Beispiel die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie oder die bildgeführte (image-guided) Strahlentherapie.

5.5. Chemotherapiekonzepte

In der Therapie des Harnblasenkarzinoms kommen verschiedene Chemotherapeutika zum Einsatz. Chemotherapie verbessert insgesamt die Wirkung der Radiotherapie durch Sensibilisierung der Tumorzellen auf die Strahlung- Außerdem verringert eine systemische Chemotherapie das Auftreten von Fernmetastasen, indem Mikrometastasen verhindert werden, welche durch die alleinige Radiotherapie nicht optimal erfasst werden können. Durch die Chemotherapie kann die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben verbessert werden. Es konnten Ansprechraten von 61 % bei alleiniger Radiotherapie, 66 % bei Radiotherapie inklusive Carboplatin, 82 % bei Radiotherapie inklusive Cisplatin und 87 % nach Radiotherapie und Cisplatin/5-FU nachgewiesen werden (Rödel et al. 2002).

Das häufig verwendete Cisplatin gehört zur Gruppe der Platin-Komplexbildner, welche die DNA in ihrer Replikationsphase durch Querverknüpfungen an der weiteren Synthese hemmt. Ausgeschieden wird Cisplatin über die Nieren mit einer Halbwertszeit von ein bis zwei Tagen. In der Therapie des Harnblasenkarzinoms kommt Cisplatin häufig in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika zum Einsatz. Zum Beispiel als Kombination mit Gemcitabine oder als MVAC-Schema (s. o.).

Erste Hinweise auf einen positiven Effekt von Cisplatin auf das tumorspezifische Gesamtüberleben lieferte bereits 1989 eine Fallserie zum MVAC-Schema. 36 % der Überlebenden erhielten eine komplette Remission und deren medianes Überleben betrug 36 Monate (Sternberg et al. 1989). Bestärkt wurde diese Annahme durch eine Phase-III-Studie von Mead et al. Diese verglichen in zwei Armen das Gesamtüberleben nach einer Therapie aus Methotrexat/Vinblastin mit einer Therapie aus Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin. Das Gesamtansprechen lag bei 19 % bzw. bei 46 %. Auch das Gesamtüberleben war im zweiten Arm mit 7 Monaten höher als im ersten Arm mit 4,5 Monaten, jedoch auf Kosten der Toxizität, welche durch Cisplatin deutlich gesteigert wurde (Mead et al. 1998).

Carboplatin führt ebenfalls wie auch Cisplatin über Hemmung der DNA-Replikation zum Zelltod. Jedoch ist Carboplatin weniger nephrotoxisch, sodass Carboplatin auch bei eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden kann. Häufig wird auch Carboplatin in Kombination mit Gemcitabine eingesetzt oder als Ersatz für Cisplatin im MVAC-Schema.

Zum direkten Vergleich der Wirksamkeit von Cisplatin und Carboplatin führten Galsky et al. 2012 eine Metaanalyse aus vier prospektiv-randomisierten Studien durch. Der direkte Vergleich zeigte sich jedoch schwierig, sodass nur Aussagen zum Ansprechen gestellt werden konnten. Diesbezüglich schnitt Cisplatin deutlich besser ab als Carboplatin. In 13-25 % aller Fälle kam es unter Cisplatin zu einer Komplettremission versus 0-11 % unter Carboplatin. Das Gesamtansprechen unter Cisplatin betrug 36 - 71 % versus 28 - 56 % unter Carboplatin (Galsky et al. 2012). Obwohl das Ansprechen deutlich geringer war als unter Cisplatin, bleibt Carboplatin dennoch eine gute Alternative zu Cisplatin bei Patientin mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion.

Gemcitabine ist ein Prodrug und wird erst im menschlichen Körper zu seiner aktiven Form metabolisiert. Seine Hemmung der Zellteilung liegt darin begründet, dass der aktive Metabolit statt Cytidin in die menschliche DNA eingebaut wird. In Erscheinung tritt Gemcitabine in der Therapie des Harnblasenkarzinoms vor allem als Kombination mit platinhaltigen Chemotherapeutika.

Von der Maase et al. und Bamias et al. verglichen beide die Wirksamkeit von MVAC versus Cisplatin/Gemcitabine. Beide konnten keine Überlegenheit des einen Therapiearms gegenüber des anderen Arms beweisen. Im Gegenteil – die Studie von Bamias et al. wurde sogar vorzeitig abgebrochen und von der Maase et al. erreichten ihr primäres Endziel (Gemcitabine/Cisplatin ist wirksamer als MVAC) nicht. Jedoch lässt die Studie auch den Schluss nicht zu, dass Gemcitabine/Cisplatin auch gleich effektiv ist wie MVAC (von der Maase et al. 2000 und Bamias et al. 2013).

