

Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom (NMIBC)

Photodynamische Diagnostik des Blasenkarzinoms

In der westlichen Welt stellt das Blasenkarzinom die vierthäufigste Krebsursache beim Mann und die achthäufigste bei der Frau dar; bei Männern entspricht dies 5-10 % aller bösartigen Erkrankungen.

Das Risiko, vor dem 75. Lebensjahr einen malignen Blasentumor zu entwickeln, beträgt 3-4 % bei Männern und 0,5-1 % bei Frauen. Im Jahr 2000 wurden weltweit etwa 336.000 Fälle diagnostiziert.

In über 80 % ist eine Hämaturie mit der Erkrankung vergesellschaftet (Makro- oder Mikrohämaturie), gelegentlich treten irritative Blasensymptome hinzu. Eine frühe bzw. zeitgerechte Diagnose vor allem von Hochrisikotumoren (G3, Carcinoma in situ – CIS) ist von entscheidender Wichtigkeit, da das Vorhandensein eines CIS einen unabhängigen ungünstigen prognostischen Parameter darstellt, worauf bis zu 83 % dieser Patienten ein invasives Blasenkarzinom entwickeln. Eine verzögerte oder inadäquate Therapie kann die Prognose deutlich verschlechtern, im Falle des Auftretens von Metastasen ist im Regelfall keine Heilung möglich. Die Diagnose wird mittels Zystoskopie, Zytologie und letztendlich transurethraler Blasen-tumorresektion (TURB) gestellt, das primäre Ziel muss eine Entfernung aller sichtbarer Läsionen sowie eine korrekte histologische Diagnose darstellen, wobei gerade das CIS unter Weißlicht (WL) oft nur schwer zu identifizieren ist. Die Qualität dieser Operation ist sehr inhomogen, mehrere Studien zeigen, dass nach TURB Persistenz zwischen 21 % und 83 % in situ verbleiben. Weiters besteht eine große Variabilität hinsichtlich der 3-Monats-Rezidivraten zwischen 0 % und annähernd 46 %. Gründe für ein 3-Monats-Rezidiv sind entweder im Vorliegen eines echten Wiederauftretens bei aggressiver Tumorbiologie, in übersehenen Tumoren bei incompletter TURB oder auch in einer Tumorzellimplantation im Rahmen der Resektion zu suchen. Es ist jedenfalls gut dokumentiert, dass das Rezidiv 3 Monate nach TURB der wichtigste prognostische Faktor für die Zeit zur Progression, das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben darstellt (EORTC, MRC), eine exakte und komplette TURB ist somit entscheidend für die Prognose des Patienten und eventuell bedeutender als jede adjuvante Therapie.

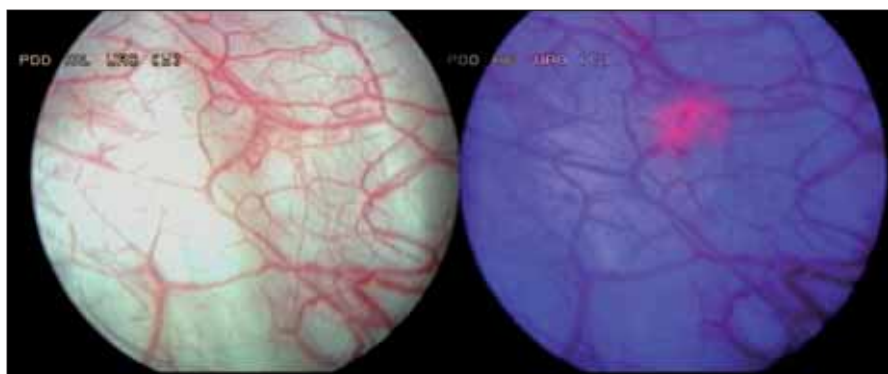


Abb.: Bessere Tumordarstellung mittels Fluoreszenzdiagnostik

PDD-Technik

Seit den frühen 1990er-Jahren wurde das Spektrum um die photodynamische Diagnostik (PDD) erweitert. Durch die Instillation von Delta-Aminolävulinsäure (5-ALA) wird eine Akkumulation von photodynamisch aktiven Porphyrinen, vor allem von Protoporphyrin IX (PPIX), in Blasenkarzinomzellen induziert, die bei Anregung mit blauem Licht (380–470 nm) rot fluoreszieren. Die Weiterentwicklung ist der Hexylester (HAL; Hexvix®), der 2006 die europaweite Zulassung der Europäischen Arzneimittelagentur EMA erhalten hat. Durch dessen verstärkte Lipophilie ist ein passiver und somit schnellerer Transport in die Karzinomzelle gewährleistet, worauf eine 100-fach geringere HAL-Konzentration eine 2- bis 3-fach höhere PPIX-Fluoreszenz gegenüber 5-ALA erbringt, wofür eine deutlich verkürzte Blaseninstillationszeit von 1–2 Stunden ausreicht.

