

Leitliniengerechte Therapie des nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Empfehlungen des Arbeitskreises Urologische Onkologie (AUO), der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU) und der European Association of Urology (EAU)

LINZ Im Jahr 2010 wurden durch den AUO und die ÖGU neue Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms definiert.¹ Sie sind auf der Internet-Homepage der ÖGU zum Download bereitgestellt. Weiters ist im März 2011 das Update der Europäischen Leitlinien erschienen.² Der folgende Text gibt eine Zusammenfassung dieser genannten Leitlinien wieder.

Die Durchführung einer Spontanharn- oder Spülzytologie ist bei jedem Blasen-Tumor zu empfehlen. Wichtig ist die rasche Verarbeitung von frischem Urin unter optimalen Bedingungen wie reichlich Flüssigkeitszufuhr und eventuell ausreichender Bewegung. Für Low-grade-Karzinome liegt die Sensitivität unter 40 Prozent, sodass auch bei negativer Harnzytologie gut differenzierte Tumoren hiermit nicht ausgeschlossen werden können. Das Ziel ist aber die Detektion von High-grade-Karzinomen, wofür die Sensitivität zwischen 75 und 95 Prozent liegt. In den Händen eines erfahrenen Zytologen erreicht die Spezifität Werte über 90 Prozent.

Im Vergleich hierzu ist die Sensitivität von molekularen Harntests teilweise besser, wobei die Spezifität geringer ist, was zu vermehrt falsch positiven Tests führt und in weiterer Folge die Gefahr von unnötigen weiterführenden Untersuchungen birgt. Vielversprechend sind vor allem der Test auf NMP22 (Nukleäres Matrix-Protein 22) sowie der UroVysion- und der ImmunoCyt-Test. Sämtliche Marker haben aber noch keinen Einzug in die Standarddiagnostik gefunden.

Zystoskopie

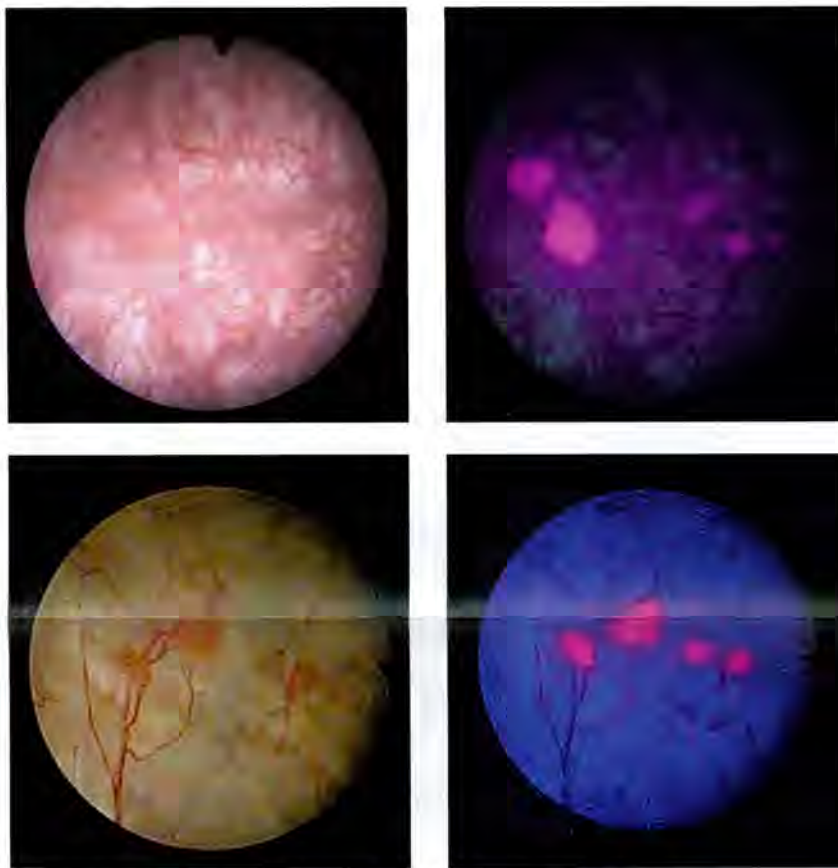
Auch im Jahr 2011 stellt die Zystoskopie die Basisuntersuchung für die Diagnose des Harnblasenkarzinoms dar. Im ambulanten Setting sollten flexible Instrumente verwendet werden. Wichtig ist eine genaue Beschreibung des Gesehenen mit Angaben über die Lokalisation, die Größe, die Anzahl, der Erscheinungsform (papillär oder solide) sowie über Schleimhautabnormitäten.

