



Prof. Dr. med. Alexander Karl
Chefarzt der Klinik für Urologie
Barmherzige Brüder München

Leitsymptom bei Harnblasenkrebs

Blut im Urin! Das müssen Sie unbedingt abklären

Makrohämaturie und rezidivierende Mikrohämaturien sind Leitsymptome des Harnblasenkarzinoms. Wenn Ihr Patient davon berichtet, dürfen Sie das keinesfalls auf sich beruhen lassen. Was Sie bei V. a. Harnblasenkrebs unternehmen sollten, erfahren Sie im Beitrag.

— Nach der aktuellsten Veröffentlichung des Robert-Koch-Institutes (RKI 2017) erkrankten in Deutschland im Jahr 2014 insgesamt 11.680 Männer und 4.170 Frauen an einem Harnblasenkarzinom. Werden das Carcinoma in situ und die Tumoren unsicheren Verhaltens dazugerechnet, erhöht sich diese Zahl für Männer auf insgesamt 22.430 und für Frauen auf 7.100 Neuerkrankungen. Es zeigt sich somit eine deutlich ungleiche Verteilung der Erkrankung bei Männern und Frauen: nur etwas mehr als ein Viertel der Fälle entfallen auf das weibliche Geschlecht (www.rki.de).

Harnblasenkarzinom: bei Männern auf Platz vier der malignen Tumoren

Im Ranking aller vom RKI erfassten malignen Tumoren in Deutschland findet sich das Harnblasenkarzinom für das männliche Geschlecht derzeit nach dem Prostatakarzinom, Lungen- und Darmtumor an vierter Stelle. Trotz dieser hohen Rate an Neuerkrankungen und der damit verbundenen hohen Prävalenz scheint die Sensibilisierung für diese Krankheit und

die bekannten Risikofaktoren in der Bevölkerung noch sehr begrenzt.

In der westlichen Welt lässt sich ein Tumor in der Harnblase in den meisten Fällen einem sog. Urothel- bzw. Transitionalzellkarzinom zuordnen. Diese Tumoren entstehen im Bereich der Schleimhaut des Harntraktes und können sowohl in der Blase, den Harnleitern als auch im Nierenbecken und den Nie-

renkelchen auftreten. Nicht selten finden sich Tumoren an mehreren unterschiedlichen Stellen innerhalb der Harnblase bzw. in geringerer Anzahl auch im oberen Harntrakt. Es können unterschiedliche Tumorausprägungen gleichzeitig in der Harnblase vorgefunden werden.

Seit den 1990er-Jahren lässt sich insgesamt bei Männern ein relativer Rückgang der Erkrankungs- und Sterberate

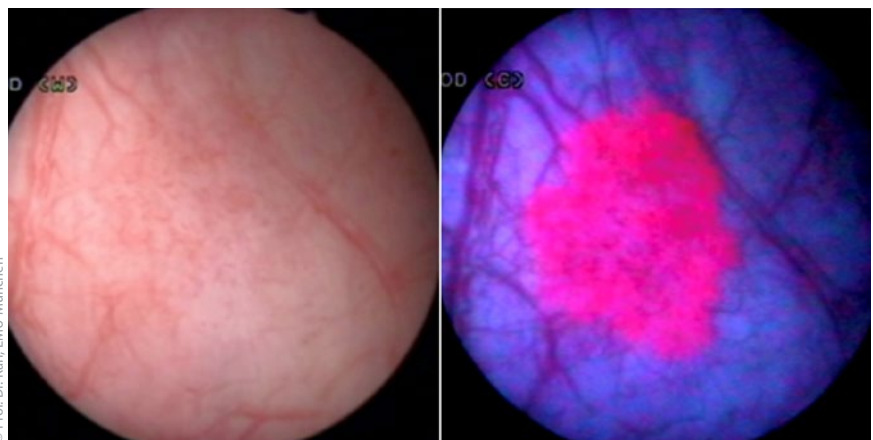


Abb. 1 Carcinoma in situ unter Weißlicht (li.) und mit photodynamischer Diagnostik (re.).

© Prof. Dr. Karl, LMU-München

dokumentieren (www.rki.de). Dafür verantwortlich scheint eine Verringerung des Tabakkonsums sowie eine geringere berufliche Exposition gegenüber möglichen Karzinogenen zu sein (s. u.). Für das weibliche Geschlecht zeigt sich ein gleichbleibendes Erkrankungsniveau.

