

Diagnose und Therapie

Das oberflächliche (nicht muskel-invasive) Harnblasenkarzinom

Bei der Mehrheit der Patienten, bei welchen ein Harnblasenkarzinom diagnostiziert wird, handelt es sich initial um ein nicht muskel-invasives oder oberflächliches Harnblasenkarzinom (1). Geschätzte 40%–80% dieser Patienten entwickeln trotz vollständiger transurethraler Resektion und adjuvanter Therapie ein Rezidiv, und 10–25% erleben innerhalb der ersten 3 Jahre nach Diagnosestellung einen Progress in ein potentiell letales muskel-invasives Harnblasenkarzinom (2–4).

✚ La majorité des patients chez qui un cancer de la vessie est diagnostiqué, il s'agit d'abord d'un cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire ou superficielle (1). On estime qu'environ 40–80% de ces patients développent une rechute malgré une résection complète et un traitement adjuvant et environ 10–25% auront un progrès vers un cancer de la vessie sans envahissement musculaire potentiellement mortelle (2–4) au cours des 3 premières années suivant le diagnostic

Die internationalen Guidelines empfehlen wiederholte endoskopische Nachkontrollen sowie zusätzlich zytologische Kontrollen bei sogenannten 'high-risk' Tumoren (5–7). Allerdings werden die Empfehlungen in den Guidelines teilweise sehr unterschiedlich gehandhabt. Dies hat letztlich auch damit zu tun, dass randomisiert-kontrollierte Studien aufgrund der hohen Rezidiv- und Progressionsrate, der hohen Sensitivität von endoskopischen Nachkontrollen, sowie der nachgewiesenen Effizienz von adju-

vanten lokalen (intravesikalen) Instillationen aufgrund ethischer Überlegungen schwierig durchzuführen sind. Schliesslich trägt das oberflächliche Harnkarzinom aufgrund der hohen Rezidivrate, der Notwendigkeit von intensiven und invasiven Nachkontrollen, sowie der Behandlungskosten – sei es aufgrund wiederholter transurethraler Eingriffe, Fortschreiten des Tumors mit konsekutivem operativem Management oder ‚End-of-Life care‘ bei metastasiertem Leiden – zu einem bedeutenden Anteil der Gesundheitskosten bei (8).

Aetiologie

Rauchen ist der bestetablierte Risikofaktor für die Entstehung von Harnblasenkarzinom; so haben Raucher ein etwa 4-fach erhöhtes Blasenkrebsrisiko (9). Das Risiko steigt je mehr und je länger Zigaretten geraucht wurden, und zwar geschlechterunabhängig (10). Persistierender Nikotinkonsum hat auch einen negativen Einfluss auf den Gesamtverlauf der Erkrankung, v.a. durch das erhöhte Rezidivrisiko nach transurethraler Resektion (TUR-B) und mög-



Dr. med. Beat Roth
Bern



Abb. 1a: Solitäres, gestielt-papilläres Ta lowgrade Harnblasenkarzinom

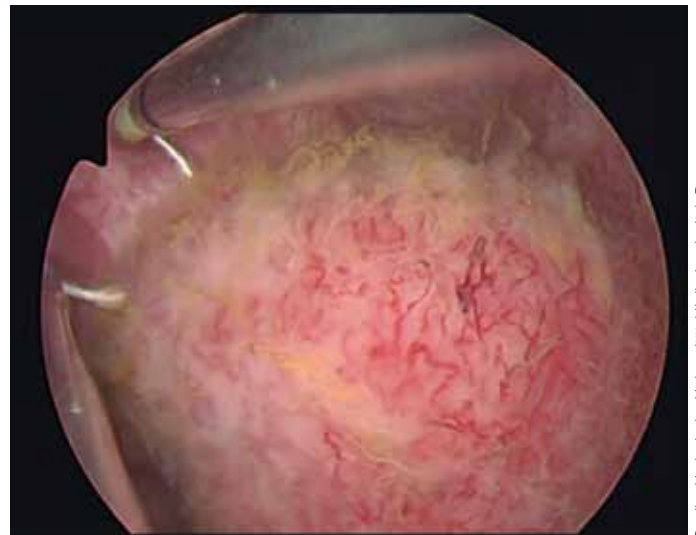


Abb. 1b: Breitbasiges T1 high-grade Harnblasenkarzinom

Quelle: Urologische Universitätsklinik, Inselspital, Bern



Abb. 2: CT-Urogramm mit Kontrastmittelaussparung in einem Oberkelch der rechten Niere

