

Das Harnblasenkarzinom

Wie häufig ist das Harnblasenkarzinom?

Das Harnblasenkarzinom ist die vierthäufigste bösartige Erkrankung des Mannes und die sechsthäufigste der Frau. Dies bedeutet, dass es in Deutschland pro Jahr zu ca. 19.000 Neuerkrankungen bei Männern und etwa 7.500 bei Frauen kommt. Nach dem Prostatakrebs ist der Harnblasenkrebs die zweithäufigste bösartige Erkrankung des Harntraktes. Das höchste Erkrankungsrisiko besteht im 6. Und 7. Lebensjahrzehnt.

Der hauptsächliche Risikofaktor an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken stellt das Rauchen dar, des Weiteren haben Menschen, die beruflich mit Farb- und Lackierstoffen sowie Lösungsmitteln und einer Vielzahl weiterer Chemikalien in Berührung kommen ebenfalls ein erhöhtes Risiko. Eine Anerkennung als Berufskrankheit ist in diesen Fällen nach entsprechender Prüfung möglich. (Siehe Anhang zur Liste der Berufsbedingten Harnblasenkarzinome)

Symptomatik

Das häufigste Symptom beim Harnblasenkarzinom ist der blutige Urin (**Makrohämaturie**) in ca. 75% der Fälle. Diese Harnblutung ist typischerweise schmerzlos und oft sind alle Portionen des Urins verfärbt. Auch wenn eine Harnblutung nur einmalig auftritt oder vermeintlich als Folge einer Harnwegsinfektion auftritt, bedarf sie in jedem Fall einer urologischen Abklärung.

Ein weiterer Hinweis für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms können Beschwerden beim Wasserlassen sein (**Dysurie**). Dies vor allem in Form von gehäuften Wasserlassen (**Pollakisurie**) und Schmerzen während der Miktion (**Algurie**).

Diagnostik

Die entscheidende Untersuchung zur Diagnostik eines Blasentumors ist nach wie vor die Blasenspiegelung (**Zystoskopie**). Dabei wird die komplette Schleimhaut im Inneren der Blase auf Auffälligkeiten begutachtet.

Darüber hinaus soll eine Beurteilung der Schleimhaut des übrigen harnableitenden Systems - des Nierenbeckens und der Harnleiter – erfolgen, hierzu wird eine Röntgenuntersuchung mit Kontrastmittel (**Ausscheidungsurographie**) durchgeführt.

Eine urologische Diagnostik besteht darüber hinaus immer aus einem ausführlichen Gespräch (**Anamnese und speziellen Berufsanamnese**), einer körperlichen Untersuchung und einer Ultraschalluntersuchung. Zusätzlich erfolgen Untersuchungen von Urin und eine Blutprobe.

An Urintests steht an erster Stelle die Untersuchung auf auffällige Zellen unter dem Mikroskop mit Hilfe spezieller Färbungen (**Urinzytologie**) zur Verfügung. Die Urinzytologie ist ein etabliertes Verfahren, das vor allem aggressive und auch schwer erkennbare Tumoren nachweisen kann. Daneben sind in letzter Zeit eine Reihe weiterer Tests entwickelt worden, die hauptsächlich bestimmte Proteine (z.B. BTA, NMP22 etc.) nachzuweisen versuchen, die speziell in Tumorzellen oder bei Tumorpatienten vermehrt vorkommen. Auch wenn diese Tests teilweise recht gute Ergebnisse liefern sind sie zum gegenwärtigen Zeitpunkt keineswegs in der Lage die Zystoskopie zu ersetzen. Sie sind jedoch eine sinnvolle Ergänzung zur Zystoskopie und werden in den nächsten Jahren voraussichtlich ihren Stellenwert noch erhöhen.

Therapie

Zur Behandlung des Harnblasenkarzinoms erfolgt zunächst immer eine erneute Blasenspiegelung in Narkose, hierbei wird mittels einer elektrischen Schlinge das Tumorgewebe abgetragen (**transurethrale Resektion = TUR-BT**). Hierbei wird wenn immer möglich der gesamte Tumor entfernt. In manchen Fällen wird vor der TUR-BT ein Medikament in die Blase eingebracht, welches Tumorzellen in speziellem Licht besser sichtbar macht (**Fluoreszenz- Zystoskopie**).