Paclitaxel ist der Wirkstoff des ebenfalls in der onkologischen Therapie eingesetzten Taxols. Es ist ein Spindelgift und hemmt in der Mitose die weitere Zellteilung. In der Therapie des Harnblasenkarzinoms tritt Paclitaxel vor allem als Erweiterung des Cisplatin/Gemcitabine-Schemas in Erscheinung.

Einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben unter der Erweiterung des Cisplatin/Gemcitabine Schemas um Paclitaxel zeigte Bellmunt et al. im Rahmen einer prospektiv multizentrischen randomisierten Studie 2012. Das Gesamtansprechen zeigte sich unter der Erweiterung mit Paclitaxel signifikant höher als unter der einfachen Kombination aus Cisplatin/Gemcitabine ($p = 0,0031$). Auch der Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Harnblasenkarzinom des unteren Harntrakts zeigte sich unter der Dreifachtherapie signifikant besser (11,9 vs, 15,9 Monate, $p = 0,025$), jedoch auf Kosten der erhöhten Nebenwirkungen unter einer Dreifachtherapie (Bellmunt et al. 2012).

5.6. Nebenwirkungen

Als akute Nebenwirkungen in der hier untersuchten Patientenklientel kam es zu Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Leukozytose), lokale Veränderungen (Zystitis, Diarrhoe, Inkontinenz) und Folgeschäden (akutes Nierenversagen, Harnstauung).

Die Zystitis, Inkontinenz und Diarrhoe sistiert durch symptomatische Therapie spätestens wenige Wochen nach Therapieende. Auch das akute Nierenversagen sowie die Harnstauung sind unter konservativen Therapien gut zu behandeln (z. B. Ureterschienung, Dauerkatheteranlage, Rehydrierung).

In Langzeitstudien kam es nur selten zu ernsthaften Folgeschädigungen. Die Arbeitsgruppe in Erlangen berichtet in einer Langzeitstudie zum Beispiel von 2 % Zystektomien infolge von Blasenschumpfung, von 10 % bestehender Inkontinenz oder bestehender Pollakisurie und von 1,5 % schweren operationsbedürftigen gastrointestinalen Nebenwirkungen (Rodel et al. 2002).

Die Veränderungen am Blutbild treten auf, da eine gewisse Strahlendosis während der Behandlung auch auf das blutbildende System, das Knochenmark, trifft. Dies ist jedoch bei einer Beckenbestrahlung vernachlässigbar klein. Anämie kann neben der Myelodepression auch im Rahmen des Tumors entstehen z. B. durch Blutungen.

5.7. Erhalt der Blasenfunktion und Lebensqualität

Zunehmend in den Fokus der Patienten rückt neben der Tumorfreiheit nach Therapie auch der Erhalt der Lebensqualität und der Blasenfunktion.

Bei nur fünf der hier untersuchten Patienten kam es nach der Radio(chemo-)therapie zum Funktionsverlust der Blase, bei elf Patienten kam es zu einer eingeschränkten, aber für diese Patienten dennoch zufriedenstellenden, Blasenfunktion.

Henningsohn et al. verglichen 2002 die Blasenfunktionen von 251 zystektomierten und 71 radiotherapierten Patienten mittels eines anonymen Fragebogens. Es berichteten 75 % der radiotherapierten Patienten über eine normale bis nur leicht eingeschränkte Blasenfunktion. Die Sexualfunktion der Männer war nach Radiotherapie besser erhalten als nach Zystektomie. Die Angaben zu gastrointestinale Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Henningsohn et al. 2002).

Zur weiteren Quantifizierung führte eine Arbeitsgruppe aus Boston urodynamische Untersuchungen zusätzlich zu einem Fragebogen zur Lebensqualität durch. Es wurden insgesamt 32 Patienten untersucht und befragt, welche im Zeitraum von 1986-2000 trimodal behandelt wurden. 24 der 32 Patienten wiesen eine normale Blasenfunktion in den Messungen auf und lediglich zwei Frauen klagten über bestehende Inkontinenz. Nur ein Fünftel der Patienten berichteten noch über bestehende gastrointestinale Nebenwirkungen. Der Fragebogen ergab, dass urogenitale Probleme wie zum Beispiel Inkontinenz insgesamt seltener auftreten als in der Normalbevölkerung und somit nicht signifikant gehäuft auftreten. Die Lebensqualität insgesamt und vor allem bezüglich der Gesundheit wurde im Fragebogen als hoch eingeschätzt (Zietman et al. 2003).

Viele Patienten werden über die Möglichkeit einer Radiochemotherapie oder einer trimodalen Therapie nicht aufgeklärt, sondern direkt einer Zystektomie zugeführt, da für viele, vor allem urologische, Kollegen die Zystektomie immer noch als Goldstandard der Behandlung gilt. Wenn die Patienten über die blasenerhaltende Therapiemöglichkeit routinemäßig aufgeklärt werden würden, könnten viele Patienten sicher vor dem Verlust der Harnblase bewahrt werden. Der Erhalt der Harnblase und der damit einhergehenden Funktion bedeutet für viele Patienten auch der Erhalt einer hohen Lebensqualität nach Therapie.