Ist die Diagnose einer Raumforderung in der Blase durch zuvor durchgeführte bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Urogramm oder CT klar, kann auf die präoperative Zystoskopie verzichtet werden. Mittels intravenösem Urogramm lassen sich Füllungsdefekte im oberen Harntrakt, im Ureter oder auch in der Blase darstellen. Das Risiko eines synchronen Tumors im oberen Harntrakt bei Vorliegen eines Blasen-Tumors liegt allerdings lediglich bei 1,8 bis vier Prozent; im Low-risk-Setting beträgt dieser Wert nur 0,9 Prozent, in einer High-risk-Situation bis zehn Prozent, für Tumoren im Trigonum 7,5 Prozent. Empfohlen wird die routinemäßige Durchführung eines intravenösen Urogramms von den Leitlinien

nur bei Patienten mit multiplen Tumoren und Tumoren im Trigonum beziehungsweise in einer High-risk-Situation; für Low-grade-Karzinome in der Blase erscheint dies unnötig.

Die transurethrale Resektion eines Blasen-Tumors dient der korrekten Diagnosefindung sowie der kompletten Entfernung. Tumoren unter 1 cm können en bloc entfernt werden, darüber hinaus sollte eine fraktionierte Resektion (Exophyt, Basis mit Detru-

gie sowie suspekter Blasenschleimhautareale dar. Die prostatistische Harnröhre sollte bei Vorliegen eines CIS sowie von Tumoren am Trigonum oder am Blasenhalss biopsiert werden. Ist bei unauffälliger Blasenschleimhaut die präoperative Zytologie negativ, stellt sich keine Indikation für eine routinemäßige Quadrantenbiopsie. Eine Nachresektion nach zwei bis sechs Wochen muss bei inkompletter Erstresektion oder Fehlen von



Nicht muskelinvasive Blasenkarzinome (NMIBC) unter Weisslicht- (l.) und Blaulichtendoskopie (r.).

sor, Ränder) durchgeführt werden. Die gewonnenen Gewebeteile werden getrennt zur Pathologie eingesandt, die Auskünfte über den Grad, die Invasionstiefe und das Vorhandensein von Lamina propria und Muskulatur im Präparat geben muss.

Die Fluoreszenzzystoskopie erlaubt eine verbesserte Visualisierung von Tumoren durch Zugabe eines Photosensitizers unter Blaulichtendoskopie. Diese ist hinsichtlich der Detektion von malignen Tumoren (vor allem von Carcinomata in situ [CIS]) sensitiver als die konventionelle Weißlichtendoskopie. Neben einer erhöhten Tumordetektionsrate von 16 bis 23 Prozent gelingt es, die Residualtumorraten zu senken. Das rezidivfreie Überleben nach zwölf Monaten ist mit 16 bis 27 Prozent höher als unter Weißlichtendoskopie. In Österreich ist die Methode zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht in die Routinediagnostik eingebunden, die Europäischen Leitlinien empfehlen die photodynamische Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen eines High-grade-Tumors, hier vor allem eines CIS.

Biopsie

Indikationen für Blasenbiopsien stellen eine positive präoperative Zytolo-

gie sowie suspekter Blasenschleimhautareale dar. Die prostatistische Harnröhre sollte bei Vorliegen eines CIS sowie von Tumoren am Trigonum oder am Blasenhalss biopsiert werden. Ist bei unauffälliger Blasenschleimhaut die präoperative Zytologie negativ, stellt sich keine Indikation für eine routinemäßige Quadrantenbiopsie. Eine Nachresektion nach zwei bis sechs Wochen muss bei inkompletter Erstresektion oder Fehlen von

Drei Risikogruppen

Zur Planung einer suffizienten adjuvanten Therapie werden die Patienten in drei Risikogruppen (low, intermediate und high risk) eingeteilt. Zur genaueren Differenzierung des Rezidiv- und Progressionsverhaltens wurde von der EORTC ein Scoring-System entwickelt, das auf den Faktoren Anzahl, Größe, Rezidivrate, CIS, Grad und pT-Stadium basiert. Diese Daten können zur Berechnung des individuellen Risikos in ein Computerprogramm eingegeben werden.³

Instillationstherapie

Die Rationale der Early instillation ist die Zerstörung zirkulierender Tumorzellen im Rahmen der TUR. Die Zellimplantation sollte innerhalb der ersten postoperativen Stunden verhindert werden. In sämtlichen diesbezüglichen Studien wurde die Instillation innerhalb von 24 Stunden durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass ein zweifach erhöhtes Rezidivrisiko besteht, wenn nicht am Operationstag instilliert wurde. Mitomycin

(MMC), Epirubicin und Doxorubicin sind gleich effektiv, es besteht ein Benefit bei singulären und multilokulären Tumoren. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2004 konnte eine 39-prozentige Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit errechnet werden; für multilokuläre und High-risk-Tumoren reicht diese Therapie allerdings nicht aus. Pro 8,5 Patienten kann eine TUR gespart werden. Eine Blasenperforation stellt eine Kontraindikation dar. Die Early Instillation ist somit die Therapie der Wahl bei Patienten mit einem singulären papillären Low-risk-Tumor und ist als initiale Therapie bei Tumoren mit höherem Risikoprofil zu empfehlen.

