

Das Blasenkarzinom

Risikofaktoren, klinische Symptomatik, Abklärung und Therapie

Das Blasenkarzinom gehört in der Schweiz v.a. bei Männern zu den häufigsten Karzinomen. Der Erkrankungsgipfel liegt bei ca. 70 Jahren. Der wichtigste Risikofaktor für dessen Entstehung ist der Nikotinabusus, das Leitsymptom die schmerzlose Makrohämaturie. Mehr als 90% der Blasentumore sind Urothelkarzinome. Bei der Abklärung stehen die Zystoskopie und die Harnblasenspülzytologie im Vordergrund. Die Therapie steht in Abhängigkeit vom Risikotyp des Tumors, bei Muskelinvasion ist die radikale Zystektomie mit zunehmendem Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie therapeutischer Standard.

Das Blasenkarzinom gehört in der Schweiz v.a. bei Männern zu den häufigsten Karzinomen und umfasst im Wesentlichen drei Entitäten:

- in 75–85% der Fälle liegen wenig aggressive, aber lokal häufig rezidivierende, nicht-muskelinvasive Blasenkarzinome vor (NMIBC: Ta, T1, CIS)
- aggressive und potentiell metastasierende muskelinvasive Tumore (MIBC: T2 bis T4) finden sich in 10–15% der Fälle
- eher selten (5%) zeigen sich primär metastasierte Tumore (N+, M+)

Epidemiologie und Pathologie

In der Schweiz beträgt die Anzahl an Blasenkarzinom-Neuerkrankungen pro Jahr etwa 1150 (2,9% aller neu diagnostizierten Karzinome). Das Blasenkarzinom steht mit einer Inzidenz von 23/100 000 Männer pro Jahr an 5. Stelle aller Karzinomerkrankungen (nach Prostata-, Lungen- und Dickdarmkrebs sowie Hautmelanom). Bei Frauen liegt die Inzidenz des Blasenkarzinoms erst an 13. Stelle aller Karzinome. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Der Anteil des Blasenkarzinoms an den Krebs-Todesfällen pro Jahr erscheint mit 3,2% (Männer 4,1%, Frauen 2,0%) relativ gering. Das Auftreten von Blasenkarzinomen vor dem 40. Lebensjahr ist äusserst selten. Der Erkrankungsgipfel liegt bei ca. 70 Jahren.

Risikofaktoren, welche die Entstehung eines Blasenkarzinoms begünstigen sind:

- Nikotinabusus (4-fach erhöhtes Risiko)
- Aromatische Amine (in synthetischen Azofarbstoffen; Lösungsmittel und Farben im Industriegebrauch)
- Chronische Zystitis
- St.n. Radiotherapie im kleinen Becken
- St.n. Chemotherapie mit Cyclophosphamid
- Bilharziose

Histologisch gesehen sind mehr als 90% der Blasentumore Urothelkarzinome und weniger als 10% Plattenepithelkarzinome (v.a. bei Bilharziose) oder Adenokarzinome (z.B. Urachuskarzinom).



dipl. Ärztin
Isabelle Antwerpen
Zürich

Dr. med.
Silvia Schneider
Zürich

Prof. Dr. med.
Tullio Sulser
Zürich

Gemäss TNM-Klassifikation wird lokal zwischen oberflächlichen Ta, T1 und CIS Tumoren sowie invasiven T2–4 Tumoren eingeteilt. Zusätzlich werden Urothelkarzinome im Grading (Differenzierungsgrad) unterschieden. Bei ca. 55% handelt es sich um low-grade und bei ca. 45% um high-grade Tumoren. Therapeutisch und prognostisch unterscheiden sich low- und high-grade Tumoren wesentlich: etwa die Hälfte der high-grade Tumoren ist bei Diagnosestellung muskelinvasiv (\geq T2).

Klinische Präsentation und Diagnostik

Das Leitsymptom der malignen Blasentumore ist die schmerzlose Makrohämaturie. Diese kann intermittierend auftreten und muss zwingend abgeklärt werden. Auch eine persistierende Mikrohämaturie gehört nach Ausschluss benignen Ursachen (z.B. Harnwegsinfekt, Nephropathie) abgeklärt.

Irritative Beschwerden wie Pollakisurie, Dysurie und suprapubische Schmerzen können als chronische Zystitis fehlinterpretiert werden, was zu einer Verzögerung der Karzinomdiagnose führen kann. Flankenschmerzen oder Harnstauungsniere bei Obstruktion des oberen Harntraktes z.B. bei Infiltration des Ureterostiums können Symptome eines Blasenkarzinoms sein. Palpable Unterbauchtumoren oder Beinödeme können im fortgeschrittenem Stadium auftreten. Auch sind Zufallsbefunde im Rahmen von z.B. CT- oder MRI-Untersuchungen möglich.