5.8. Rezidive und Fernmetastasierung

35 der 36 hier untersuchten Patienten erlitten im weiteren Verlauf im Untersuchungszeitraum kein lokales Rezidiv und 30 Patienten blieben insgesamt rezidivfrei. Lokale Lymphknotenmetastasen traten nur in zwei Fällen auf und bei insgesamt drei Patienten kam es zu Fernmetastasierung. Diese wurden bei routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen im Röntgen, CT, MRT oder mittels Skelettszintigrafie detektiert.

Die Frage ist nun, zu welchem Zeitpunkt sollte während der Therapie ein Restaging erfolgen um die Rezidiv-Rate so niedrig wie möglich zu halten. Die Arbeitsgruppe aus Erlangen favorisiert ein Restaging mittels transurethraler Resektion vier bis sechs Wochen nach Induktionstherapie um das Ansprechen der Therapie zu überprüfen. Im Gegensatz dazu empfiehlt die Radiation Therapy Oncology Group eine Reevaluation der Therapie mittels Restaging bereits nach Erreichen einer Dosis von 40 Gy, nur komplette Responder erhalten die Fortsetzung der Radiochemotherapie bis 64 Gy, Non-Responder werden den urologischen Kollegen zur Zystektomie vorgestellt. Beide Strategien bieten Vorteile. Das frühe Restaging erkennt Non-Responder so früh wie möglich und bietet so die Möglichkeit einer frühen Zystektomie. Das späte Restaging erhöht

die Möglichkeit einer blasenerhaltenden Therapie, da es häufig auch bei initialen Non-Respondern im Verlauf zu einem guten Ansprechen auf die Therapie kommt (Rödel et al. 2006). Der ideale Zeitpunkt ist daher unmöglich zu bestimmen, da für jeden Patienten individuelle Ansprechraten zu verschiedenen Zeitpunkten bestehen.

Bei etwa 20-30 % aller Patienten zeigen sich im Restaging ein Residualtumor und 20-30 % der Patienten mit initial gutem Ansprechen entwickeln im weiteren Verlauf Rezidive oder Lokalrezidive. In etwa die Hälfte dieser Rezidive und Lokalrezidive sind oberflächlich und können mit einer alleinigen TUR-B oder in Kombination mit Chemo- oder Instillationstherapie behandelt werden (Zietman et al. 2001).

Beim Auftreten eines muskel-invasiven Rezidivs ist die Zystektomie unumgänglich. Rodel et al. zeigten in ihrer Studie 2002, dass 20 % der 415 Patienten nach trimodaler Therapie aufgrund eines Rezidivs oder eines Residualtumors eine Zystektomie erhalten mussten. Davon waren 37 % Noncomplete-Responder und 15 % mit initial gutem Ansprechen auf die Therapie. Das 5 – Jahresüberleben für diese Patienten lag bei 51 % und 45 % (Rodel et al. 2002). In einer weiteren Studie kam es zu einer 5 – Jahresüberlebensrate nach sekundärer Zystektomie von 57 % bei T2 Tumoren und 42 % bei T3-T4a Tumoren (Shipley et al. 2002).

Eine intensive Überwachung und Nachkontrolle nach Therapie ist für jeden Patienten unerlässlich. Auch regelmäßige transurethrale Kontrollen gehören zur Tumornachsorge dazu um frühzeitige Rezidive oder Lokalrezidive zu erkennen und um gegebenenfalls dementsprechende Therapien anzuschließen. Eine sekundäre Zystektomie in kurativer Intention bietet signifikant keine höheren Komplikationsraten als eine primäre Zystektomie, doch für den Patienten besteht zumindest initial eine hohe Chance auf Blasen-erhalt (Bochner et al. 1998).

5.9. Prognostische Faktoren

Als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben kämen zum Beispiel kleine Tumorgöße, R0-Situation nach transurethraler Resektion, kein Nachweis einer Ureterkompression und kein Hinweis auf Lymphknotenmetastasen in Betracht.

In multivarianten Analysen konnte die R0 Resektion nach transurethraler Resektion als der wichtigste prognostische Faktor gesichert werden, sodass die R0 Situation immer angestrebt werden sollte. Patienten mit initial guter Response nach Radiochemotherapie entwickeln ein höheres Risiko für ein multifokales Rezidiv oder ein ausgeprägtes Carcinoma in situ nach R1 Resektion als nach R0 Resektion (Rodel et al. 2002).

