

Das Harnblasenkarzinom aus Sicht des Urologen

Heutige Optionen in Diagnostik und Therapie

Das Blasenkarzinom umfasst wenig aggressive, aber lokal häufig rezidivierende, und aggressive, potenziell metastasierende Tumore, die sich in Therapie, Prognose und Nachsorge fundamental unterscheiden. Die folgende Übersicht soll diesen Aspekten Rechnung tragen.

NIKLAS PELZER, HANSJÖRG DANUSER

SZO 2013; 3: 15-18.



Niklas Pelzer

Das Blasenkarzinom ist in der Schweiz mit 3,5% aller karzinombedingten Todesfälle beim Mann und 2,2% bei der Frau ein relativ seltenes Karzinom. Die Inzidenz beträgt rund 15 Fälle/100 000 Einwohner/Jahr. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Die krebspezifische Mortalität beim Blasenkarzinom liegt bei Frauen bei 32% und bei Männern bei 22% (1).

Risikofaktoren

Faktoren, die die Entstehung eines Blasenkarzinoms begünstigen, sind:

- ▲ Nikotinabusus (4-fach erhöhtes Risiko)
- ▲ aromatische Amine, welche in verschiedenen Industrien vorkommen
- ▲ Zustand nach Bestrahlung im kleinen Becken (2- bis 4-fach erhöhtes Risiko)
- ▲ Zustand nach Chemotherapie mit Cyclophosphamiden (9-fach erhöhtes Risiko).

Darüber hinaus begünstigen die chronische Zystitis, beispielsweise beim Dauerkatheterträger, und die Bilharziose die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms der Blase.

Entscheidend für die Therapie und Prognose des Harnblasenkarzinoms ist neben der Invasivität die Unterscheidung in:

- ▲ die häufig lokal rezidivierenden, nicht invasiven, genetisch stabileren Low-Grade-Tumoren und
- ▲ die aggressiveren, genetisch instabileren und potenziell invasiv fortschreitenden und somit auch metastasierenden High-Grade-Urothelkarzinome. Patienten mit High-Grade-Karzinomen müssen daher möglichst früh einer Diagnose und definitiven Therapie zugeführt werden.

Histologie und Grading

Über 90% der Blasentumoren sind Urothelkarzinome, weniger als 10% sind Plattenepithelkarzinome oder (noch seltener) Adenokarzinome. Eine Sonderform ist das Urachuskarzinom. In westlichen Ländern ist das Plattenepithelkarzinom eine Rarität. In Ländern, in denen die Bilharziose endemisch ist, kommt das Plattenepithelkarzinom dagegen häufiger vor.

Lokal unterscheidet man bei den Urothelkarzinomen das Carcinoma in situ (CIS), Ta- und T1- bis T4-Tumoren. Im Grading, dem Differenzierungsgrad, unterscheidet man per WHO-Definition von 2004 Low-Grade- (früher G1-, G2-Tumoren) und High-Grade-Karzinome (früher G3-Tumoren, CIS). Circa 55% sind Low-Grade-Tumore und 45% High-Grade-Karzinome. Etwa die Hälfte der High-Grade-Karzinome ist bei Diagnosestellung muskelinvasiv, das heisst, sie entsprechen einem Stadium \geq T2. Die anderen 50% setzen sich aus Ta-, T1-Karzinomen und dem Carcinoma in situ (CIS) zusammen.

Therapeutisch und prognostisch unterscheiden sich die Low-Grade-Tumoren ganz wesentlich von den High-Grade-Karzinomen. Letztere wachsen meist invasiv, erfordern eine aggressivere Behandlung und metastasieren, wenn sie nicht zeitgerecht behandelt werden.

Klinische Symptome

Leitsymptom des Blasentumors ist die schmerzlose Makrohämaturie (85%), welche immer durch Zysto-



Hansjörg Danuser

ABSTRACT

Urothelial carcinoma of the bladder

Relevant for the right therapy of urothelial carcinoma of the bladder is besides invasivity the differentiation in low grade and high grade tumors. The main diagnostic instruments in finding carcinoma of the bladder is still the combination of cystoscopy with exfoliative urine cytology. Newer cystoscopes improve imaging and management of non muscle-invasive urothelial carcinoma, while radical surgery with intention to cure is still the main treatment in invasive urothelial cancer of the bladder.