Die mikroskopische Urinsedimentuntersuchung ist essentiell, um eine «Streifenfest-Pseudomikrohämaturie» auszuschliessen. Nach stattgehabter Makrohämaturie-Episode bzw. bei persistierender Mikrohämaturie soll der untere Harntrakt durch eine Zystoskopie mit Abnahme einer Harnblasenspülzytologie abgeklärt werden (Abb. 1). Nach zystoskopischer Diagnosesicherung eines Blasentumors bzw. nach unauffälliger Abklärung des unteren Harntraktes soll die Abklärung des oberen Harntraktes mittels Bildgebung (CT mit KM und

Abflussbildern) erfolgen zum Ausschluss eines Zweittumors (Wahrscheinlichkeit 2-4%) bzw. eines Primärtumors im oberen Harntrakt.

Therapie

Bei jedem zystoskopisch unklarem Befund, ist eine transurethrale Resektion desselben indiziert (TUR-Blase).

Abhängig von Histologie, T-Stadium, Grading und Manifestationsart (Anzahl, Grösse, Lokalisation der Tumore) wird das Rezidiv- und Progressionsrisiko bestimmt. Die Therapieempfehlung für NMIBC richtet sich nach der Einteilung in low-, intermediate und high-risk Tumoren (Tab.1) und erstreckt sich von einer Einzelgabe intravesikaler Chemotherapie während TUR-B über die postoperative Blasen-Instillationstherapie bis hin zur radikalen Zystektomie. Hierbei ist es besonders wichtig, frühzeitig sog. highest-risk NMIBC zu identifizieren und diese wie auch die MIBC (T2-4) rasch einer radikalen Zystektomie zuzuführen. Bei T2-4 und/oder N+ Tumoren soll ebenfalls eine neoadjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie empfohlen werden bei nachweislicher Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate um ca. 5%.

Für Patienten, welche nicht zur radikalen Zystektomie qualifizieren, z.B. bei nicht vertretbarem Narkose- und Operationsrisiko, besteht die alternative Option einer sog. trimodalen Therapie mittels TUR-Blase, Chemo- und Radiotherapie.

Sowohl die neoadjuvante Chemotherapie als auch die radikale Zystektomie inkl. der anschliessenden Harnableitung müssen sehr sorgfältig evaluiert und mit dem Patienten diskutiert werden. Eine optimale Patientenselektion sowie Aufklärung hinsichtlich des zu erwartenden postoperativen Verlaufes inklusive möglicher Risiken und Komplikationen ist enorm wichtig. Als postoperative Folgen haben die erektile Dysfunktion als auch die Inkontinenz (bei orthotoper Blase) einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten nach radikaler Zystektomie. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied in der subjektiven gesundheitsbezogenen Quality of Life zwischen kontinentem Stoma bei orthotoper Ersatzblase versus inkontinentem Stoma bei Ileum conduit.

In der metastasierten Situation ist eine palliative Chemotherapie indiziert. Schmerz- oder hämostyptische Bestrahlungen sind therapeutische Optionen der lokalen Palliation.

ABB. 1 Zystoskopische und bildgebende Befunde des Blasenkarzinoms

Zystoskopie: papillärer Harnblasentumor periostial rechts

Zystoskopie: papillärer Harnblasentumor mit Kontaktblutung

Sonographie: hochgradiger Verdacht auf multilokulären, exophytischen Harnblasentumor

CT-Abdomen: Harnblasentumor linke Seitenwand mit verkalkten Anteilen

TAB. 1 Behandlungsempfehlung von Ta-, T1- und CIS-Tumoren (NMIBC) in Abhängigkeit der Risikoeinteilung analog EAU-Guidelines

Risiko	Definition	Therapieempfehlung
Low-risk NMIBC	Solitär TaG1 <3cm Solitär TaG2/LG <3cm PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential) Kein CIS	Einzelgabe intravesikaler Chemotherapie bei TUR-B
Intermediate-risk NMIBC	alle Tumoren, welche nicht den low- oder high-risk Risikoklassen zugeordnet werden können	Patienten mit niedriger Rezidivrate (<1 Rezidiv/Jahr) und EORTC Rezidiv Score <5: Einzelgabe intravesikaler Chemotherapie nach TUR-B Alle Patienten: BCG-Instillationstherapie für 1 Jahr oder Chemo-Instillationstherapie für max. 1 Jahr
High-risk NMIBC	mind. 1 Kriterium: T1 G3 CIS multilokulärer, rezidivierender, grosser (>3 cm) TaG1G2/low-grade Tumor Subgruppe highest-risk: T1G3 mit CIS T1G3 mit CIS in prostaticher Urethra Multiple und/oder >3 cm T1G3 Tumoren und/oder Rezidiv-T1G3 BCG-Versager	BCG-Instillationstherapie für 1 bis 3 Jahre oder radikale Zystektomie Radikale Zystektomie evaluieren Radikale Zystektomie indiziert

G1: low-grade (LG), G2: high- oder low-grade, G3: high-grade (HG)

Nachsorge

Zur Nachsorge beim Blasenkarzinom stehen CT Thorax/Abdomen-Untersuchung mit KM und urographischer Phase, Pouchoskopie sowie Abnahme von Urinzytologie zur Verfügung. Die Nachsorgeintervalle richten sich nach dem Tumorstadium und der Risikoeinteilung.