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass eine Anämie die lokale Kontrolle des Tumors unter Radiochemotherapie deutlich verschlechtert. Außerdem hat eine Anämie einen schlechten Einfluss auf die Bildung von Fernmetastasen und für den Tod im Rahmen des Harnblasenkarzinoms (Gospodarowicz et al. 1989).

Dringend notwendig wär der Nachweis molekularer Marker, welche die Aggressivität und die Antwortraten auf verschiedene Therapien voraussagen oder mit der Tumorktivität korrelieren. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren noch keine molekularen Marker, die diese Anforderungen zufriedenstellend erfüllen. Die Radiation Therapy Oncology Group untersuchte 73 Patienten, welche radiochemotherapiert wurden auf molekulare Marker und deren Auswirkungen auf das Therapieergebnis. Es konnte nachgewiesen werden, dass der Nachweis von Her-2-Expression die Ansprechrate auf die Therapie deutlich verschlechterte, wohingegen die Expression von EGFR Hinweise auf ein verbessertes Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben erbrachte (Chakravarti et al. 2005). Auf dieser Grundlage wird zum aktuellen Zeitpunkt untersucht, ob Paclitaxel und Trastuzumab in Tumoren mit Her-2-Überexpression Überlebensvorteile bringen.

5.10. Ausblick

Die trimodale Therapie bietet eine gute Alternative zur radikalen Zystektomie. Dennoch werden viele Patienten initial zunächst operiert oder die älteren Patienten erhalten sogar gar keine weiterführende Therapie nach TUR-B. Ziel sollte es in Zukunft sein für jeden Patienten die individuelle Therapieentscheidung zu treffen. Hierzu wäre notwendig die trimodale Therapie unter den Patienten bekannt zu machen und über diese Therapiemethode ebenso wie für die radikale Zystektomie aufzuklären um im Sinne eines Shared-Decision-Making mit dem Patienten gemeinsam die individuelle Behandlung festzulegen.

Es werden in Zukunft noch mehrere Studien mit größeren Patientenzahlen folgen um die Radiochemotherapie weiter zu verbessern. Eine Möglichkeit bietet zum Beispiel bildgeführte Bestrahlung, eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie oder auch eine interstitielle Radiotherapie. Auch die Chemotherapie wird sich weiterentwickeln hin zu besseren, individuellen molekularen Wirkmechanismen, nachdem weitere molekulare Marker detektiert wurden.

6. Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Daten aller Patienten, die von 2006-2012 an der Klinik für Strahlentherapie des Uniklinikums Halle an einem Harnblasenkarzinom bestrahlt wurden, erhoben. Die Auswertung erfolgte unter anderem bezüglich des Gesamtüberlebens, dem Auftreten von Nebenwirkungen, Lokal- oder Fernmetastasen und der Blasenfunktion.

Die Patienten waren im Median 72 Jahre alt und zu 83,3 % männlich. Bei insgesamt vier Patienten lag zu Beginn der Radio(chemo-)therapie ein T1-, bei 21 ein T2-, bei acht ein T3- und bei drei Patienten ein T4-Stadium vor.

Die Radiotherapie erfolgte mit Einzeldosen von 1,8 bis 3 Gy bis zu einer Gesamtdosis zwischen 12 und 54 Gy auf die Blase oder auf die Blase inklusive pelvine Lymphknoten. 21 Patienten erhielten eine zusätzliche Boost-Bestrahlung mit Einzeldosen zwischen 1,8 und 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis Boost von 2 bis 14,4 Gy. Am häufigsten erfolgte die Bestrahlung anhand einer 4-Felder-Technik mit 6 bis 15 MV.

20 Patienten erhielten eine zusätzliche Chemotherapie mit u. a. Cisplatin, Carboplatin oder Taxol in ein bis sechs Zyklen.

Als Nebenwirkung der Therapie traten Veränderungen des Blutbildes auf (Leukopenie, Anämie, Leukozytose) und lokale Veränderungen (akutes Nierenversagen, Zystitis, Diarrhoe, Inkontinenz und Harnstauung).

Bei insgesamt sechs Patienten kam es zu einem Rezidiv, bei einem Patienten zu einem Lokalrezidiv und bei insgesamt drei Patienten zum Auftreten von Fernmetastasen.

Es konnte eine 3-Jahresüberlebensrate von 48 % und eine 5-Jahresüberlebensrate von 38 % nachgewiesen werden. Als statistisch signifikante Faktoren für die Überlebensraten konnten die Anzahl der initial TUR-B und die Indikationsstellung aufgrund von Komorbiditäten nachgewiesen werden. Einen Trend bezüglich des Einflusses auf das Gesamtüberleben bilden das aktuelle mediane T-Stadium und die Indikationsstellung aufgrund des Patientenwunsches ab. Um jedoch genauere Aussagen treffen zu können, wäre eine größere Patientenzahl notwendig.