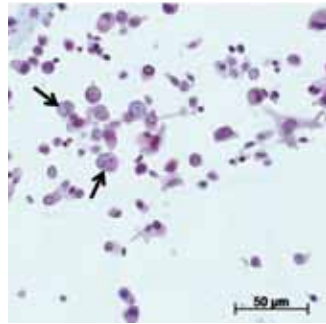


Abb. 3: Blasenspülzytologie – Solitäre urotheliale Karzinomzellen (Pfeil) nebst normalen urothelialen Zellen

licherweise durch ein erhöhtes Progressionsrisiko (11). Allerdings beruhen all diese Daten auf retrospektiven Studien oder Meta-Analysen von retrospektiven Studien. Prospektive Daten fehlen, welche zeigen konnten, dass der Rauchstopp die Prognose beim Harnblasenkarzinom verbessert.

Diagnose

Die Hämaturie ist das Kardinalsymptom, wobei sich bei mind. 20% aller Patienten mit schmerzloser Makrohämaturie sowie ca. 5% der Patienten mit Mikrohämaturie ein Blasenkarzinom findet (12,13). Ein Screeningprogramm besteht nicht. Die endoskopische Abklärung mittels Zystoskopie ist der Eckpfeiler der Diagnostik (Abb. 1a und b). Daneben ist auch die Bildgebung mittels CT-Urographie (Sensitivität von 96% und Spezifität von 99%) (14) wichtig, da die Inzidenz eines Tumors des oberen Harntraktes bei bestehender Hämaturie 0.2–0.7% beträgt (15) (Abb. 2). Zusätzlich gibt die Urinzytologie wichtige Hinweise auf das Vorliegen eines Harnblasentumors; dies gilt insbesondere für sogenannte ‚high grade‘ Tumoren (ehemals G3 Tumore) sowie das Carcinoma in situ (Cis; Abb. 3). Dabei zeigt die Blasenspülzytologie, entnommen mittels Einmal-katheter, bessere diagnostische Resultate als die gewöhnliche Urinzytologie (6). Blasentumor-spezifische Marker im Urin zeigten bisher eine zu geringe Spezifität, als dass sie in der Diagnostik zur Anwendung kommen würden (6).

Therapie

TUR-B: Der Gold-Standard der Therapie beim nicht muskel-invasiven Harnblasenkarzinom ist TUR-B (Abb. 4). Dabei wird die konventionelle endoskopische Resektion mittels monopolarer Schlinge mehr und mehr durch die bipolare TUR-B abgelöst. Der Vorteil der bipolaren Resektion ist das bessere Schneideverhalten, der Gebrauch von physiologischer Kochsalzlösung als Spüllösung (im Gegensatz zu Mannitollösung bei der monopolarer Resektion mit dementsprechend erhöhtem Risiko für ein TUR-Syndrom), sowie dem unterschiedlichen Stromfluss (der Strom fließt bei der monopolarer Resektion von der TUR-Schlinge durch den Körper und wird über eine externe Klebelektrode abgeleitet), was insgesamt in weniger intra- und postoperativen Komplikationen und dementsprechend einer höheren Patientensicherheit resultiert (16,17). Die Resektion sollte muskeltief erfolgen, um das T-Stadium genau definieren zu können. Eine Nachresektion nach 2–6 Wochen wird bei ‚high grade‘ / G3 Tumoren, bei T1

Tumoren mit subepithelialer Infiltration, sowie bei inkompletter Resektion empfohlen (6).

