

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Instillationstherapie beim
nicht-muskelinvasiven
Harnblasenkarzinom: Evidence-Based**

Zigeuner R

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (Sonderheft

7) (Ausgabe für Österreich), 15-17

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Instillationstherapie beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom: Evidence-Based

R. Zigeuner

■ Zusammenfassung

Die Instillationstherapie nach TURB ist ein integraler Bestandteil im Behandlungskonzept des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (NMIBC). Das Ziel ist eine Senkung des Rezidiv- und Progressionsrisikos. Unter Beachtung von Kontraindikationen benötigt jedes NMIBC irgendeine Form von Instillationstherapie. Bei Low-risk-Tumoren ist eine Single-shot-Chemotherapieinstillation in den ersten 6 Stunden postoperativ ausreichend. Bei Intermediate-risk-Tumoren kann entweder BCG oder topische Chemotherapie, beides in einem Maintenance-Schema, verabreicht werden. BCG ist hier hinsichtlich des Rezidivrisikos überlegen, weist aber mehr Nebenwirkungen auf. Die Dauer der Therapie sowohl für BCG als auch Chemotherapie kann bei Intermediate-risk-Tumoren auf 1 Jahr limitiert werden. Bei High-risk-Tumoren ist hingegen BCG-Maintenance der Chemotherapie sowohl hinsichtlich Rezidiv- als auch Progressionsrisiko überlegen und damit Therapie der Wahl. Die Therapiedauer von BCG beträgt bei High-risk-Tumoren 3 Jahre.

■ Einleitung

Das Blasenkarzinom ist der häufigste Tumor des Harntraktes. 2010 wurden in Österreich 1637 Neuerkrankungen diagnostiziert. Die altersstandardisierten Inzidenzraten betragen dabei 17/100.000 für das männliche und 5/100.000 für das weibliche Geschlecht, die Mortalitätsraten 4,6 (Männer) bzw. 1,2 (Frauen) pro 100.000 Einwohner. Der häufigste Risikofaktor, der für etwa die Hälfte der Erkrankungen verantwortlich ist, ist das Rauchen. Nach klinischer Diagnose eines Blasentumors und anschließender transurethraler Resektion der Blase (TURB) unterscheidet der histologische Befund des Blasentumors zunächst grob zwischen nicht-muskelinvasivem (NMIBC) und muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (MIBC). Bei Erstdiagnose sind ca. 75 % der Tumoren nicht-muskelinvasiv. Die mit Abstand häufigste Tumorentität der Blase ist das Urothelkarzinom und nur auf dieses wird nachfolgend eingegangen. Während das MIBC *a priori* eine aggressive Therapie erfordert, wird beim NMIBC – von wenigen Ausnahmen abgesehen – eine blasenerhaltende Vorgangsweise gewählt. Das Hauptproblem des NMIBC ist das hohe Rezidivrisiko, es besteht aber auch die Möglichkeit einer Progression in Richtung MIBC. Da das Risikoprofil innerhalb aller unter dem Begriff NMIBC zusammengefassten Befunde sehr stark variiert, wurde von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) eine Risikotabelle betreffend Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit entwickelt, wonach die Tumoren in „low-“, „intermediate-“ und „high-risk“ unterteilt werden (Tab. 1). Um diese Risiken zu senken, wurde die intravesikale Instillationstherapie entwickelt. Hierbei unterscheidet man nach der Wirkungsweise 2 Prinzipien: zum einen das Konzept der topischen Chemotherapie, zum anderen das der Immuntherapie mit Bacille Calmette-Guérin (BCG). Die wichtigsten Studienergebnisse zu beiden Therapieformen werden im Folgenden zusammengefasst.

Die postoperative Single-shot-Instillation mit einem topischen Chemotherapeutikum wurde in einer Metaanalyse untersucht, in die fast 1500 Patienten aus mehreren prospektiv randomisierten Studien eingingen. Damit haben diese Daten den höchstmöglichen Level of Evidence (LE) 1a. Das Ergebnis der Analyse war, dass die absolute Rezidivrate durch die Single-shot-Instillation um knapp 12 % gesenkt werden konnte.

■ Topische Chemotherapie

Der Effekt der topischen Chemotherapie besteht einerseits in der Zerstörung zirkulierender Tumorzellen, die während der TURB freigesetzt werden, andererseits gibt es auch einen ablativen Effekt auf residuales Tumorgewebe. Grundsätzlich gilt für die topische Chemotherapie, dass der Effekt ausschließlich in der Senkung des Rezidivrisikos gegeben ist. Auf das Progressionsrisiko hat die Chemotherapie keinen Einfluss.