Die hier gezeigten Überlebensraten sind etwas schlechter als in der Literatur beschrieben, was durch negative Selektion erklärbar ist. Die Gesamtüberlebensraten sind in der Literatur vergleichbar mit den Überlebensraten nach primären Zystektomien bei jedoch erhaltender Blasenfunktion und hoher erhaltener Lebensqualität. Insgesamt

zeigt sich, dass die Patienten mit organerhaltener Therapie deutlich älter und komorbider sind, als die Patienten mit Zystektomie. Direkte randomisierte Vergleichsstudien fehlen jedoch bisher.

Die multimodale Therapie mit TUR-B und anschließender Radiochemotherapie bietet eine sehr gute Alternative zur primären Zystektomie, dies wurde inzwischen in vielen Studien bestätigt.

7. Literaturverzeichnis

Abol-Enein H, Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl* (2008) 218: 79-84

Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S, Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* (2015) 3: 378-396

Arias F, Dominguez MA, Martinez E, Illarramendi JJ, Miquelez S, Pascual I, Marcos M, Chemoradiotherapy for muscle-invading bladder carcinoma: Final report of a single institution organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2000) 47: 373-378

Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Radorta J, EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* (2008) 54: 303-314

Bamias A, Dafni U, Karadimou A, Timotheadou E, Aravantinos G, Psyrri A, Xanthakis I, Tsiatas M, Koutoulidis V, Constantinidis C, Hatzimouratidis C, Samantas E, Visvikis A, Chrisophos M, Stravodimos K, Deliveliotis C, Eleftheraki A, Pectasides D, Fountzilas G, Dimopoulos MA, Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol* (2013) 24(4): 1011-1017

Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, Boehle A, Chevreau C, Paz-Ares L, Laufman LR, Winquist E, Raghavan D, Marreud S, Collette S, Sylvester R, de Wit R, Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* (2012) 30(10): 1107- 1113

Brinkman M, Zeegers MP, Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* (2008) 218: 25-36

Bochner BH, Figueroa AJ, Skinner EC, Lieskovski G, Petrovich Z, Boyd SD, Skinner DG, Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. *J Urol* (1998) 160: 29-33

Cervek G, Cufer T, Zakotnik B, Kragelj B, Borstnar S, Matos T, Zumer-Pregelj M, Invasive bladder cancer: Our experience with bladder sparing approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1998) 41: 273-278

Chakraverti A, Winter K, Wu CL, Kaufman 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) 89: 298-304

Chen WC, Liaw CC, Chuang CK, Chen MF, Chen CS, Lin PY, Chang PL, Chu SL, Wu CT, Hong JH, Concurrent cisplatin, 5-fluoruracil, leucovorin and radiotherapy for inva-

sive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2003) 56: 726-733

Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M, Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* (2006) 174(1):107-110

Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, Reuter V, Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* (2001) 165: 1111-1116

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

Dunst J, Diestelhorst A, Kühn R, Müller AC, Scholz HJ, Fornara P, Organsparing treatment in muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* (2005) 181: 632-637

Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, Bahadori A, Chromecki TF, Karakiewicz PI, Breinl E, Merseburger ES, Shariat SF, Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol* (2011) 29(4): 457-463

Fellin G, Graffer U, Bolner A, Ambrosini G, Caffo O, Luciani L, Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single-institution phase II study. *Br J Urol* (1997) 80: 44-49

Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P, Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* (2008) 122(1): 155-164

Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, Dogliotti L, Dreicer R, Sonpavde G, Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* (2012) 23(2): 406-410

Garcia-Closas M, Rothman N, Figueroa JD, Prokunina-Olsson L, Han SS, Baris D, Jacobs EJ, Malats N, De Vivo I, Albanes D, Purdue MP, Sharma S, Fu YP, Kogevinas M, Wang Z, Tang W, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Lloreta J, Johnson A, Schwenn M, Karagas MR, Schned A, Andriole G Jr, Grubb R 3rd, Black A, Gapstur SM, Thun M, Diver WR, Weinstein SJ, Virtamo J, Hunter DJ, Caporaso N, Landi MT, Hutchinson A, Burdett L, Jacobs KB, Yeager M, Fraumeni JF Jr, Chanock SJ, Silverman DT, Chatterjee N. Common genetic polymorphisms modify the effect of smoking on absolute risk of bladder cancer. *Cancer Res* (2013) 73(7): 2211-2220

Given RW, Parsons JT, McCarley D, Wajzman Z, Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder-cancer: A five year follow-up. *Urology* (1995) 46: 499-504

Goldobenko GV, Matveev BP, Shipilov VI, Klimakov BD, Tkachev SI, Radiation treatment of bladder cancer using different fractionation regimens. *Med Radiol Mosk* (1991) 36: 14-16

Gore JL, Litwin MS, Lai J, Yano EM, Madison R, Setodji C, Adams JL, Saigal CS, Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. *JNCI* (2010) 102: 802-811

Gospodarovicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, Connolly JG, Jewett MAS, Thomas GM, Herman JG, Garrett PG, Chua T, Duncan W, Buckspan M, Sugar L, Rider WD, Radical radiotherapy for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: Failure analysis. *J Urol* (1989) 142: 1448-1454

Granfors T, Tomic R, Ljungberg B, Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* (2009) 43(4): 293-299

Henningsohn L, Wijkstrom H, Dickmann PW, Bergmark K, Steineck G, Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* (2002) 62: 215-225

Hautmann RE, Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG, Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder without neoadjuvant or adjuvant Therapy: Long Term Results in 1100 Patients. *Eur Urol* (2012) 61: 1039-1047

Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, Graham J, Bessell E, Mason M, Bliss J, A randomized trial of accelerated radiotherapy for localized invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* (2005) 75: 34-43

Husset M, Dufour B, Maulard-Durdux C, Chretien Y, Mejean A, Concomitant fluoruracil (5-FU)-cisplatin (CDDP) and bifractionated split course radiation therapy (BSCRT) for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* (1997) 16: 319a

Husset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, Colardelle F, Brunel 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

Hussain SA, Stocken DD, Peake DR, Glaholm JG, Zarkar A, Wallace DMA; James ND, Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. *Br J Cancer* (2004) 90: 2106-2111

James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, Crundwell M, Sizer B, Sreenivasan T, Hendron C, Lewis R, Waters R, Huddart RA, Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Engl Med* (2012) 16: 1477-1488

Kob D, Arndt J, Kriester A, Schwenk M, Kloetzer KH, Results of percutaneous radiotherapy of bladder cancer using 1 and 2 series of irradiation. *Strahlenther Onkol* (1985) 161: 673-677

Kragelj B, Zaletel-Kragelj L, Sedmak B, Cufer T, Cervek J, Phase II study of radiochemotherapie with vinblastine in invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* (2005) 75: 44-47

Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, Wullich B, Sauer R, 15 year-survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* (2011) 31: 985-990

Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JA, Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* (2011) 60: 713-720

Lopez-Beltran A, Paner GP, Montironi R, Raspollini MR, Cheng L, Iatrogenic changes in the urinary tract. *Histopathology* (2017) 70(1): 10-25

Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhardt F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE, Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* (2003) 21: 690-696

Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, Kaufman DS, Heney NM, Zietman AL, Long-Term Outcomes in Patients with muscle-invasive Bladder Cancer after Selective Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy; A Pooled Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* (2014) 32: 3801-3809

Mead GM, Russell M, Clark P, Harland SJ, Harper PG, Cowan R, Roberts JT, Uscinska BM, Griffiths GO, Parmar MK, A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer* (1998) 78(8): 1067-75

Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A, Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* (2002) 10(6): 311-322

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. *Urol* (2004) 63: 73-77

Pos FJ, Hart G, Schneider C, Sminia P, Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* (2006) 64: 1168-1173

Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2010/2011; C67 (2015)

Rode C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R, Combined-modality treatment in and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* (2002) 20: 3061-3071

Rödel C, Weiss C, Sauer R, Trimodality Treatment and Selective Organ Preservation for Bladder Cancer. *J Clin Oncol* (2006) 35: 5536-5544

Rotman M, Aziz H, Porrizzo M, Choi KN, Silverstein M, Rosenthal J, Laungani G, Maccia R, Treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder with irradiation and concomitant 5-fluorouracil infusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1990) 18: 1131-1137

Russel KJ, Boileau MA, Higan C, Collins C, Russell AH, Koh W, Cole B, Chapman WH, Griffin TW, Combined 5-Fluorouracil and irradiation for transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1990) 19: 693-699

Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, Fischer H, Bornhof C, Schrott KM, Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1990) 19: 687-691

Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, Althausen AZ, Zietman AL, Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: Long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urol* (2002) 60: 62-68

Shipley WU, Prout GR Jr, Einstein AB, Coombs J, Wajsman Z, Soloway MS, Englander L, Barton BA, Hafermann MD, Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* (1987) 258: 931-935

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG, Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin col* (2001) 19(3): 666–675

Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED, Bander N, Weiselberg L, Rosado K, Smart T, Lin SY, Penenberg D, Fair WR, Whitmore WF, Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* (1989) 64(12): 2448-2458

Stuschke M, Thames HD, Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: Overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1997) 37: 259-267

Varveris H, Delakas D, Anezinis P, Haldeopoulos D, Mazonakis M, Damilakis J, Metaxaris G, Chondros N, 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

von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF, Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* (2000) 18(17): 3068-3077

Weiss C, Sauer R, Organerhaltene Radiochemotherapie – eine geprüfte Alternative zur initialen Zystektomie bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie. *Strahlenther Onkol* (2012) 188: 713-716