Keywords: urothelial cancer of the bladder, muscle-invasive, non muscle-invasive.

skopie, Blasenspülzytologie und IV-Urogramm oder CT abgeklärt werden soll. Weniger häufig präsentieren sich die Blasenkarzinompatienten mit einer Reizblasensymptomatik, die als «rezidivierende oder therapierefraktäre Zystitis» verkannt werden kann und dann dazu führt, dass das Karzinom verzögert diagnostiziert wird. Meist handelt es sich bei einer Reizblasensymptomatik um invasive Karzinome und/oder um ein CIS. Auch eine Obstruktion des oberen Harntraktes durch Infiltration am Ureterostium muss an das erste Symptom eines invasiven Blasenkarzinoms denken lassen.

Diagnostik

Endoskopie

Im Zentrum der Blasentumordiagnostik steht nach wie vor die Zystoskopie. Wenn auch immer wieder Sonografie, Computertomografie und MRI zufällig auf Blasentumoren schliessen lassen, müssen diese zystoskopisch verifiziert werden. Ergänzend soll eine zytologische Untersuchung der Blasenspülflüssigkeit erfolgen.

Eine Verbesserung der Aussagekraft der konventionellen Zystoskopie wird für die Fluoreszenzzytoskopie beschrieben. In den letzten Jahren wurden Studien (2) publiziert, die folgende Aussagen erlauben:

- ▲ Durch Fluoreszenzzytoskopie können mehr Blasen-tumoren entdeckt werden als durch konventionelle Weisslichtzytoskopie (Abbildung).
- ▲ Die durchschnittliche Sensitivität liegt bei 93% (82–97%) für die Fluoreszenzzytoskopie versus 73% (62–84%) für die Weisslichtzytoskopie. Dieser Vorteil ist insbesondere beim CIS noch offensichtlicher.

Zudem wurden in drei prospektiv randomisierten Studien durch Second-Look-TUR nach Fluoreszenz- und Weisslicht-TUR signifikant weniger Tumoren in der Fluoreszenzgruppe, nämlich 5 bis 33% versus 25 bis 53%, entdeckt (2). Die Rezidivhäufigkeit innerhalb eines Follow-ups von 2 Jahren war in 3 von 5 Studien mit 28 bis 64% Rezidiven nach Fluoreszenz-TUR versus 40 bis 88% nach Weisslicht-TUR signifikant tiefer. In 2 von 5 Studien ergab sich keine signifikante Differenz. Im Weiteren konnte in zwei Langzeitstudien über 5 und 8 Jahre Follow-up gezeigt werden, dass mehr Patienten ein längeres rezidivfreies Intervall nach Fluoreszenz-TUR als nach Weisslicht-TUR aufweisen (2). Zurzeit zeichnet sich weiter ab, dass die Hexaminolevulinat-Fluoreszenzzytoskopie (Hexvix-PDD) signifikant die Langzeitergebnisse im Hinblick auf Rezidivfreiheit verbessert. Darüber hinaus ist ein Trend zum besseren Blasenerhalt sichtbar (3).

Tumormarker im Urin

Als Alternative zur Urinzytologie können auch Tumormarker (NMP22, ImmunoCyt, Vysis Urovysion Test Kit) im Urin bestimmt werden. Deren Sensitivität ist eher

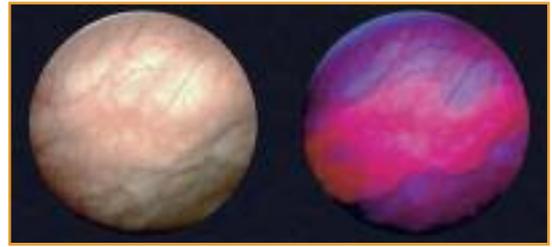


Abbildung: Fluoreszenz- vs. Weisslichtzytoskopie

besser, die Spezifität eher schlechter als die der Zytologie. Leider sind diese Marker noch erheblich teurer als die Zytologie.