Die postoperative Single-shot-Instillation mit einem topischen Chemotherapeutikum wurde in einer Metaanalyse untersucht, in die fast 1500 Patienten aus mehreren prospektiv randomisierten Studien eingingen. Damit haben diese Daten den höchstmöglichen Level of Evidence (LE) 1a. Das Ergebnis der Analyse war, dass die absolute Rezidivrate durch die Single-shot-Instillation um knapp 12 % gesenkt werden konnte.

Tabelle 1: Risikogruppen des NMIBC und risikoadaptierte Therapieempfehlung. Nach [Babjuk M et al. 2013].

Risikogruppe	Definition	Empfohlene adjuvante Therapie
Low-risk	Ta G1, Erstbefund, < 3 cm, solitär, kein CIS	Single-shot-Chemotherapie innerhalb von 6 Stunden nach TURB
Intermediate-risk	Alle Tumoren, die nicht durch „low-“ oder „high-risk“ definiert sind: – Ta-LG-Rezidiv, solitär – Ta LG multifokal, Erstbefund oder Rezidiv wenn < 3 cm – Jeder G2-Tumor	BCG-Maintenance für 1 Jahr oder Topische Chemotherapie für 1 Jahr
High-risk	– Jeder T1-Tumor – Jeder G3- oder High-grade-Tumor – Jedes CIS, alleine oder begleitend – Ta „low-grade“ dann, wenn sowohl multifokal, Rezidiv als auch > 3 cm	BCG-Maintenance für 3 Jahre

te. Allerdings hatten > 80 % der Patienten in der Studie einen solitären Tumor. Die am häufigsten angewendeten Substanzen zur topischen Chemotherapie sind Mitomycin C (MMC) und Epirubicin. Beide Substanzen wurden nie „head-to-head“ gegeneinander getestet und es gibt aus indirekten Vergleichen keinen Hinweis, dass eine Substanz der anderen überlegen wäre. Die postoperative Single-shot-Instillation ist am effektivsten, wenn sie innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ verabreicht wird, da sich zu einem späteren Zeitpunkt bereits die Tumorzellen wieder implantiert und mit einer extrazellulären Matrix überzogen haben. Im Falle eines Low-risk-Tumors ist diese Instillation die einzige erforderliche adjuvante Therapie. Die postoperative Instillation ist bei Vorliegen einer Blasenperforation im Zuge der TURB und/oder bei einer spülbedürftigen Blutung kontraindiziert.

Weitere topische Chemotherapie-Instillationen: Bei Vorliegen einer Intermediate- oder High-risk-Situation ist die Single-shot-Instillation alleine unzureichend; hier sind weitere Therapiemaßnahmen erforderlich. Eine Metaanalyse an > 3700 Patienten aus 11 Studien ergab eine 44%ige Risikoreduktion einer topischen Chemotherapie gegenüber der TURB alleine; dies entspricht einer absoluten Reduktion von 14 %. Ein Head-to-head-Vergleich zwischen Single-shot- und Maintenance-Chemotherapie existiert allerdings nicht. Ein indirekter Vergleich deutet auf eine geringe Verbesserung der Rezidivrate durch die Therapiefortsetzung hin. Hinzu kommt, dass in den Maintenance-Studien nicht immer eine unmittelbar postoperative Instillation erfolgte. Schlüssige Daten zum Vergleich Single-shot- versus unmittelbar postoperative Instillation mit nachfolgender Maintenance gibt es daher nicht.

Bezüglich Dosierung und Dauer der Chemotherapie gibt es keine zuverlässigen Daten. Aufgrund sehr heterogener Studiendesigns ist die einzige Schlussfolgerung mit ausreichender Evidenz, dass eine Fortsetzung der Chemotherapie über mehr als 1 Jahr keinen Vorteil ergibt. Ob die Chemotherapie mit Epirubicin oder MMC, wenn mit MMC, ob mit 20 mg oder 40 mg, und in welchen

Intervallen durchgeführt wird, bleibt Geschmackssache.

Bezüglich der intravesikalen Verweildauer der Chemotherapie gibt es nur eine Studie, die besagt, dass 1 Stunde besser sei als 30 Minuten. Ob eine längere Verweildauer sich auf Effektivität und/oder Toxizität auswirkt, ist nicht bekannt. Es deutet jedoch einiges darauf hin, dass die Effektivität der Chemotherapie eher von der Konzentration als von der absoluten Dosis der Substanz abhängt, sodass mit zunehmender Verweildauer aufgrund von Verdünnung von einer Abnahme der Wirkung auszugehen ist.

Um den Effekt der Chemotherapie zu steigern, gibt es vielversprechende Ansätze, z. B. mittels mikrowelleninduzierter Hyperthermie oder mittels „electromotive drug administration“. Beide Konzepte sind allerdings aufgrund noch limitierter Datenlage als experimentell zu betrachten.