Witjes JA, E. Compérat NC, Cowan M, De Santis M, Bruins HM, Hernandez V, Espinos EL, Dunn J, Rouanne M, Neuzillet Y, Veskimäe E, van der Heijden AG, Gakis G, Ribal MJ, Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* (2017) 71(3): 462-475

Zapatero A, Martin de Vidales C, Marin A, Cerezo L, Arellano R, Rabadan M, Perez-Torrubia A, Invasive bladder cancer: A single-institution experience with bladder-sparing approach. *Int J Cancer* (2000) 90: 287-294

Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, Heney NM, Shipley WU, Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy and radiation: Management and consequences of Ta, T1 and Tis recurrence within the retained bladder. *Urol* (2001) 58: 380-385

Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, Talcott JA, Whippley WU, Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: Results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol* (2003) 170: 1772-1776

8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms; Robert-Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012; 15.12.2015	3
Tabelle 2: Übersicht Studien zur trimodalen Therapie (nach Weiss und Sauer 2006) ..	10
Tabelle 3: Einzeldosen der Radiotherapie: Häufigkeiten und Prozent.....	23
Tabelle 4: applizierte Gesamtdosen der Hauptserie: Häufigkeiten und Prozent	23
Tabelle 5: Einzeldosen Boost: Häufigkeiten und Prozent.....	23
Tabelle 6: applizierte Gesamtdosen Boost: Häufigkeiten und Prozent.....	24
Tabelle 7: Chemotherapiekonzepte: Häufigkeiten und Prozent.....	24
Tabelle 8: applizierte Chemotherapiezyklen: Häufigkeiten und Prozent	24
Tabelle 9: Indikation zur Bestrahlung, Ergebnisse für Gesamtüberleben	28
Tabelle 10: Bestrahlungsplanung, Ergebnisse für Gesamtüberleben.....	31
Tabelle 11: Planung Chemotherapie, Ergebnisse für Gesamtüberleben	32
Tabelle 12: Häufigkeiten der aufgetretenen Nebenwirkungen	34
Tabelle 13: Häufigkeiten von Rezidiven oder Fernmetastasen.....	35
Tabelle 14: Blasenfunktion nach Radio(chemo-)therapie	36
Tabelle 15: Vergleich der Überlebensraten nach Zystektomie oder RCT	38
Abbildung 1: Anatomie der männlichen Harnblase; F. Netter Elsevier	2
Abbildung 2: altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate, absolute Zahlen der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, RKI Krebs in Deutschland 2011/2012 15	
Abbildung 3: absolute und relative Überlebensraten; RKI Krebs in Deutschland	4
2011/2012.....	15
Abbildung 4: Verteilung der Geschlechter in Prozent.....	20
Abbildung 5: initiales TNM-Stadium vor Therapie.....	21
Abbildung 6: TNM Stadium vor Radio(chemo-)therapie	21
Abbildung 7: Verteilung des Charlson-Comorbidity-Index nach Alter adjustiert	22
Abbildung 8: Gesamtüberleben, 3-JÜR 48 %, 5-JÜR 38 %	25
Abbildung 9: Gesamtüberleben bei Indikationsstellung Komorbidität	26
Abbildung 10: Gesamtüberleben nach CCI ohne Altersadjustierung	27
Abbildung 11: Gesamtüberleben nach initialer TUR	29
Abbildung 12: Gesamtüberleben nach T-Stadium vor Beginn der Radiochemotherapie	30
Abbildung 13: Schema der Universität Erlangen für trimodale Therapie	42

9. Anhang

Erfassung der Verträglichkeit der Radiotherapie nach Common Terminology Criteria for Adverse Events

Nebenwirkung	1	2	3	4
Anemia	Hemoglobin (Hgb) < LLN - 10.0 g/dL; < LLN - 6.2 mmol/L; < LLN - 100 g/L	Hgb < 10.0 - 8.0 g/dL; < 6.2 - 4.9 mmol/L; < 100 - 80g/L	Hgb < 8.0 g/dL; < 4.9 mmol/L; < 80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Leukocytosis	-	-	> 100,000/mm ³	Clinical manifestations of leucostasis; urgent intervention indicated
Thrombotic thrombocytopenic purpura	Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	-	Laboratory findings with clinical consequences (e.g., renal insufficiency, petechiae)	Life-threatening consequences, (e.g., CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure)
Acute kidney injury	Creatinine level increase of > 0.3 mg/dL; creatinine 1.5 - 2.0 x above baseline	Creatinine 2 - 3 x above baseline	Creatinine >3 x baseline or > 4.0 mg/dL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; dialysis indicated
Chronic kidney disease	eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) or CrCl (creatinine clearance) < LLN - 60 ml/min/1.73 m ² or proteinuria 2+ present; urine protein/creatinine > 0.5	eGFR or CrCl 59 - 30 ml/min/1.73 m ²	eGFR or CrCl 29 - 15 ml/min/1.73 m ²	eGFR or CrCl < 15 ml/min/1.73 m ² ; dialysis or renal transplant indicated

