

Hyperthermie Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom

Dr. med. Gerson Lüdecke

Facharzt für Urologie, Giessen Rudolf-Buchhern str. 7, 35385 Germany

E-mail: gerson.luedecke@email.de

Hyperthermie Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom

Abstract

Das Harnblasenkarzinom ist ein relativ häufiger maligner Tumor, der sich grundsätzlich in zwei Risikogruppen aufteilen lässt. Einerseits gibt es das so genannte oberflächliche oder nicht muskelinvasive Harnblasenkarzinom und andererseits gibt es das muskelinvasive Harnblasenkarzinom. Das Erstere wird endoskopisch operativ diagnostiziert und therapiert, während das zweite durch radikale chirurgische Maßnahmen mittels der Zystektomie oder einer systemischen Radiochemotherapie behandelt wird.

Aus sozioökonomischer Sicht ist das Harnblasenkarzinom die teuerste maligne Erkrankung, die es überhaupt in der medizinisch-onkologischen Versorgung gibt. Dies gilt sowohl für Europa als auch die Vereinigten Staaten. Der Hauptkostenfaktor liegt in der chronisch rezidivierender Erkrankungssituation beim nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen, welches dazu führt, dass die Tumorerkrankungen zur regelmäßigen und teilweise kurzfristigen stationären Behandlungen führt, die eine endoskopisch operative Behandlung jedes Mal aufs Neue notwendig macht. Die Neigung zur Rezidivierung in diesem Krankheitsbild hängt einerseits von der Aggressivität des Tumors und andererseits von der endoskopischen, operativen Qualität des behandelnden Arztes ab. Zur Verbesserung der Situation wurde schon vor geraumer Zeit (40 Jahre) eine adjuvante Therapie mittels Chemotherapie oder Immunmodulation eingeführt. Diese adjuvanten Therapieansätze haben aber nachvollziehbar nur einen Vermeidungseffekt von etwa 15 %, was bei einem Risiko bis zu 70 % relativ niedrig ist. Über die bisherigen Dekaden hat sich daher an der Verteilung der Operationsindikation zwei Drittel Rezidiv OP's ein Drittel Neudiagnosen im Grunde nichts wesentlich geändert.

Es ist also grundsätzlich an der Zeit zu überlegen, ob eine andere Behandlungsstrategie das Rezidiv Risiko effektiver senken kann. Die Hyperthermie Chemotherapie bietet hierzu einen strategischen Ansatz, der die Effektivität der Mitomycin Chemotherapie, als Blaseninstillation, aufgrund von physikalischen und biologischen Gegebenheiten deutlich verbessert. Im Vortrag werden einerseits die Hintergrundinformationen zur Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms und die biologisch-physikalischen Grundlagen vorgestellt. Auf dieser Grundlage wird erläutert warum der Einsatz der Hyperthermie Chemotherapie sinnvoll ist. Die Indikation besteht grundsätzlich nur für das nicht muskelinvasive Harnblasenkarzinom. Eine Anwendung bei Muskel infiltrativem Tumor ist kontraindiziert. Die Indikationsstellung wird für zwei unterschiedliche Risikoklassen unterschiedlich gehandhabt.

Die niedrig- und mittelgradig riskanten Harnblasenkarzinome nach EORTC

in diesem Fall wird eine so genannte adjuvante Therapie durchgeführt. Sie zeichnet sich durch eine Gabe von zweimal 20 mg Mitomycin in die Harnblase mit einer Behandlungszeit von jeweils 30 min aus. Die Behandlung wird insgesamt sechs Mal wöchentlich durchgeführt. Nach weiteren sechs Wochen erfolgt die erste endoskopischer Kontrolluntersuchung. Diese wird mittels Video Cystoskopie durchgeführt. Danach folgen Hyperthermie Behandlungen alle sechs Wochen in der gleichen Dosierung mit einer einmaligen Gabe. Insgesamt ist der Patient damit über einen Zeitraum von knapp elf Monaten zwölfmal behandelt worden. Nach der ersten cystoskopischen Kontrolle erfolgen weitere cystoskopische Kontrollen mit Videodokumentation in Abstand von drei Monaten. Die Kontrollen werden auch auf das zweite Jahr außerhalb jeder Therapie ausgedehnt, um das Maß der Rezidive kontrollieren zu können. Die Qualität dieses Therapieverfahrens wird mit der Rezidivquote innerhalb von zwei Jahren bei allen in der

Indikation behandelten Patienten qualitativ beobachtet und als Kohortenanalyse im Hyperthermie Zentrum Gießen analysiert.