Nach der Operation untersucht der Pathologe das Gewebe auf insbesondere zwei Kriterien die für die Klassifikation des Tumors und damit den weiteren und für jeden Patienten individuellen Verlauf der Behandlung von ganz entscheidender Bedeutung sind:

1. Die Infiltrationstiefe (Eindringtiefe)

Die Infiltrationstiefe gibt an wie weit der Tumor bereits in die Harnblasenwand hineingewachsen ist. Hierbei unterscheidet man die „oberflächlichen“ Tumoren (pTa bis pT1), die im Normalfall mittels **TUR-BT** und gegebenenfalls einer **Instillationstherapie (siehe unten)** behandelt werden, von den muskelinvasiven Tumoren (pT2-4), die bis in den Blasenmuskel, oder darüber hinausreichen, und bei denen die besten Heilungschancen durch eine operative Entfernung der Blase (**radikale Zystektomie**) erreicht werden.

Eine Sonderform stellt das Karzinom in situ (Cis) dar. Da es nur oberflächlich, aber nicht erhaben wächst, ist es bei einer Blasenspiegelung nur schwer zu erkennen. Zusätzlich hat das Cis ein hohes Rezidivrisiko (Wiederkehr des Tumors) und neigt zur frühen Tumorausssaat (Metastasierung). Es bedarf daher einer besonders sorgfältigen Beobachtung und Therapie.

In der folgenden Abbildung ist diese Stadieneinteilung schematisch verdeutlicht.

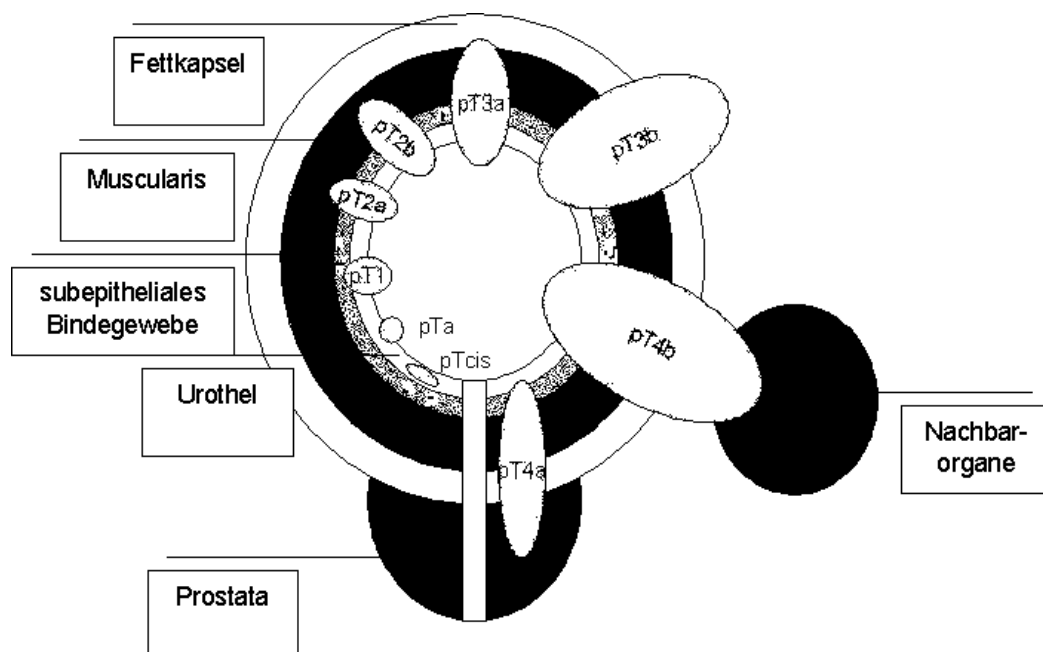


Abb. 1: Schematische Darstellung der Infiltrationstiefe beim Blasenkarzinom

(Quelle: www.wikipedia.de)

pCis = Karzinoma in situ

pTa = nicht invasives Karzinom der Schleimhaut (Urothel)

pT1 = Einwachsen (Infiltration) unter die Schleimhaut (subepitheliales Bindegewebe),

pT2 = Einwachsen in die Muskelschicht (Muscularis propria), Unterklassifikation
pT2a-b

pT3 = Hinauswachsen über die Muskelschicht hinaus, Unterklassifikation pT3a-b

pT4 = Einwachsen in Nachbarorgane wie Vorsteherdrüse, Gebärmutter, Scheide,
Beckenwand