Die Prävalenz des Harnblasenkarzinoms nimmt mit dem Alter zu, ohne Abflachen des Anstiegs über die Zeit. Das Durchschnittsalter wird bei Erstdiagnose, abhängig von der zu Rate gezogenen Literatur, mit ca. 65–72 Jahren angegeben. Im Rahmen der Erstdiagnose finden sich dabei ca. 75% nicht-muskelinvasive Tumoren (NMIBC) und 20% muskelinvasive Tumoren (s. Beitrag ab S. 46). Bei ca. 5% sind bereits Fernmetastasen zu diagnostizieren.

Nicht-muskelinvasive Tumore

Zu den NMIBC werden Tumoren folgender T-Stadien gerechnet: Ta (papilläre, nur auf Schleimhautniveau wachsende Tumoren), Tis (Carcinoma in situ im Schleimhautniveau) sowie T1-Tumoren (Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein). Zudem wird die Aggressivität der Zellen in low grade (gut differenziert) und high grade (entdifferenziert) eingeteilt. Carcinomata in situ sind per Definition den High-grade-Tumoren zuzuordnen.

Welche Risikofaktoren sind bekannt?

Zigarettenkonsum – sowohl aktives wie auch Passivrauchen – ist der am besten

validierte Risikofaktor für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) nimmt dazu Stellung: „Das Rauchen von Tabak ist eine wesentliche Ursache für die Entstehung des Urothelkarzinoms der Harnblase, des Harnleiters und des Nierenbeckens. Das Risiko steigt mit der Dauer des Rauchens und der Anzahl der gerauchten Zigaretten an.“

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zum Einfluss der Zeitdauer und der Menge der konsumierten Zigaretten. Beispielhaft erhöht sich nach einer Studie bei Männern mit einem Zigarettenkonsum von 20–29 Zigaretten pro Tag in einem Zeitraum von 10–19 Jahren das Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, auf das 2,1-Fache bzw. nach 20–29 Jahren auf das 3,6-Fache. Rink et al. zeigten in einer großen retrospektiven Studie, dass die kumulative „Rauchdosis“ mit einem höheren Tumorstadium ($p < 0,001$), Lymphknotenmetastasen ($p = 0,002$), erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit ($p < 0,001$), verringertem krebspezifischem Überleben ($p = 0,001$) und erhöhter Gesamtmortalität ($p = 0,037$) vergesellschaftet war. Den Patienten sollte daher verdeutlicht werden, dass durch Verzicht auf Tabakkonsum das Risiko über die Zeit auch wieder langsam (> 10 Jahre) abnehmen und die Rezidivwahrscheinlichkeit nach bereits diagnostiziertem Tumor verringert werden kann.

Einen anderen Risikofaktor stellt die Exposition gegenüber bestimmten aromatischen Aminen dar. Innerhalb dieser Substanzklasse wird ein stark unterschiedliches krebserregendes Potenzial angegeben. Gerade bei Berufen in der Stahl- oder Lederindustrie wie auch im Friseurhandwerk etc. kann der Kontakt mit derartigen kanzerogenen Stoffen erfolgen und später zu einer anerkannten Berufskrankheit führen. Hierauf sollte in der Anamnese geachtet werden.

Auch können eine vorangegangene Strahlentherapie (Latenzzeit oft mehrere Jahre), chronische Entzündungen oder bestimmte Medikamente (z. B. Chlornaphazin) die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms begünstigen.

Typische Symptome

Das führende Symptom ist die Makrohämaturie. Sie sollte immer zu einer weiteren Diagnostik bzw. Vorstellung bei einer/m Urologin/en führen. Auch das wiederholte gesicherte Vorliegen einer Mikrohämaturie sollte weiter abgeklärt werden (internistische oder urologische Ursache?). Im Rahmen dieser Untersuchungen sollte das Urinsediment immer auch hinsichtlich der Erythrozytenmorphologie evaluiert werden.