■ BCG-Instillation

Zahlreiche Studien, die in mehreren Metaanalysen zusammengefasst wurden, zeigten, dass die BCG-Instillationstherapie sowohl der TURB alleine als auch der TURB in Kombination mit Chemotherapie im Hinblick auf das Rezidivrisiko überlegen ist. Dies gilt sowohl für Intermediate- als auch für High-risk-Tumoren. In einer Low-risk-Situation ist BCG hingegen nicht indiziert. Im Gegensatz zur Chemotherapie ist BCG auch in der Lage, das Progressionsrisiko zu senken. Während bei papillären Tumoren die histologisch gesicherte Tumorfreiheit der Blase die beste Voraussetzung für die BCG-Therapie ist, gilt dies nicht für das *Carcinoma in situ* (CIS), welches nicht durch TURB alleine beherrschbar ist. Hier stellt BCG eine kurative Therapieoption dar.

Entscheidend für den Erfolg der BCG-Instillation ist die Verwendung eines Maintenance-Schemas. Eine Metaanalyse an > 2800 Patienten zum Vergleich BCG versus MMC zeigte eine 32%ige Reduktion des Rezidivrisikos bei Verwendung von BCG-Maintenance im Vergleich zu MMC, wohingegen der Initialzyklus alleine mit 6 wöchentli-

chen Instillationen ein um 28 % höheres Rezidivrisiko als MMC aufwies.

Eine weitere Metaanalyse von > 4800 Patienten zeigte eine 27%ige Reduktion des Progressionsrisikos bei Verwendung von TURB mit BCG-Maintenance verglichen mit entweder TURB alleine oder in Kombination mit topischer Chemo- oder anderer topischer Immuntherapie wie Interferon. Eine Überlegenheit der BCG-Maintenance zeigte sich auch bei Vorbehandlung mit topischer Chemotherapie.

Was das optimale BCG-Schema betrifft, gibt es keine klare Evidenz. Eindeutig steht fest, dass jegliche BCG-Maintenance dem klassischen 6er-Zyklus überlegen ist. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass zumindest 1 Jahr BCG-Maintenance erforderlich ist, damit die Überlegenheit gegenüber MMC zum Tragen kommt. In einer jüngst publizierten EORTC-Studie konnte gezeigt werden, dass bei High-risk-Tumoren eine BCG-Maintenance über 3 Jahre in voller Dosis einer 1-jährigen Therapie überlegen ist, während sich bei Intermediate-risk-Tumoren zwischen einer Therapiedauer von 1 und 3 Jahren kein Unterschied zeigte, sodass bei Intermediate-risk-Tumoren die BCG-Instillation nach 1 Jahr beendet werden kann. Dies ist auch im Hinblick auf die heuer aufgetretene BCG-Knappheit von Relevanz. Welcher BCG-Stamm verwendet wird, ist egal – es gibt keine Evidenz, dass ein Stamm dem anderen überlegen wäre. Eine Übersicht über die risikoadaptierten Therapieempfehlungen gibt Tabelle 1.

Die BCG-Therapie ist nicht frei von Nebenwirkungen. BCG ist innerhalb der ersten 2 Wochen nach TURB, bei Makrohämaturie, bei symptomatischem Harnwegsinfekt und bei traumatischem Katheterismus kontraindiziert, da eine systemische Tuberkulose induziert werden kann. Aber auch bei Beachtung der Kontraindikationen können Nebenwirkungen auftreten. Zystitis-ähnliche Symptome und Fieberschübe sind im Regelfall innerhalb von 24–48 Stunden selbstlimitiert und erfordern nur symptomatische Maßnahmen. Fieber über mehr als 48 Stunden erfordert hingegen eine antituberkulöse Therapie. Die oben erwähnte EORTC-Studie verglich auch

Drittel- versus Volldosis BCG, wobei sich kein Unterschied in der Toxizität zeigte.

Bei BCG-Versagen, also z. B. bei T1-G3-Rezidiv unter Therapie, BCG-refraktärem CIS oder Progression, ist die Zystektomie angezeigt.

Weiterführende Literatur:

Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. European Association of Urology, 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer_LR.pdf

Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004; 63: 682–6.

Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001; 21: 765–9.

Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000; 163: 1124–9.

Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56: 247–56.

Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013; 63: 462–72.

Statistik Austria. Krebsstatistik Harnblase. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/harnblase/index.html

Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186–90.

Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008; 53: 709–19.

Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168: 1964–70.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Richard Zigeuner
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 5/6,
E-Mail: richard.zigeuner@medunigraz.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)