Histologische Diagnosesicherung, Bestimmung von Grading und Tumorstadium

Ist der Blasen-tumor endoskopisch diagnostiziert, muss er durch transurethrale Resektion (TUR-B) entfernt werden, damit die histologische Diagnose, das Grading und das lokale Tumorstadium bestimmt werden können. Bei Low-Grade-Tumoren (i. d. R. Ta-Tumoren) entspricht diese «diagnostische» Resektion gleich der Therapie. Bei vermuteten invasiven, tief infiltrierenden Karzinomen (i. d. R. \geq T2-Tumoren), die ohnehin mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer Zystektomie weiterbehandelt werden müssen, ist nur so viel Gewebe vom Karzinom und vom infiltrierten Muskelgewebe zu entnehmen, wie für das korrekte, lokale Staging notwendig ist. Eine vollständige Resektion ist in dieser Situation unnötig und erhöht lediglich das Potenzial von Komplikationen.

Staging

Die Suche nach lokoregionären Lymphknotenmetastasen und systemischen Metastasen erfolgt durch CT oder MRI des Abdomens/Beckens, konventionelles Thoraxbild und Skelettszintigrafie. In der Beurteilung von Organmetastasen und Lymphknotenmetastasen werden CT und MRI als gleichwertig betrachtet (4). Es besteht kein Vorteil für die kombinierte FDG-PET/CT gegenüber alleiniger CT für das Lymphknoten-Staging von invasiven Harnblasenkarzinomen (5). Das CT oder MRI (Alternative: Ausscheidungsurografie) muss auch eine suffiziente Beurteilung des oberen Harntraktes erlauben, da gleichzeitig Urothelkarzinome im Ureter respektive Nierenbecken auftreten können.

Lokal muss die parakolikuläre Region in der prostatistischen Harnröhre, also der Bereich, in dem das Blasenprostatapräparat abgesetzt wird, mittels Biopsien evaluiert werden. Findet sich dort noch Karzinomgewebe, muss die Harnröhre ebenfalls entfernt werden (Urethrektomie), und ein orthotoper Blasenersatz als Urinableitung ist nicht möglich.

Behandlung

Chirurgische Resektion

Low-Grade-Tumore werden mit transurethraler Resektion behandelt. Bei High-Grade-Karzinomen entscheiden Invasionstiefe, Uni-/Multifokalität und gleichzeitiges Vorhandensein eines CIS über die weitere Therapie. Bei einem Stadium TaG3 oder einem unifokalen T1G3-Blasenkarzinom ohne zusätzliches CIS kann 2 bis 6 Wochen nach Erstresektion nachreseziert und bei negativem Nachresektat als Rezidivprophylaxe ein BCG-Instillationszyklus angeschlossen werden. Zeigt das Nachresektat noch Karzinomgewebe, empfiehlt sich die Zystoprostektomie. Ein isoliertes CIS der Blase (oder in Kombination mit unilokulärem T1-High-Grade-Gewebe mit tumorfreiem Nachresektat) wird mittels BCG-Instillation behandelt, wie unten beschrieben.

Liegt primär ein unifokales T1N0M0G3-Karzinom mit zusätzlichem CIS, ein multifokales T1N0M0G3-Karzinom oder ein Karzinomstadium \geq T2N0M0G3 vor, ist ohne TUR-Nachresektion eine Radikaloperation durch Zystoprostektomie und pelvine Lymphadenektomie indiziert. Von diesem Schema kann oder muss je nach Alter und Operabilität des Patienten abgewichen werden.

Stellenwert der pelvinen Lymphadenektomie

Die pelvine Lymphadenektomie erlaubt ein präziseres Staging. Abhängig von der Anzahl entfernter Lymphknoten liegt die Rate nodalpositiver Patienten im Zystektomiekollektiv zwischen 13 und 28% (7–10). Ob sie einen therapeutischen Nutzen aufweist, ist wissenschaftlich nicht bewiesen, allerdings gibt es Hinweise, die eher für deren Durchführung sprechen. Aktuelle Studien kamen zu folgenden Resultaten: Im Gesamtkollektiv liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei pN0-Karzinomen bei zirka 75% und bei pN+-Karzinomen (Mikrometastasen) nur noch bei 20 bis 30%. Somit ist die Prognose eines zystektomierten und lymphadenektomierten, nodalpositiven Patienten nicht infaust, nur wissen wir nicht, ob dafür die Lymphadenektomie allein verantwortlich ist. Zudem scheint die Anzahl entfernter Lymphknoten das Langzeitüberleben signifikant zu beeinflussen (7, 9). Eine pelvine Lymphadenektomie anlässlich der Zystektomie muss heute empfohlen werden. Der Eingriff dauert etwas länger, die zusätzliche Morbidität ist aber vertretbar.