Im Intermediate-risk-Setting soll eine weitere Chemo- oder Immuntherapie durchgeführt werden, je nachdem, ob das Rezidiv- oder das Progressionsrisiko behandelt werden soll. Die adjuvante intravesikale Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko bei gut differenzierten beziehungsweise multilokulären Tumoren mit intermediärem Risikoprofil, es kann aber keine Verbesserung der Progressionsraten erreicht werden. Weiterhin ist kein optimales Regime definiert, zumeist werden sechs wöchentliche Instillationen mit oder ohne weitere Erhaltungstherapie durchgeführt. Durch Fasten und Harnalkalisierung kann die Wirkung der intravesikalen Chemotherapie optimiert werden.

Immuntherapie

Aufgrund mehrerer Metaanalysen ist bekannt, dass eine Therapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) der alleinigen TURB und deren Kombination mit Chemotherapie bezüglich Rezidiven bei Ta/T1-Tumoren überlegen ist. Da BCG den weiteren Verlauf der Erkrankung bei Low-risk-Patienten nicht beeinflusst, sollte aufgrund der höheren Toxizität diese Therapie Patienten mit höherem Progressionsrisiko vorbehalten bleiben. Bei CIS ist BCG der intravesikalen Chemotherapie bezüglich Ansprechen und Langzeiteffekt überlegen, es können initiale Komplettremissionen von 70 bis 75 Prozent erreicht werden, von denen 50 Prozent langfristig sind.

Bezüglich Progressionsrisiko zeigt eine Metaanalyse aus dem Jahre 2002, dass eine 27-prozentige Reduktion der Progressionswahrscheinlichkeit durch BCG erreicht werden kann, allerdings nur, wenn eine Erhaltungstherapie über mindestens ein Jahr durchgeführt wird. Zuletzt zeigte eine groß angelegte Studie, dass durch die Erhaltungstherapie eine 32-ige Risikoreduktion bezüglich Rezidiven erreicht werden kann. Ohne Maintenance fanden sich sogar schlechtere Ergebnisse als mit MMC, ein Unterschied hinsichtlich Progression konnte aber nicht beobachtet werden.

Auch für BCG gibt es bisher kein allgemein gültiges optimales Anwendungsschema, seit etwa zehn Jahren ist ein Drei-Wochen-drei-Jahres-Schema etabliert, wobei in der zugrunde liegenden Studie nur 16 Prozent der Patienten alle Kurse erhalten haben. Eine Dosisreduktion auf ein Drittel ist möglich und sicher, bei einer weiteren Reduktion (zum Beispiel auf ein Sechstel) scheint sich der Effekt der Therapie zu verringern.



Andreas Sommerhuber

Im Falle eines Persisters kann nach drei Monaten ein zweiter BCG-Zyklus mit neuerlicher über 50-prozentiger Komplettremission durchgeführt werden. Bei Vorliegen eines BCG-Versagens (muskelinvasiver Tumor oder High-grade-Persisters nach drei und sechs Monaten) ist die Zystektomie indiziert. Im High-risk-Setting kann vor allem bei multiplen rezidivierenden High-grade-Tumoren oder auch bei Vorliegen eines konkomitierenden CIS die primäre Zystektomie vertreten werden.

Für das in mehreren europäischen Ländern für die Instillationstherapie zugelassene Immucothel (Immunocyanin) existieren acht randomisierte klinische Studien mit 393 Patienten, die eine Abnahme der Rezidivhäufigkeit bestätigen. Nach einer intrakutanen Immunisierung erfolgt zunächst eine sechswöchentliche Instillation, die anschließend für ein Jahr monatlich durchgeführt wird.

Nachsorge

Das Nachsorgeprotokoll mittels Zystoskopie und Zytologie soll an das Risikoprofil angepasst werden. Im Falle einer Low-risk-Situation sollte eine Kontrolle nach drei und neun Monaten erfolgen, anschließend jährlich für fünf Jahre. In der High-risk-Gruppe sollte dies anfänglich dreimonatlich erfolgen, worauf die Intervalle vergrößert werden. Ab dem sechsten Jahr sind jährliche Kontrollen durchzuführen, ebenso ein jährliches intravenöses Urogramm. In der Intermediate-risk-Gruppe ist ein patientenorientiertes Schema zwischen den oben beiden genannten anzuwenden.

Literatur:

- Scholz M, Bucher A, De Santis M et al. J Urol Urogynäkol 2010;17(3):22-30.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al. Eur Urol. 2011 Jun;59(6):997-1008.
- www.eortc.be/tools/bladdercalculator

Autor:

OA Dr. Andreas Sommerhuber
Urologische Abteilung
Krankenhaus der Barmherzigen
Schwestern
Seilerstätte 4
A-4010 Linz
E-Mail: andreas.sommerhuber@bhs.at