Die aktuelle Effektivität in Gießen liegt hierbei, bei 87,5 % Rezidiv Vermeidung.

Die zweite Indikation ist die Behandlung von High-Risk Tumoren nach EORTC

Hierunter fallen sowohl Personen, an die eine kurzfristige Rezidivierung unter andersartiger adjuvanter Therapie erlebt haben aber besonders Patienten die ein Carcinoma in situ oder einen pT1 G3 Tumor Befund haben. Hinzu kommt ferner eine Gruppe mit besonderem Risiko, hierbei handelt es sich um Personen die nach einer erfolgten BCG-Therapie ein Rezidiv unter BCG-Therapie erlebt haben. Nach Leitlinienvorgabe müssten diese Patienten eigentlich eine Zystektomie erfahren.

Kann aber durch ausgiebige und intensive Diagnostik sichergestellt werden, dass das Carcinoma in situ lediglich in der Harnblase begrenzt und ohne invasiven Anteil ist, dann kann ein Organ erhaltender Therapieversuch mit der so genannten ablativen Hyperthermie Chemotherapie gemacht werden. Bei diesem Therapieansatz erhält der Patient über acht Wochen in wöchentlicher Gabe zweimal 40 mg Mitomycin unter gleichzeitiger Überwärmung mit Medikamentenwechsel nach 30 min. In der Folge dieses Therapieschrittes wird in drei Wochen nach der letzten Hyperthermie eine endoskopische Resektion durchgeführt. Die gewonnene Histopathologie wird dazu benutzt den Patienten zu kategorisieren. Sollte kein Tumor mehr nachweisbar sein, so kann er in der Erhaltungsphase mit Hyperthermie Chemotherapie alle sechs Wochen weiter behandelt werden. Sollte er jedoch weiterhin Tumor in den histologischen Proben aufweisen, so ist er einer Zystektomie unweigerlich zuzuführen. Sollte der Patienten in die Erhaltungstherapie eintreten, so ist er ebenfalls vierteljährlich Video endoskopisch zu überprüfen. Auch hier wird in einer Kohortenanalyse die Effektivität der Therapie überprüft und die Datenlage einmal jährlich aktualisiert. Der Anteil der Patienten, die nach zweijähriger Therapie einen Organerhalt erreicht haben, liegt bei ca. 60 %.

Biologische Wirkung

Das Prinzip dieser Therapie wird in ihrem dreifachen Synergismus im Vortrag erläutert. Es kommt zu einer erhöhten Gewebeeindringfähigkeit, einer verbesserten Bindung des Mitomycin an den DNA Strang und damit zu mehr potentiellen Strangabbrüchen in der Replikation von Tumorzellen. Ergänzend wird durch die Wärme die Fähigkeit der DNA-Synthasen gehemmt die eingetretenen Strangabbrüche am DNA-Strang zu reparieren. In der Konsequenz haben wir also durch diesen Therapieansatz eine vermehrte Erreichbarkeit des Ziel Kompartiments, vermehrte Schädigung an der DNA und eine verschlechterte Reparaturfähigkeit. Dieser Synergismus ist multiplikativ und erhöht die therapeutische Effektivität um ein Vielfaches gegenüber der Kalt-Instillation von Mitomycin. Die Effektivität wird ferner dadurch bestätigt, dass durchaus ein gehöriger Anteil der maximal therapiert Patienten (BCG-Therapie) nach einem BCG Versagen durch die Hyperthermie Chemotherapie vor einem Organverlust der Harnblase und einer mittelfristigen Rezidivierung bewahrt werden.