Harnableitungen

Die möglichen Formen der Harnableitungen lassen sich in inkontinente Harnableitungen (Ileum- oder Colon-Conduit, Harnleiterhautfisteln), die mit Stomabeutel zu versorgen sind, und in kontinente Urinableitungen, wie den orthotopen Blasenersatz (bei Erhalt der Harnröhre), den katheterisierbaren Pouch oder die Harnleiterdarmimplantation einteilen (10).

Eine restriktive Patientenselektion ist eines der Hauptkriterien für gute Resultate der kontinenten Harnableitungen.

Nach 30 Jahren Erfahrung mit der Ersatzblasenchirurgie sind die Gefahren und Problembereiche bekannt (10, 11). Subjektiv zeigen Patienten mit Ileum conduit und solche mit orthotopem Blasenersatz vergleichbare Zufriedenheit. Hingegen zeigen sich Vorteile der orthotopen Ersatzblase und des kontinenten Reservoirs gegenüber dem Ileum conduit in Bezug auf Bakterienbesiedelung des oberen Harntraktes. Diese beträgt beim orthotopen Blasenersatz nach Studer etwa 5%, während das Ileum conduit obligat bakterienbesiedelt ist (10, 12). Infektiöse Komplikationen bei der Ersatzblase sind sehr selten. Der obere Harntrakt ist besser geschützt als beim Ileum conduit, die Langzeitresultate diesbezüglich sind sehr gut (13).

Bei ilealer Ersatzblase und katheterisierbarem Pouch kann eine metabolische, hyperchlorämische Azidose auftreten. Zur Vermeidung einer Azidose ist eine Flüssigkeitszufuhr von mindestens 2,5 Liter/24 Stunden zu empfehlen. Therapeutisch kann Natriumbicarbonat eingesetzt, bei akuter Entgleisung muss passager ein Dauerkatheter eingelegt werden. Im Langzeitverlauf ist die Azidose kaum je ein Problem.

Rezidivprophylaxe/Instillationsbehandlung

Seit Jahrzehnten werden Instillationstherapien zur Rezidivprophylaxe von oberflächlichen Blasen-tumoren verwendet.

Nach TUR von Low-Risk-Tumoren soll ein Chemotherapeutikum, beispielsweise Mitomycin C 40 mg, innerhalb von 6 Stunden nach TUR der Blase instilliert werden, da es die Rezidivrate signifikant, bei unifokalen Blasen-tumoren um zirka 12% und bei multifokalen Blasen-tumoren um zirka 20%, senkt (15). Instillationszyklen bringen im Vergleich mit der einmaligen Instillation postoperativ bei Low-Risk-Tumoren keinen Vorteil (16). Neueste Daten zeigen für die EMDA-gestützte Mitomycin-Instillation direkt präoperativ einen Vorteil im Rezidivverhalten (17).

Bei High-Risk-Tumoren (Ta, T1 High Grade oder CIS) wird die Instillation mit BCG 1 x pro Woche als sechswöchiger Instillationszyklus vom Urologen durchgeführt. Inwieweit eine Erhaltungstherapie tatsächlich signifikant bessere Resultate ergibt, kann heute nicht abschliessend beurteilt werden (16). Tritt nach BCG-Instillationstherapie ein Rezidiv auf, soll die Zystektomie durchgeführt werden (18).

