

Das Harnblasenkarzinom (I)

Ätiologie, Epidemiologie und Diagnostik

Das Harnblasenkarzinom ist der sechsthäufigste maligne Tumor, welcher je nach vorliegender Histologie einen sehr unterschiedlichen Verlauf nehmen kann. Wegen steigender Inzidenz in den westlichen Ländern und mehreren bekannten ätiologischen Faktoren sind Prävention (Elimination von Karzinogenen) und Früherkennung wesentlich voranzutreiben.

DANIEL ENGELER, STEPHEN WYLER, HANS-PETER SCHMID

In diesem ersten Teil wird hierzu ein wissenschaftlich gesicherter Überblick mit Relevanz für die Praxis gegeben, im zweiten Teil (Seiten 16ff.) eine Übersicht zur aktuellen Therapie und Nachsorge.

Ätiologie

Im Gegensatz zu manchen anderen Malignomen sind beim Blasenkarzinom mehrere ätiologische Faktoren bekannt (1). Schon 1895 wurde bei Anilinfarbenarbeitern ein erhöhtes Risiko von Blasen-tumoren vermutet. Verschiedene aromatische Amine wurden in der Folge als Karzinogene bestätigt. Risikopopulationen sind vor allem Arbeiter in der Textil- und Druckindustrie sowie in der Aluminium- und Reifenherstellung. Die Latenzzeit beträgt ungefähr 20 Jahre.

Ein wesentlicher ätiologischer Faktor ist zudem das Rauchen; dabei entsteht eine Exposition mit Tryptophan-Metaboliten und eine dosisabhängige Vervielfachung des relativen Risikos für ein Blasenkarzinom. Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren sind signifikant gehäuft starke Raucher (2).

Als weitere Risikosubstanzen wurden aufgrund von Tierversuchen auch künstliche Süßstoffe (z.B. Cyclamat) vermutet, welche sich jedoch beim Menschen als schwache Karzinogene herausstellten (3).

Epidemiologie

Die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms steigt in westlichen Ländern. Es ist beim Mann die fünfthäufigste, bei der Frau die siebthäufigste Krebsart. Männer erkranken ungefähr dreimal häufiger als Frauen. In den USA liegt die jährliche Inzidenz bei 18 Fällen pro 100 000 Einwohner. Geschätzte 57 400 Neuerkrankungen stehen 12 500 Todesfällen im Jahre 2003 gegenüber (4). 80 Prozent der Patienten sind in der Altersgruppe der 50- bis 79-Jährigen zu finden, mit

einer Häufigkeitsspitze in der siebten Dekade. Ungefähr 75 bis 85 Prozent der Patienten präsentieren sich mit einem oberflächlichen Blasenkarzinom, welches auf die Mukosa begrenzt ist. Die anderen 15 bis 25 Prozent haben ein muskelinvasives oder metastasiertes Leiden bei Erstdiagnose.

Diagnostik

Früherkennung und Klinik

Die Früherkennung ist ein wichtiger Faktor für eine bessere Prognose. Das häufigste Symptom (in 85% der Fälle) ist eine *schmerzlose Hämaturie*. In der Untersuchung mehrerer Urinproben ist mindestens einmal eine Mikrohämaturie bei fast allen Patienten mit Blasentumor feststellbar (5). Der Grad der Hämaturie korreliert nicht mit der Ausdehnung der Erkrankung. Daneben können sich Symptome einer Harnspeicherstörung mit Pollakisurie, Drangbeschwerden und Dysurie präsentieren. Bei diesen Symptomen muss immer auch an einen Blasentumor und insbesondere an ein diffuses Carcinoma in situ (CIS) gedacht werden. Nur selten zeigt der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose Zeichen der fortgeschrittenen Erkrankung: Das sind Flankenschmerzen bei Ureterobstruktion, Ödeme der unteren Extremität oder Tumorschmerzen aufgrund lokaler Progredienz.

Patienten mit einer Hämaturie, insbesondere wenn sie schmerzlos auftritt, sollten weiter urologisch mittels intravenöser Urografie sowie Zystoskopie nebst Spülzytologie abgeklärt werden. Ausnahmen stellen vor allem junge Frauen mit einem unkomplizierten Harnwegsinfekt oder junge Männer und Frauen mit symptomatischem Steinleiden dar. Eine differenzierte Betrachtung der Hämaturieabklärung würde den Umfang dieses Artikels sprengen und sollte im Zweifelsfall einem Urologen überlassen werden.