Adjuvante Therapien

Eine frühpostoperative (innerhalb 24h) Chemotherapeutikum-Instillation in die Blase (Mitomycin C, Epirubicin, oder Doxorubicin) reduziert die Rezidiv-Rate um 11.7% (18), hauptsächlich indem die Tumorimplantation durch zirkulierende intravesikale Tumorzellen und residuelle Tumorzellen an der Resektionsstelle vermindert wird. Die Subgruppenanalyse einer Metaanalyse (18) zeigt, dass der Effekt v.a. bei Tumoren mit kleinem (bis mittlerem) Rezidivrisiko (singuläre Tumoren < 3cm, kein Cis, kein T1, kein G3/high grade) am höchsten ist. Dies wurde durch zwei weitere Studien bestätigt (19,20). Patienten mit hohem Rezidiv- und Progressionsrisiko (T1, Cis, G3/high grade, multiple Rezidive > 3cm) sollten adjuvant intravesikale BCG Instillationen erhalten. Erste präliminäre Daten über eine mögliche Wirksamkeit von BCG beim oberflächlichen Blasenkarzinom wurden bereits 1976 publiziert (21), wobei sich in den späten 1980er Jahren mehr und mehr zeigte, dass eine Verabreichung von BCG in die Harnblase eine effektive Form der Krebsimmuntherapie darstellt (22). Allerdings besteht bis heute kein Konsensus über die optimale Anzahl der Induktionstherapien sowie die optimale Frequenz und Dauer der Erhaltungstherapien (23,24). Da das Cis typischerweise multifokal und deshalb durch eine transurethrale Resektion nicht geheilt werden kann, ist die BCG Therapie hier die Therapie der Wahl (6).

Zystektomie

Eine frühe Zystektomie beim nicht muskel-invasiven Harnblasenkarzinom, welches die lamina propria noch nicht durchbrochen hat (Ta, Cis) wird kontrovers diskutiert, insbesondere aufgrund des guten Ansprechens von high grade Tumoren (G3/high grade, Cis) auf BCG und der dementsprechend grossen Gefahr der Überbehandlung (25). Die Option einer frühen Zystektomie sollte jedoch bei Vorliegen eines T1 Tumors als Alternative zur BCG Therapie besprochen werden, da eine Subgruppe dieser Tumore sehr aggressiv ist und ein hohes Progressions- und mögliches Metastasierungsverhalten aufweist. Allerdings gilt auch hier, dass bei gut 30% eine Überbehandlung besteht (26). Bisher finden sich leider keine sicheren klinischen oder pathologischen Marker, welche diese potentiell letale Subgruppe der oberflächlichen Harnblasenkarzinome identifiziert. Aktuelle Bemühungen zielen auf molekulargenetischer Ebene darauf ab, mittels Genprofil Subgruppen mit verschiedenen Risikoprofilen zu identifizieren.

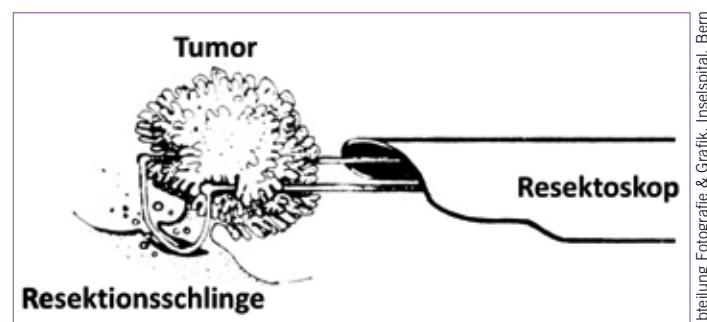


Abb. 4: Transurethrale Resektion der Harnblase (Tur-B)

Der Schritt in die Klinik mit dieser individualisierten Krebstherapie beim Blasenkarzinom wird aber noch einige Zeit und Forschungsarbeit benötigen.