Nachsorge

Das Intervall der Nachsorge richtet sich nach dem Grading des behandelten Tumors. Bei Low-Grade-Tumoren ist eine sechsmonatige Kontrolle mit Zystoskopie und Spülzytologie während 2 Jahren notwendig, anschliessend in jährlichen Abständen bis

5 Jahre nach der letzten Resektion. Eine radiologische Kontrolle des oberen Harntraktes ist nur bei der Erstbehandlung und beim Auftreten von Rezidiven sinnvoll.

High-Grade-Karzinome sollen im 1. Jahr mittels Zystoskopie und Zytologie dreimonatlich, im 2. Jahr halbjährlich und später einmal jährlich bis mindestens 5 Jahre nach der letzten Resektion nachkontrolliert werden.

Nach Zystektomie sind die Nachsorgeempfehlungen uneinheitlich. Kommt es zum Progress, tritt dieser mehrheitlich binnen 2 Jahren auf. Man befindet sich dann in einer palliativen Situation, und eine Therapie (Radio- oder Chemotherapie oder beides) sollte spätestens beim Auftreten von Symptomen erfolgen. Eine Nachkontrolle mit Thoraxröntgen und Abdomen/Becken-CT ist frühestens nach 6 Monaten sinnvoll oder aber bei klinischem Verdacht auf Progress. ▲

Dr. med. Niklas Pelzer
E-Mail: niklas.pelzer@luks.ch

und

Prof. Dr. med. Hansjörg Danuser
E-Mail: hansjoerg.danuser@luks.ch

Klinik für Urologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern

Merkpunkte

- ▲ **Das klinische Leitsymptom, die schmerzlose Makrohämaturie**, muss zwingend zystoskopisch/zytologisch und durch Bildgebung des oberen Harntraktes abgeklärt werden.
- ▲ **Der Nikotinabusus** ist bei Weitem der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Urothelkarzinoms.
- ▲ **Das Urothelkarzinom** muss in die genetisch stabilen, häufig rezidivierenden und selten progredienten Low-Grade-Tumore und in die aggressiveren und metastasierenden High-Grade-Karzinome eingeteilt werden. Plattenepithel- und Adenokarzinom der Harnblase sind selten.
- ▲ **Chirurgische Therapieansätze** verfolgen eine kurative Intention. Chemo- und Radiotherapie finden in der Palliation Einsatz.

Quellen:

1. Noon AP, Albertsen PC, Thomas F, et al.: Competing mortality in patients diagnosed with bladder cancer: evidence of undertreatment in the elderly and female patients. *Brit J Cancer* 2013; 108: 1534-40. doi:10.1038/bjc.2013.106.
2. Jocham D, Stepp H, Waidelich R.: Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur Urol* 2008; 53(6): 1138-48.
3. Stenzl A, Burger M, Fradet Y et al.: Hexaminolevulinat guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010; 184: 1907-13.
4. Totaro A, Pinto F, Brescia A, et al.: Imaging in bladder cancer: present role and future perspectives. *Urol Int* 2010; 85(4): 373-80.
5. Swinnen R et al.: FDG-PET/CT for the Preoperative Lymph Node Staging of Invasive Bladder Cancer. *Euro Urol* 2010; 57: 641-47.
6. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE.: Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *Journ Urol* 2008; 179(3): 873-78; discussion: 8.
7. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al.: Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *Journ Urol* 2004; 171(1): 139-44.
8. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000; 85(7): 817-23.
9. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al.: Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 690-96.
10. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, et al.: Urinary diversion. *Urology* 2007; 69(1 Suppl): 17-49.
11. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, et al.: Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute – lessons to be learned. *Journ Urol* 2006; 176(1): 161-66.
12. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al.: Long-term outcome of ileal conduit diversion. *Journ Urol* 2003; 169(3): 985-90.
13. Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S, Vock P, Studer UE: Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *Journ Urol* 2002; 168(5): 2030-4; discussion: 4.
14. Haber GP, Crouzet S, Gill IS: Laparoscopic and robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. *Eur Urol* 2008; 54(1): 54-62.
15. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, et al.: The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow-up. *The Journ Urol* 1996; 155(4): 1233-8.
16. 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(4): 709-19.
17. Di Stasi SM, Valenti M, et al.: Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(9): 871-9.
18. Witjes JA, Hendricksen K: Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur Urol* 2008; 53(1): 45-52.