Mittels EORTC Rezidiv Score der European Organisation for Research and Treatment of Cancer kann eine gute Einschätzung des Rezidiv- und Progressionsrisikos für NMIBC erfolgen. Hierbei werden 6 klinische und pathologische Faktoren berücksichtigt:

Take-Home Message

- ◆ Das Blasenkarzinom ist häufig. Die schmerzlose Makrohämaturie ist das Leitsymptom. Nikotinabusus ist der wichtigste Risikofaktor
- ◆ Alle Patienten mit suggestiven Symptomen eines Blasenmalignoms sollen mittels Zystoskopie und Harnblasenspülzytologie abgeklärt werden. Die Hämaturie-Abklärung umfasst neben Zystoskopie/Harnblasenspülzytologie auch eine Bildgebung des oberen Harntraktes
- ◆ Nicht-invasive diagnostische Alternativen sind weiterhin experimenteller Natur
- ◆ In 75–85% der Fälle liegen wenig aggressive, aber lokal häufig rezidivierende, nicht-muskelinvasive Blasenkarzinome vor, welche durch TUR-B und Blasen-Instillationstherapie gut behandelt werden können
- ◆ Bei den MIBC ist therapeutischer Standard weiterhin die radikale Zystektomie mit zunehmendem Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie
- ◆ Eine multidisziplinäre Abklärung und Therapie an Zentren führt zu besseren funktionellen und onkologischen Resultaten.

Literatur:

1. Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -Registrierung NICER: www.nicer.org
2. eau-Guidelines: www.uroweb.org/guidelines
3. EORTC Rezidiv Score der European Organisation for Research and Treatment of Cancer: www.eortc.org
4. Osterlinck W et al. Guidelines on Bladder Cancer. Eur Urol 2002, 41:105-112.
5. Pelzer N, Danuser H. Das Harnblasenkarzinom aus Sicht des Urologen – Heutige Optionen in Diagnostik und Therapie. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2013; 3:15-18.
6. Kausch I et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. Eur Urol, 2010; 57: 595.
7. Neuzillet Y et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. Urol Oncol, 2014. 32: 1135.
8. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta analysis collaboration. Eur Urol. 2005 Aug;48(2):202-5.
9. Smith ZL, Christodouleas JP, Keefe SM, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and practical approach to therapy. BJU Int. 2013 Jul; 112(1):13-25.

Anzahl der Tumore, Tumorgrosse, Rezidivrate, T-Stadium, Vorhandensein von CIS und Grading.

Bei hoher Rezidivneigung (50–70%) und geringem Progressionsrisiko der NMIBC erfolgen regelmässige Kontroll-Zystoskopien mit Abnahme von Urinspülzytologien durch den Urologen. BCG-Instillationstherapie dient der Rezidiv-Prophylaxe. Die Nachsorge des MIBC nach radikaler Zystektomie erfolgt zur Rezidivkontrolle sowie zur Detektion von behandlungsrelevanten funktionellen Störungen.

Ausblick

Die Zystoskopie ist mit einer gewissen Morbidität und v.a. für die männlichen Patienten mit Dyskomfort verbunden und die Urinspülzytologie zeigt v.a. bei gut differenzierten Tumoren eine ungenügende Sensitivität (bei allerdings hoher Spezifität), weshalb an weiteren diagnostischen Optionen geforscht wird.

Ob mittels Fluoreszenz-Zystoskopie im Vergleich zur konventionellen Weisslicht-Zystoskopie eine Verbesserung der zystoskopischen Aussagekraft gelingt, wird kontrovers diskutiert. In den EAU-Guidelines ist die Weisslichtzystoskopie Goldstandard. Für den Harntrakt gibt es keine etablierten Tumormarker im Blut oder in der Urinprobe.

dipl. Ärztin Isabelle Antwerpen, Assistenzärztin

Dr. med. Silvia Schneider, Oberärztin

Prof. Dr. med. Tullio Sulser, Chefarzt

Klinik für Urologie, UniversitätsSpital Zürich

Rämistr. 100, 8091 Zürich

isabelle.antwerpen@usz.ch

☒ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.