2. Der Differenzierungsgrad (das Grading oder die Aggressivität des Tumors)

Anhand verschiedener Faktoren, wie zum Beispiel der Form und Größe des Zellkerns oder der Anzahl an Zellteilungen, bestimmt der Pathologe den Differenzierungsgrad, der früher mit G1 bis G3 bezeichnet wurde. Dabei stellt ein höherer Wert einen höheren Malignitätsgrad dar, das bedeutet dass G3 Tumoren schneller und aggressiver wachsen als G1 Tumoren, sowie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit erneut Auftreten (**Rezidiv**) und eine Aussaat des Tumors (**Progression**) möglich ist.

Seit 2004 gibt es eine neue Klassifikation. Heute werden diese Tumoren mit „papillary urothelial neoplasia of low malignant potential (PUNLMP)“, Low Grade und High Grade bezeichnet. Da sich die neue Klassifikation noch nicht allgemein durchgesetzt hat werden in unserem Hause nach wie vor beide Klassifikationen nebeneinander bestimmt. Diese Einteilung ist für die Prognose von erheblicher Bedeutung, da z.B. ein PUNLMP Tumor nur äußerst selten wiederkehrt und nie voranschreitet, also Metastasen setzt. Anders jedoch beim High Grade Tumor, der einerseits ein wesentlich höheres Risiko zur Wiederkehr jedoch auch ein hohes Progressionsrisiko aufweist.

In der folgenden Tabelle ist die gegenwärtige stadienabhängige Therapie des Harnblasenkarzinoms für die meisten Patienten noch einmal dargestellt:

Cis	alle Differenzierungsgrade	2te TUR + Instillationstherapie
	Rezidiv	Zystektomie
pTa	PUNLMP	Kontrolle
	Low Grade	Kontrolle
	High Grade	2te TUR + Instillationstherapie
pT1	Low Grade	2te TUR + Instillationstherapie
	High Grade	2te TUR + Instillationstherapie, ggf. frühe Zystektomie
pT2 – cT3/T4	alle Differenzierungsgrade	Zystektomie, ggf. mit anschließender Chemotherapie
T4 mit Lymphknotenbefall oder Fernmetastasierung		Chemotherapie, sowie palliative Behandlung

Instillation

Bei der Instillation wird ein Medikament (**z.B. Mitomycin C oder BCG**) über einen Katheter in die Harnblase eingebracht, welches die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Tumorauftritts (Rezidivs) verringert. Dieses verbleibt im Normalfall für bis zu zwei Stunden in der Blase.

Im Klinikum Ingolstadt erfolgt bei oberflächlichen Tumoren eine so genannte Früh-Instillation mit Mitomycin C nach einer TUR der Blase um zu verhindern, dass sich bösartige Zellen, die

umhergespült wurden, erneut festsetzen (**Implantation**). Diese wichtige, jedoch auch sehr teure Therapie wird bislang nicht von den Krankenkassen bezahlt.

Die Notwendigkeit einer ambulanten Fortsetzung dieser Instillationsbehandlung hängt vom Risiko eines Tumorrezidivs und der Wahrscheinlichkeit eines fortschreitenden Tumorwachstums ab. Das Risiko kann mittels eines Kalkulationsprogramms errechnet werden. Dieses ist im Internet unter <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/> möglich. Die Instillationsbehandlung der Harnblase kann einmalig pro Woche, über mehrere Wochen bis zu einem Jahr wiederholt werden. Hier sind verschiedene Schemata gebräuchlich.