Klinische Studien

Flache Urothelläsionen: Im Jahr 2004 konnte die Europäische Hexvix-Studygroup (J. Schmidbauer et al.) nachweisen, dass unter

Blaulichtendoskopie 28 % mehr CIS zu diagnostizieren sind als unter WL, eine Metaanalyse aus 3 Studien ergibt die Mehrdiagnose von 23 %. Eine rezente Phase-III-Studie mit 311 Patienten aus den USA aus dem Jahr 2007 zeigt, dass mittels PDD 92 % CIS nachgewiesen wurden, unter Weißlicht nur 68 % (Y. Fradet, H. B. Grossman et al.).

Papilläre Tumoren: Der oben genannte Trend lässt sich nicht nur bei flachen Urothelläsionen, sondern auch bei papillären Tumoren beobachten. In den oben genannten Arbeiten wurden durchschnittlich 25 % mehr Ta/T1-Tumoren gefunden, in der amerikanischen Studie zeigten sich 29 % mehr Ta- und 15 % mehr T1-Befunde.

Positive Zytologie/negative WL-Endoskopie:

Die Münchener Gruppe um D. Zaak konnte bei 63 Patienten mit dieser Konstellation unter Blaulicht 37 CIS direkt bioptisch nachweisen, zusätzlich fanden sich 14 primär nicht entdeckte papilläre Tumoren, von denen 6 einen WHO-Grad 3 aufwiesen und als High-Risk zu klassifizieren waren. Somit konnte der zytologische Verdacht in 80 % histologisch unmittelbar verifiziert werden. Dies ist ein Grund, warum so genannte Ran-



dom-Biopsien aus der Blase nicht mehr indiziert erscheinen.

Residualtumoren: In 3 prospektiven Studien konnte eine signifikante Reduktion der Residualtumorraten nach TUR-B um 20 % gezeigt werden (T. Filbeck, M. Kriegmair, C. Riedl). Als Resultat der verbesserten Diagnostik änderte sich bei 17 % der PDD-Patienten das therapeutische Konzept (D. Jocham et al. 2005)!

Rezidive: Im Jahr 2005 konnte die Arbeitsgruppe um D. Daniltschenko prospektiv-randomisiert zeigen, dass durch 5-ALA das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren von 25 % auf 41 % gesteigert werden konnte. Die Studie über den diesbezüglich längsten Zeitraum stammt von S. Denzinger et al. aus der Regensburger Klinik, in der 301 Patienten prospektiv hinsichtlich WL-Resektion oder PDD randomisiert wurden. Nach 8 Jahren ergab sich ein rezidivfreies Überleben von 45 % der WL-Gruppe gegenüber 71 % in der PDD-Gruppe. Ob sich dieser Trend auch hinsichtlich progressfreien und Gesamtüberlebens fortsetzt, müssen zukünftige Studien zeigen. An der Universitätsklinik München-Großhadern (LMU, Leitung C. Stief) werden derzeit Hinweise geprüft, dass primär PDD-resezierte Patienten durch die raschere Identifikation eines CIS ein besseres Überleben nach Zystektomie aufweisen könnten.

Sicherheit: In der täglichen Praxis wird die HAL-Instillation gut toleriert, die von den Patienten geschilderten Nebenwirkungen sind in der Regel auch mit einer Zystoskopie und TURB vergesellschaftet (Blasenschmerzen, Tenesmen). Eine Studie zeigt, dass weniger als 3 % der Patienten über eine moderate Urge-Symptomatik berichtet, eine signifikante systemische Aufnahme wird kaum beobachtet.