Fortsetzung folgt auf Seite 60

Fortsetzung Common Terminology Criteria for Adverse Events

Nebenwirkung	1	2	3	4
Cystitis noninfective	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated
Urinary incontinence	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc.), pads not indicated	Spontaneous; pads indicated; limiting instrumental ADL	Intervention indicated (e.g., clamp, collagen injections); operative intervention indicated; limiting self care ADL	-
Urinary retention	Urinary, suprapubic or intermittent catheter placement not indicated; able to void with some residual	Placement of urinary, suprapubic or intermittent catheter placement indicated; medication indicated	Elective operative or radiologic intervention indicated; substantial loss of affected kidney function or mass	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated
Diarrhea	Increase of < 4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of ≥ 7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

10. Thesen

1. Die medianen Überlebenszeiten nach Radio(chemo-)therapie eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms am Universitätsklinikum für Strahlentherapie Halle im Zeitraum von 2006-2012 beträgt 48 % nach 3 Jahren und 38 % nach 5 Jahren.
2. Die median applizierte Gesamtdosis betrug 55,8 Gy mit Einzeldosen zwischen 1,8 und 3 Gy auf das Tumorgebiet sowie teilweise auch auf die pelvinen Lymphknoten.
3. Ein zusätzlich applizierter Boost auf das ehemalige Tumorbett brachte keinen signifikanten Überlebensvorteil.
4. Das T-Stadium bei Erstdiagnose oder vor Beginn der Radio(chemo-)therapie scheint einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu zeigen. Dies müsste jedoch in größeren Studien mit mehr Fallzahlen überprüft werden.
5. Eine Chemotherapie u. a. mit Carboplatin in mehreren Zyklen zusätzlich zu Radiotherapie erbrachte keinen signifikanten Überlebensvorteil.
6. Die Komorbidität des Patienten stellt einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Therapie dar.
7. Als Nebenwirkungen der Therapie kam es zu Diarrhoen, nichtinfektiöser Zystitis und Veränderungen des Blutbildes, selten kam zu einer Dauerkatheterpflicht durch Harnstauung oder Harnverhalt.
8. Bei insgesamt einem der untersuchten Patienten kam es zu einem Lokalrezidiv, bei zwei Patienten zu einem Lymphknotenrezidiv und bei drei Patienten traten Fernmetastasen auf.
9. Der Erhalt der Blasenfunktion ist für viele Patienten ein wichtiger Bestandteil der Lebensqualität.
10. Die blasenerhaltende trimodale Therapie ist eine gute Alternative zur radikalen Zystektomie vor allem für ältere, komorbidere Patienten.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtsdatum, Ort: 11.04.1990, Baden-Baden

Familienstand: ledig

Berufliche Laufbahn:

Seit 01.02.2016 Ärztin in Weiterbildung für Innere Medizin an der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Halle

Hochschulstudium:

01.10.2009 – 31.12.2015 Studium der Humanmedizin an der MLU Halle

Schulbildung:

2000 - 2009 Albert-Schweitzer-Gymnasium Gernsbach

Allgemeine Hochschulreife

1996 - 2000 Grundschule Reichental

Halle, den 01.06.2018 _____

Erklärungen

Hiermit erkläre ich, Monja Christel Fortenbacher, dass ich diese Promotionsarbeit selbstständig und nur mit Hilfe der klar gekennzeichneten Quellen verfasst habe.

Außerdem erkläre ich, dass ich keine weitere Dissertation an der Medizinischen Fakultät eingereicht habe und dies meine erste Arbeit zum Erreichen des Grades Dr. med. ist.

Halle, den 01.06.2018 _____

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. D. Vordermark bedanken für die freundliche und hilfsbereite Betreuung, seinen ausgezeichneten Rat und seine Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit während des gesamten Zeitraumes. Ihm gelang es mein Interesse an der Strahlentherapie bereits während der Vorlesung zu wecken und während des gesamten Studiums bzw. auch darüber hinaus zu erhalten.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Wolf, der Seele des Archivs des Klinikums für Strahlentherapie des Uniklinikums Halle, für Ihre Unterstützung bei der Beschaffung etlicher Krankenakten bedanken.

Mein nächster Dank gilt dem gesamten Ärzteteam der Klinik für Strahlentherapie. Ihre ermunternden Worte im praktischen Jahr hielten mein Interesse an der Strahlentherapie aufrecht.

Mein letzter Dank gilt meiner gesamten Familie insbesondere meinen Eltern. Ihren unermüdlichen Ermunterungen, Fragen und Motivationen ist es zu verdanken, dass diese Arbeit letztendlich ihren erfolgreichen Abschluss erreichte.