Zystektomie

Liegt ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung vor, welches eine Entfernung der Blase (**Zystektomie**) notwendig macht, stellt sich zunächst die Frage nach der Form der Harnableitung. Hierzu unterscheidet man zwischen Ableitungen bei denen die willkürliche Urinentleerung erhalten bleibt (**kontinente Ableitungen**) und Ableitungen bei denen der Urin ständig über spezielle Auffangsysteme ausgeleitet wird (**inkontinente Ableitungen**). Die Wahl der jeweiligen Alternative wird dabei je nach Geschlecht, Alter, Gesundheitszustand und Fortschritt der Erkrankung individuell für - und gemeinsam mit jedem Patienten festgelegt.

a) Neoblase (kontinent)

Hierbei wird aus einem Dünndarmstück eine neue Blase modelliert. Diese wird an Stelle der ursprünglichen Blase im kleinen Becken an die Harnröhre angenäht. Die Entleerung erfolgt willkürlich durch den Patienten mittels Bauchpresse.

b) Pouchblase (kontinent)

Bei dieser Form der Harnableitung wird ebenfalls aus Darm ein blasenähnliches Urinreservoir gebildet. Dieses wird jedoch nicht über die Harnröhre entleert, sondern über einen, zumeist im Nabel „versteckten“ Zugang, katheterisiert. Die Entleerung erfolgt also mit

Hilfe eines „Katheters“ (Gewebefreundlicher, steriler Schlauch mit seitlichen Öffnungen und abgerundeter Spitze) ebenfalls willkürlich durch den Patienten selbst.

c) Ureterosigmoideostomie (kontinent)

Bei der Ureterosigmoideostomie werden die Harnleiter in den S-förmigen Anteil des Dickdarms eingenäht. Diese früher häufiger eingesetzte Form der Harnableitung hat heute in Deutschland nahezu keine Bedeutung mehr. Die Komplikationen und Nachoperationen auf lange Sicht waren zu ausgeprägt. Auch kann bei dieser Form der Harnableitung mit zunehmendem Alter der Schließmuskel des Darms überfordert sein, so dass es oft zu kombiniertem Urin und Stuhlverlust kam.

d) Conduit (inkontinent)

Die Harnableitung mittels Conduit erfolgt ebenfalls über ein Stück Darm. Dieses ist allerdings sehr kurz und wird als künstlicher Ausgang (Stoma) direkt in die Haut, zumeist im rechten Unterbauch, eingenäht. Diese Form der Ableitung ist inkontinent, d.h. es gibt keine Ersatzblase die entleert werden muss, sondern der Urin fließt kontinuierlich in einen auf der Haut aufgeklebten Auffangbeutel (Stomaversorgung).

e) Ureterocutaneostomie (inkontinent)

Bei dieser heute äußerst selten eingesetzten Form der Harnableitung werden die Harnleiter direkt in die Haut eingenäht. Wie beim Conduit wird der Urin kontinuierlich aufgefangen.

Chemotherapie

Im Falle eines Tumorbefalls der Lymphknoten oder für den Fall, dass der Tumor bereits über die Harnblasenwand hinausgewachsen ist wird im Anschluss an die Zystektomie eine systemische Chemotherapie angeboten, um die Sicherheit zu erhöhen. Auch wenn der Tumor bereits bei Diagnosestellung zu weit fortgeschritten ist, als dass eine

Harnblasenentfernung möglich wäre, ist eine Chemotherapie notwendig. Hierbei werden spezielle Medikamente (Zytostatika), welche Tumorzellen abtöten in regelmäßigen Abständen nach einem vorher festgelegten Behandlungsplan über eine Vene verabreicht. Während früher das so genannte MVAC Schema eingesetzt wurde, wird heute nahezu ausschließlich das GC-Schema wegen der geringeren Nebenwirkungen favorisiert.

Die Dauer einer Chemotherapie beträgt je nach Ausgangssituation einige Monate, wobei davon nur wenige Tage im Krankenhaus verbracht werden müssen.

Die meisten Patienten kommen mit der Chemotherapie gut zurecht. Es können jedoch während der Behandlung belastende Nebenwirkungen, wie z.B. Fieber, Müdigkeit oder seelische Probleme auftreten. Diese lassen sich heute durch eine Vielzahl neuer Medikamente bereits vorbeugend gut beherrschen. Gerade wegen der Nebenwirkungen ist die enge Anbindung an die Klinik unerlässlich, da diese nicht nur rund um die Uhr besetzt ist und jederzeit sämtliche für die Beurteilung der aktuellen Situation notwendige Patientenunterlagen zur Verfügung stehen, sondern auch alle zur Behandlung von Komplikationen notwendigen Einrichtungen besitzt. Somit können jederzeit sich entwickelnde oder aufgetretene Komplikationen behandelt werden. Dies verbessert zum einen die Behandlungsergebnisse und auch der Aufenthalt in der Klinik verkürzt sich und wird auf das unbedingt notwendige begrenzt.