Falsch-positive Resultate: Die Fluoreszenzdiagnostik stellt ein hochempfindliches Verfahren zum diagnostischen Nachweis von Harnblasentumoren dar, die Spezifität liegt allerdings nur bei 60–70 %. Die Ursachen für falsch-positive Befunde sind einerseits in einer mangelnden Erfahrung des Operateurs (Prismeneffekt, tangentialer Blickwinkel) be-

gründet, andererseits werden histologisch entzündliche Veränderungen sowie Metaplasien, Hyperplasien bzw. Dysplasien des Urothels oder auch morphologisch normales Urothel nachgewiesen, wobei neuere Daten nahelegen, dass mit der PDD möglicherweise präneoplastische Läsionen mit den genetischen Veränderungen von Harnblasentumoren gefunden werden. Derzeit besteht ein Konsens, dass zwischen einer PDD und einer vorangegangenen TURB oder auch Instillationstherapie ein Zeitraum von zumindest 6 Wochen verstreichen sollte, um eine deutlich erhöhte Rate an falsch-positiven Befunden zu vermeiden.

Indikationen

Die im Jahr 2006 erstellten österreichischen Leitlinien sprechen eine vorsichtige Empfehlung für eine PDD im Rahmen einer Erstdiagnose eines Urothelkarzinoms aus, laut den neuer veröffentlichten Leitlinien des Arbeitskreises Onkologie der DGU sollte diese bei jedem Verdacht auf Blasentumor (Zystoskopie, Zytologie, Bildgebung) zur Anwendung kommen. Eine ideale Indikation ist das Vorliegen einer positiven Zytologie bei negativer WL-Endoskopie bzw. der Verdacht auf CIS, bei Vorliegen eines papillären High-Grade-Tumors, der primär WL-reseziert wurde, sollte die Nachresektion mittels PDD erfolgen.

Follow-up: Die österreichischen PDD-Leitlinien empfehlen weder für Low- noch Intermediate-Risk-Tumoren die Durchführung einer PDD im Follow-up, da hierfür entweder kein Bedarf („low“) oder keine entsprechende Evidenz („intermediate“) existiert. Nach der Diagnose eines High-Risk-Tumors sollte die erste PDD nach 3 Monaten durchgeführt werden, bei Vorliegen eines CIS dann weiter in jährlichen Abständen, liegt zusätzlich ein papillärer Tumor vor, sollten die Intervalle auf 4 x jährlich im ersten und zweiten Jahr mit schrittweiser Verlängerung gewählt werden.

Zukunft: Abgesehen von Verbesserungen im technischen Bereich (z. B. HDTV) könnten die Indikationen in Zukunft auch auf nicht-urotheliale Neoplasien erweitert werden (organerhaltende Nierentumor Chirurgie, Schnitt- rand bei Peniskarzinomen incl. orale Applika-

tion vor Lymphadenektomie, Prostatakarzinom, urethrale Condylomata acuminata).

Kosten

Beim NMIBC handelt es sich um die kostenintensivste maligne urologische Erkrankung pro Patient von der Diagnose bis zum Tod, obwohl die Häufigkeit deutlich unter der des Prostatakarzinoms liegt.

Folgende Gründe sind hierfür zu nennen:

1. Nicht-muskelinvasive Tumoren treten häufiger auf als muskelinvasive (75–85 %).
2. Die meisten Patienten überleben die Erkrankung und benötigen ein entsprechend lebenslanges Follow-up-Regime.
3. Mehr als die Hälfte der NMIBC rezidivieren und benötigen daher wiederholte Therapien, von denen die TURB als kostenintensivster Faktor zu werten ist (Großbritannien 2001–2002: TURB 71 %, Zystektomie 5 % der Kosten).

Die Gruppe um M. Burger in Regensburg konnte für das Deutsche DRG-System nach einem Zeitraum von 7 Jahren eine Kostenersparnis von 187 Euro pro Patient pro Jahr errechnen, wobei diese Daten mit 5-ALA erhoben wurden. Eine für Österreich anwendbare Analyse, die mit Hexvix® errechnet wurde, erbringt eine Ersparnis von knapp 50.000 Euro pro 100 PatientInnen über 5 Jahre (B. Schwarz, noch nicht publiziert).

ZUSAMMENFASSUNG: Der Vorteil der Fluoreszenzendoskopie gegenüber der WL-Endoskopie für die Detektion von Harnblasenkarzinomen konnte in mehreren größeren Studien gezeigt werden. Die verbesserte Diagnose des oftmals schwer identifizierbaren CIS der Blase stellt einen der größten Vorteile der PDD dar, weswegen diese 2005 in die EAU-Guidelines aufgenommen wurde. Ebenso profitieren Patienten mit papillären Tumoren, da das Frührezidiv 3 Monate nach TURB einen der wichtigsten prognostischen Faktoren für die Zeit zum Progress und das Gesamtüberleben darstellt. Dies sollte den Nachteil einer geringen Spezifität aufwiegen. ■

Literatur beim Verfasser