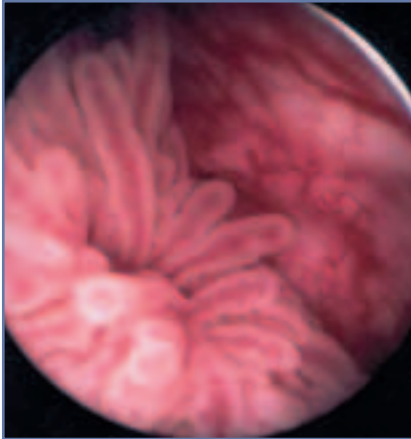


Abbildung 1:
Kleiner oberflächlicher Blasentumor, wie er durch das Zystoskop gesehen wird

Zystoskopie und Zytologie

Die Zystoskopie mit Harnblasenspülzytologie ist und bleibt der «Goldstandard» in der Abklärung des Blasentumors. Auch kleine oberflächliche exophytische Tumoren können zystoskopisch erkannt werden (Abbildung 1). Ergänzend zur konventionellen zytologischen Diagnostik der Harnblasenspülung werden neuerdings Veränderungen auf chromosomalem Niveau mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen, welche bei der Unterscheidung von benignen und malignen urothelialen Zellveränderungen helfen können. Die alleinige Untersuchung einer Urinzytologie ist wegen zu geringer Sensitivität ungenügend. Sie kann im Zusammenhang mit G3-Tumoren oder CIS nützlich sein, schliesst jedoch das Vorliegen einer gut differenzierten Neoplasie nicht aus (6, 7). Neuere Urinmarker zur Diagnose eines Malignoms, beispielsweise NMP-22 (= Nuclear Matrix Protein), konnten bisher ihre Überlegenheit über die klassische Zytologie nicht unter Beweis stellen.

Transurethrale Resektion

Die transurethrale Resektion liefert das histologische Material zur Bestimmung der Invasionstiefe sowie des histologischen Gradings. Bei der Resektion ist darauf zu achten, dass möglichst viel Information von der Architektur des Gewebes sowie der Beziehung zu den Schichten der Blasenwand erhalten wird. Die oberflächlichen Tumorschichten sollten möglichst separat von den tiefer liegenden

1 Urothel
2 Subepitheliales Bindegewebe
3 Muskulatur
4 Perivesikales Fettgewebe

TNM – Klinische Klassifikation

Primärtumor

Ta	Nichtinvasiv papillär
Tis	Carcinoma in situ («flat tumour»)
T1	Subepitheliales Bindegewebe
T2	Muskulatur
T2a	Innere Hälfte
T2b	Äussere Hälfte
T3	Perivesikales Fettgewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikaler Tumor)
T4	Prostata, Uterus, Vagina, Beckenwand oder Bauchdecke
T4a	Prostata, Uterus, Vagina
T4b	Beckenwand, Bauchdecke

Lymphknoten

N1	Solitär bis 2 cm
N2	Solitär > 2–5 cm, multipel bis 5 cm
N3	> 5 cm

Fernmetastasen

M1	Fernmetastasen
----	----------------

pTNM – Pathologische Klassifikation

Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.

Histopathologisches Grading

G1	Gut differenziert
G2	Mässig differenziert
G3-4	Schlecht differenziert/Undifferenziert

Abbildung 2:
Klassifikation des Harnblasenkarzinoms gemäss Union Internationale Contre le Cancer (UICC) 2002 (12)

den Schichten der Resektion (d.h. fraktioniert) der pathologischen Untersuchung zugeführt werden. Im Falle einer positiven Zytologie – auch bei Fehlen eines makroskopischen Tumors – sowie bei jedem nichtpapillären Tumor sollen Quadrantenbiopsien der Harnblase entnommen werden. Liegt ein Carcinoma in situ (CIS) vor, muss auch die prostatistische Harnröhre biopsiert werden, da diese in

hohem Prozentsatz involviert ist (8). Wird ein fortgeschrittener Blasentumor vermutet, wird anlässlich der transurethralen Resektion eine bimanuelle Untersuchung durchgeführt, um festzustellen, ob der Tumor palpabel und am Becken fixiert ist oder nicht. Ist ein Tumor auch nach Resektion palpabel, ist dies ein Hinweis auf eine extravasikale Ausdehnung.

Bildgebung

Ultraschall

Zusammen mit dem Abdomenübersichtsröntgen gehört der Ultraschall zur Initialabklärung der Hämaturie. Bei einer Hämaturieabklärung hinsichtlich eines Malignoms kann er Nierentumoren, eine Dilatation des oberen Harntraktes oder Füllungsdefekte der Blase nachweisen. Dabei darf jedoch die Wertigkeit bezüglich Beurteilung der Blase nicht zu hoch angesetzt werden, da zum Beispiel Blasenwandverdickungen oder eine Trabekulierung im Rahmen einer Prostatahyperplasie einen Tumor vortäuschen können und umgekehrt kleine oberflächliche Tumoren oder ein CIS der Sonografie entgehen.

Intravenöse Urografie (IVU)

Grosse Tumoren können im IVU als Füllungsdefekte in der Blase sichtbar sein oder ein symmetrisches Entfallen der Blase bei Füllung verhindern. Das IVU ist jedoch nicht Mittel der Wahl für die Abklärung von Harnblasentumoren. Es dient vor allem der Erkennung von Veränderungen des oberen Harntraktes bei urothelialen Zweitumoren oder einer Abflussbehinderung bei Tumoren im Bereich der Uretereinmündung in die Blase.