Nachsorge

Die Nachsorge nach einer bösartigen Erkrankung der Blase ist immer Sache des niedergelassenen Urologen und muss streng eingehalten werden. Der zeitliche Ablauf von notwendigen Untersuchungen ist dabei genau geregelt. Im Regelfall werden dabei in anfänglich kürzeren und später längeren Intervallen Zystoskopien, Ultraschalluntersuchungen, sowie körperliche Untersuchungen durchgeführt. Nach Zystektomie werden teilweise zusätzlich aufwändigere bildgebende Verfahren wie die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie oder die Skelettszintigraphie eingesetzt.

Anhang

Berufe, die vor mehr als 15 Jahren über einen Zeitraum von mehreren Jahren ausgeübt wurden

Aluminiumelektrolysearbeiter (Söderberg-Verfahren)

Arbeiter im Säurebau

Betonsanierung

Chemiearbeiter Umgang mit einem der nachfolgenden Stoffe:

4-Aminodiphenyl (4-Aminobiphenyl), 4-Chlor-o-toluidin, Aromatische Amine, Auramin, Azofarbstoffe, b-Naphthylamin (2-Naphthylamin), Beizen für Holz, Benzidin, Chlordimeform, Farben, Farbstoffe, Kreosot, Magenta, o-Toluidin, Papierfarbstoffe, Pech, Teer

Chemischreiniger vor 1990

Dachdecker mit Flachdacharbeiten

Drucker

Erdölraffineriearbeiter

Färber

Farbstoffherstellung/-verarbeitung (z.B. Textil-, Leder-, Papier-, Haarfarben)

Fliesenleger mit Epoxydharzanwendung

Friseur vor 1980

Former

Giessereiarbeiter

Gummiherstellung/-verarbeitung

Holzimprägnierer (Carbolineum, teerhaltige Imprägnierungsmittel)

Industriefußbodenherstellung/-verarbeitung

Kabelherstellung/-entsorgung (Gummiisolierung)

Kokereiarbeiter

Kunststoffherstellung

Lackierer (einschließlich Spritzlackierer)

Lederverarbeitung

Maler vor 1965

Parkettleger mit Epoxydharzverwendung

Schornsteinfeger

Schreiner (Umgang mit Beizen und Lacken)

Sprengstoffarbeiter mit TNT oder DNT Umgang

Steinkohlenbergbau unter Tage

Straßenbauer (Abtragen und Neubau von Schwarzdecken)

Teer/Teerproduktherstellung/-verarbeitung

Vulkaniseur

Anlagenreiniger und Reparaturschlosser in einem der oben erwähnten Tätigkeitsbereiche

Laborant in einem der oben erwähnten Tätigkeitsbereiche

Regelmäßiger Aufenthalt in einem der oben erwähnten Tätigkeitsbereiche

Stoffe, mit denen vor mehr als 15 Jahren über einen Zeitraum von mehreren Jahren gearbeitet wurde

4-Aminodiphenyl (4-Aminobiphenyl)
4-Chlor-o-toluidin
ANTU Nagetierbekämpfungsmittel
Aromatische Amine
Auramin
Azofarbstoffe
β-Naphthylamin (2-Naphthylamin)
Beizen für Holz
Benzidin
Bitumen gemischt mit Teer
Carbolineum
Chlordimeform
Dieselabgase in geschlossenen Räumen
Epoxidharze
Farben
Farbstoffe
Haarfärbemittel
Kabelummantelung
Kokereigas
Kreosot
Kühlschmiermittel
Lacke
Magenta
o-Toluidin
Papierfarbstoffe
Pech
Schweissrissprüfspray
Teer
Tetrachlorethylen („Per“)
Trichlorethylen („Tri“)
Verbrennungsprodukte
Zweikomponentenkleber