Nachsorgeuntersuchung

Aufgrund des hohen Rezidiv- sowie des Progressionsrisikos v.a. bei high grade Tumoren, ist eine engmaschige Nachkontrolle unumgänglich. Nach high-grade Harnblasentumoren wird eine initial 3-monatliche Nachkontrolle mittels Zystoskopie und Zytologie empfohlen, während bei low-risk Tumoren 6-monatliche Zystoskopien als ausreichend angesehen werden. Zudem sollte bei high-risk Tumoren in regelmässigen Intervallen eine Kontrolle des oberen Harntraktes mittels CT-Urografie (oder IVU) durchgeführt werden. Während bei low-risk Tumoren eine tumorfreie Nachkontrolle von 5 Jahren als ausreichend angesehen wird, empfehlen die Europäischen Guidelines eine lebenslange Kontrolle bei high-risk Tumoren (6). Bisher existieren keine verlässlichen Urin-Marker, welche die regelmässige zystoskopische Nachkontrolle ersetzen oder zumindest die Frequenz dieser Untersuchung vermindern würden (27).

Schlussfolgerung

Das nicht muskel-invasive Harnblasenkarzinom bleibt eine komplexe und heterogene Tumorentität. Die initiale transurethrale Resektion bleibt die Therapie der Wahl. Die Risiko-Stratifizierung

sowie regelmässige Nachkontrollen helfen zwar bei der Entschluffassung, ob und welche adjuvante Therapie indiziert ist; allerdings wird eine nicht zu unterschätzende Anzahl der nicht muskel-invasiven Tumoren mit aggressiven, potentiell letalen Eigenschaften zu spät erkannt. Ob eine verbesserte Diagnostik z.B. mittels Narrow Band Imaging oder Fluoreszenzzystoskopie die Rezidivrate verringert, ist aufgrund fehlender Langzeitdaten noch offen. Die Zukunft dürfte wohl dem tumorspezifischen genetischen Fingerprint gehören, welcher eine individualisierte Therapie beim nicht muskel-invasiven Harnblasenkarzinom ermöglichen könnte (28)

Dr. med. Beat Roth, Oberarzt
Urologische Universitätsklinik
Inselspital, 3010 Bern
beat.roth@insel.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Abkürzungen:

TUR-B	Transurethrale Resektion der Blase
IVU	Intravenöse Urografie
CT	Computertomografie
Cis	Carcinoma in situ

Take-Home Message

- ◆ Die schmerzlose Makrohämaturie ist das Kardinalsymptom des (nicht muskel-invasiven) Harnblasenkarzinoms
- ◆ Die Zystoskopie ist der Eckpfeiler der Diagnostik, die transurethrale Resektion der Eckpfeiler der Therapie
- ◆ Das adjuvante Therapiekonzept beim Harnblasenkarzinom ist vielseitig und abhängig von der Risikostratifizierung bezüglich Rezidiv- und Progressionsrate
- ◆ Die regelmässige Nachkontrolle mittels Zystoskopie (und Zytologie bei high risk Tumoren) ist unabdingbar
- ◆ Aufgrund des positiven Einflusses auf den Krankheitsverlauf sollten die Patienten unbedingt zum Rauchstopp motiviert werden
- ◆ Möglicherweise wird ein profundes Verständnis der molekularen Mechanismen helfen, eine individualisierte Therapie anzubieten und somit die potentiell letalen Tumoren frühzeitig zu erkennen und einer aggressiven Therapie zuzuführen

Message à retenir

- ◆ L'hématurie macroscopique indolore est le symptôme cardinal du cancer de la vessie (non-invasif du muscle)
- ◆ La cystoscopie est la pierre angulaire du diagnostic, la résection transurétrale la pierre angulaire de la thérapie
- ◆ Le concept de la thérapie adjuvante dans le cancer de la vessie est polyvalent et dépend de la stratification du risque d'une récurrence et du taux de progression
- ◆ Le suivi régulier par cystoscopie (et par cytologie dans les tumeurs à haut risque) est essentiel
- ◆ En raison de l'influence positive sur l'évolution de la maladie, les patients doivent toujours être motivés pour arrêter de fumer
- ◆ Peut-être une compréhension profonde des mécanismes moléculaires permettra de fournir un traitement individualisé et donc de reconnaître les tumeurs potentiellement mortelles à un stade précoce et de fournir un traitement agressif

Literatur:

1. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997;158:62-67.
2. Herr HW. The natural history of a T1 bladder cancer: life-long tumour diathesis. *BJU Int* 1999;84:1102-1103.
3. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995;153:1823-1826. discussion 1826-1827.
4. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164:680-684.
5. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007;178:2314-2330.
6. Marko Babjuk, Maximilian Burger, Richard Zigeuner, Shahrokh F. Shariat, Bas W.G. van Rhijn, Eva Compérat, Richard J. Sylvester, Eero Kaasinen, Andreas Böhle, Joan Palou Redorta, Morgan Roupřët. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013. *Eur Urol* 2013; 64: 639-53.
7. Maurizio Brausi, J. Alfred Witjes, Donald Lamm, Raj Persad, Joan Palou, Marc Colombel, Roger Buckley, Mark Soloway, Hideyuki Akazai, Andreas Böhle. A Review of Current Guidelines and Best Practice Recommendations for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011; 186: 2158-67.
8. Robert S. Svatek, Brent K. Hollenbeck, Sten Holmäng, Richard Lee, Simon P. Kim, Arnulf Stenzl, Yair Lotan. The Economics of Bladder Cancer: Costs and Considerations of Caring for This Disease. *Eur Urol*, in press.
9. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737-45.
10. Zeegers M, Tan FE, Dorant E, van den Brandt TA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk. *Cancer* 200;89:630-9.
11. Crivelli JJ, Evangelos X, Kluth LA, et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systemic review of the literature. *Eur Urol* 2014, 65:742-454.
12. Chou R, Dana T. Screening adults for bladder cancer: update of the 2004 evidence review for the US Preventive Services Task Force. Rockville, MD: US Preventive Services Task Force; 2010.
13. Mishriki SF, Nabi G, Cohen NP. Diagnosis of urologic malignancies in patients with asymptomatic dipstick hematuria: prospective study with 13 years' follow-up. *Urology* 2008;71:13-6.
14. Chlapoutakis K, Theocharopoulos N, Yarmenitis S, Damlakis J. Performance of computed tomographic urography in diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma, in patients presenting with hematuria: systematic review and meta-Analysis. *Eur J Radiol* 2010;73:334-8.
15. Rodgers MA, Hempel S, Aho T, Kelly JD, Kleijnen J, Westwood M. Diagnostic tests used in the investigation of adult haematuria: a systematic review. *BJU Int* 2006;98:1154-60.
16. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Jecu M, Dragutescu M, Geavlete P. Innovative technique in nonmuscle invasive bladder cancer-bipolar plasma vaporization. *Urology* 2011; 77: 849-54.
17. Alessandro Del Rosso, Gianna Pace, Stefano Masciovecchio, Pietro Saldutto, Giuseppe Paradiso Galatioto, Carlo Vicentini. Plasmakinetic bipolar versus monopolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer: A single center randomized controlled trial. *Int J Urol* 2013; 20:399-403.
18. R.J. Sylvester, W. Oosterlinck, A.P. van der Meijden. 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: 2186-2190.
19. I. Berrum-Svennung, T. Granfors, S. Jahnson et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179:101-105.
20. S. Gudjonsson, L. Adell, F. Merdasa et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009; 55: 773-780.
21. Morales A., Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180-183.
22. De Jager R, Guinan P, Lamm D, et al. Long-term complete remission in bladder carcinoma in situ with intravesical TICE bacillus Calmette-Guerin. Overview analysis of six phase II clinical trials. *Urology*. 1991; 38: 507-513.
23. J. Oddens, M. Brausi, R. Sylvester 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: 462-472.
24. R.J. Sylvester, A.P. van der Meijden, D.L. Lamm. 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: 1964-1970.
22. R. Sylvester, A. van der Meijden, J.A. Witjes et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005; 66: 90-107.
23. O. Shahin, G.N. Thalmann, C. Rentsch, L. Mazzucchelli, U.E. Studer. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol* 2003; 169: 96-100.
24. M.N. van der Aa, E.W. Steyerberg, C. Bangma et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010; 183, 76-80.
25. Woonyoung Choi, Sima Porten, Seungchan Kim, Daniel Willis, Elizabeth R. Pli-mack, Jean Hoffman-Censits, Beat Roth, et al. Identification of Distinct Basal and Luminal Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Different Sensitivities to Frontline Chemotherapy. *Cancer Cell* 2014; 25; 152-165.