Kritische Betrachtungen

Wie jede Methode unterliegt aber auch die Hyperthermie Chemotherapie einer kritischen Verlaufskontrolle und man muss sich darüber bewusst sein, dass die Onkogen induzierte Transformation von Urothelzellen durch eine solche Behandlung auf Dauer nicht unterbunden werden kann. Die Behandlung zielt auf verbliebene, residuale Tumorzellen innerhalb des Zellverbandes der Harnblase ab und kann zu einer erfolgreichen Eradikation von Tumorzellen

führen. Eine Onkogen induzierte Neubildung von Harnblasenkarzinomen in der weiteren Zukunft kann hierdurch jedoch nicht vermieden werden. Dies ist auch leicht verständlich, da die Hyperthermie Chemotherapie keinerlei therapeutischen Ansatz bietet die Onkogenbelastung im betroffenen Organismus zu reduzieren. Hierbei spielt es keine Rolle ob diese Expositionen historisch waren oder noch anhalten oder aber chronisch fortgeführt werden. Natürlich ist bei chronischer Fortführung das Risiko grundsätzlich höher.

Da es sich bei der Urothelkarzinom Entwicklung innerhalb des Harntraktes um einen generalisiertes Problem handeln kann (urotheliale Pan-Cytopenie), welches durch onkogene Noxen sowohl im oberen als auch im unteren Harntrakt erfolgen kann, ist es leicht nachvollziehbar, dass Tumoren auch im oberen Harntrakt (außerhalb des therapeutischen Anwendungsgebietes der Hyperthermie Chemotherapie) sowohl unter der laufenden Hyperthermie Chemotherapie als auch in einer chronologischen Folge entstehen können. Verlaufskontrollen unter Einschluss von Urincytologie Untersuchungen und Urin assoziierten Tumormarkern sind hierbei existenziell wichtig, um auch solche Ereignisse frühzeitig feststellen zu können.

Datenlage

Die therapeutische Effektivität, die sowohl durch internationale Publikationen in der kurzfristigen wie in der langfristigen Wirksamkeit belegt sind, als auch die positive Rückkopplung durch erfolgreich behandelte Patienten, die sich im Rahmen von Selbsthilfegruppen organisiert haben, trägt dazu bei, dass der Zustrom von Patienten aus überregionalen Gebieten nach Gießen erfolgt. Dies trägt auch zu einem wirtschaftlichen Profit für die anbietende Klinik bei. Außerdem wird die Urologie Gießen als Zweitmeinungszentrum mehr und mehr von Betroffenen aufgesucht, um eine Beratung zur Steuerung des bestmöglichen Therapieweges zu erhalten. Besonders hoch ist natürlich der Beratungsbedarfs bei Patienten denen schon eine Zystektomie als Therapieoption bzw. therapeutisches Muss angeboten wurde. Dies führt sicherlich auch zu einer deutlichen Steigerung der Negativselektion in unserem Patientengut und zur vermehrten Behandlung von Hochrisikopatienten. Umso mehr muss hier in der medizinischen Verantwortung die Indikationsstellung strengstens geprüft werden, da eine falsche Indikation (Muskel-invasives Karzinom) zu einer direkten Gefährdung des Patienten führt. Ein Urothelkarzinom welches unterschätzt wurde und zu einer Metastasierung führt hat ein Bedrohungspotenzial von 90 %tiger Todeswahrscheinlichkeit innerhalb von drei Jahren nach Diagnosestellung der Metastasierung.

Zusammenfassung

Sie können also hieraus leicht ersehen, dass die Hyperthermie Chemotherapie in der Behandlung des Harnblasenkarzinoms einerseits eine ausgesprochen positive Optionen zur Senkung des Risikos ist, aber auch gleichzeitig eine ausgesprochene Herausforderung für den durchführenden Therapeuten darstellt, da die Verantwortung besonders für die hoch bedrohten Patienten komplett auf der Kompetenz des behandelnden Arztes liegt.