Computertomografie (CT)

Die abdominopelvine CT wird als Staginguntersuchung bei muskelinvasivem Blasenkarzinom ($\geq T2$) verwendet. Dabei können die lokale Ausdehnung und die Infiltration von Nachbarorganen beurteilt werden. Perivesikale entzündliche Veränderungen, welche durch frühere Resektionen verursacht werden, können dabei zu einem Overstaging führen (9). Die CT kann zwar deutlich vergrößerte Lymphknoten aufgrund einer Metastasierung nachweisen, zeigt jedoch einen mikroskopischen Befall nicht und hat demzufolge eine niedrige Sensitivität bezüglich nodaler Positivität. Die CT wird somit nur zum Nachweis deutlich vergrößerter Lymphknoten und einer allfälligen Lebermetastasierung verwendet.

Skelettszintigrafie

Die Skelettszintigrafie wird als Staginguntersuchung bei infiltrativen Blasenkarzinomen vor totaler Zystektomie verwendet. Bei fehlender Erhöhung der

alkalischen Phosphatase und ohne Knochenschmerzen ist sie jedoch fraglich indiziert (10).

Staging

Bei oberflächlichen Blasentumoren genügen Nierensonografie und IVU nebst Zystoskopie mit Zytologie sowie nachfolgender transurethraler Resektion. Im Falle von muskelinvasiven Tumoren oder bei klinischem Verdacht auf eine Metastasierung erfolgt, häufig auch erst nach Gewinnung der Histologie, eine weitere Abklärung mit konventionellem Thoraxröntgen, abdominopelviner CT sowie einer Ganzkörperskelettszintigrafie (bei Knochensymptomen oder erhöhter alkalischer Phosphatase).

Histologie und Stadieneinteilung

Beim überwiegenden Teil (95%) der malignen Blasentumoren handelt es sich um Tumoren des Übergangsepithels (Urothelkarzinome), wobei die meisten (70%) ein rein papilläres Wachstum zeigen. Das Übergangsepithel hat ein grosses metaplastisches Potenzial, weshalb Urothelkarzinome Spindelzellen, adenokarzinomatöse oder plattenepitheliale Komponenten enthalten können. Neben den Urothelkarzinomen existieren auch Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome. Letztere sind oft Folge einer Blasenbilharziose (75% der Blasenkarzinome in Ägypten [11]) und in den westlichen Industrienationen selten.

Die aktuelle Stadieneinteilung und das Grading erfolgen nach der TNM-Klassifikation von 2002 der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (Abbildung 2 mit Tabelle) sowie der WHO/International Society of Urological Pathology Consensus Classification 1998 (12, 13). Trotz gut definierter Kriterien sind eine signifikante Variabilität bezüglich der Definition von Dysplasien und CIS sowie unterschiedliche Beurteilungen der Pathologen bezüglich T1- versus Ta-Tumoren und des histologischen Differenzierungsgrades zu beobachten (14). ▲

Dr. med. D. Engeler

(Korrespondenzadresse)

Dr. med. Stephen Wyler

Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid

Klinik für Urologie

Kantonsspital St. Gallen

Rorschacherstrasse 95

9007 St. Gallen

E-Mail: daniel.engeler@kssg.ch

Quellen:

1. Vineis, P., Simonato, L.: Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch Environ Health* 1991; 46: 6-15.
2. Chingwundoh, F.I., Kaisary, A.V.: Polymorphism and smoking in bladder carcinogenesis. *Br. J. Urol.* 1996; 77: 672-5.
3. Morrison, A.S., Buring, J.E.: Artificial sweeteners and cancer of the lower urinary tract. *N. Engl. J. Med.* 1980; 302: 537-41.
4. American Cancer Society: Cancer facts and figures. Internet Kommunikation 2003.: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003PWS-cured.pdf>.
5. Messing, E.M., Vaillancourt, A.: Hematuria screening for bladder cancer. *J. Occup. Med.* 1990; 32: 838-45.
6. Badalament, R.A., Fair, W.R., Whitmore, W.F. Jr., Melamed, M.R.: The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Semin. Urol.* 1988; 6: 22-30.
7. Shaaban, A.A., Tribukait, B., el-Bedeiwy, A.F., Ghoneim M.A.: Prediction of lymph node metastases in bladder carcinoma with deoxyribonucleic acid flow cytometry. *J. Urol.* 1990; 144: 884-7.
8. Solsona, E., Iborra, I., Ricos, J.V., Dumont, R., Casanova, J.L., Calabuig, C.: Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology* 1997; 49: 347-52.
9. Husband, J.E.: Staging bladder cancer. *Clin. Radiol.* 1992; 46: 153-9.
10. Davey, P., Merrick, M.V., Duncan, W., Redpath, A.T.: Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. *Clin Radiol* 1985; 36: 77-9.
11. El-Bolkainy, M.N., Mokhtar, N.M., Ghoneim, M.A., Hussein, M.H.: The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981; 48: 2643-8.
12. Sobin, D.H., Wittekind, C., editors: TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002.
13. Epstein, J.I., Amin, M.B., Reuter, V.R., Mostofi, F.K.: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Bladder Consensus Conference Committee. Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22: 1435-48.
14. Tosoni, I., Wagner, U., Sauter, G., Egloff, M., Knonagel, H., Alund, G., et al.: Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU. Int.* 2000; 85: 48-53.