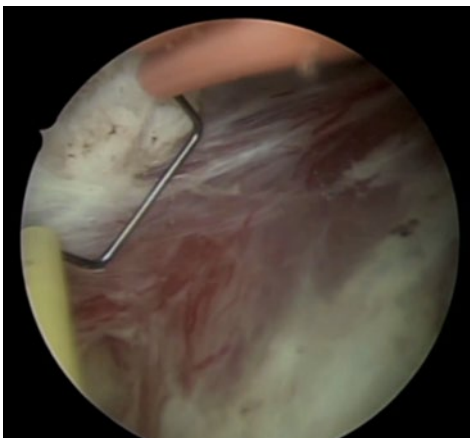
In aller Regel findet sich bei Harnblasentumoren eine schmerzlose Makrohämaturie. Das heißt jedoch nicht, dass eine schmerzhafte Makrohämaturie ausschließlich einer Entzündung bzw. einem Harnwegsinfekt zugeordnet werden kann. Ein blutiger Urin muss bis zum Beweis des Gegenteils als mögliche Ursache eines Tumors eingestuft werden und bedarf einer weiteren Abklärung mittels Sonografie, Harnblasenspiegelung, ggf. Abklärung des oberen Harntraktes. Zudem können unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie, Drangsymptomatik oder Dysurie auf ein Harnblasenkarzinom hinweisen. Ein Harnwegsinfekt sollte zudem ausgeschlossen bzw. ggf. mit einer Urinkultur das Erregerspektrum differenziert werden.

Wie wird die Diagnose gestellt?

Im Rahmen der Labordiagnostik sollte ein Urinsediment zur weiteren Abklärung der Hämaturie erfolgen. Zudem kann eine Urinzytologie zur Diagnose von aggressiven Tumorformen (high grade) beitragen. Hierfür werden abgeschilferte Zellen bei der sog. Spülzytologie oder von spontan gelassenem Urin untersucht. Bei gut differenzierten Tumoren (low grade) hat diese Untersuchung jedoch eine eingeschränkte Sensitivität. Eine Urinzytologie sollte aus frischem Urin angefertigt werden.

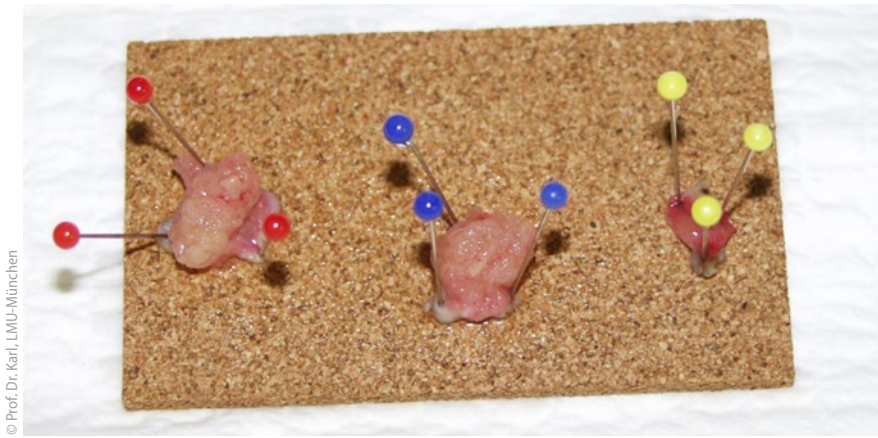
Stellenwert von Urinmarkertests

Ziel von Urinmarkertests ist es, die Diagnostik von Harnblasentumoren gerade in Risikogruppen zu verbessern und die Zahl von Harnblasenspiegelungen während des Follow-ups von Tumorpatienten zu reduzieren. Derzeit werden eine Reihe kommerzieller Tests angeboten,



© Prof. Dr. Karf, LMU-München

Abb. 2 En-bloc-Resektion eines Tumors mit der Schlinge.



© Prof. Dr. Karl, LMU-München

Abb. 3 En-bloc-resezierte Präparate auf Kork zur histopathologischen Beurteilung.

die unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten aufweisen. Die aktuelle S3-Leitlinie für Harnblasenkarzinome weist jedoch explizit darauf hin, dass derartige Tests zur Früherkennung und zum Screening außerhalb von Studien nicht angewandt werden sollten.

Ultraschalluntersuchung

Bei klinischem V. a. ein Harnblasenkarzinom sollte zunächst eine Sonografie erfolgen. Dafür sollte die Harnblase gut gefüllt sein (250–300 ml). Unregelmäßigkeiten der Blasenoberfläche oder exophytische Tumoren lassen sich auf diese Weise gut darstellen. Gleichzeitig sollten die Nieren beurteilt werden, um einen ggf. gleichzeitig bestehenden Harnstau oder einen Tumor im oberen Harntrakt zu erfassen.

Harnblasenspiegelung

Besteht im Ultraschall bzw. durch die Symptome der V. a. einen Tumor, sollte zwingend eine Harnblasenspiegelung erfolgen. Diese kann mit einem starren oder flexiblen Zystoskop durchgeführt werden. Bei Männern reduziert die flexible Zystoskopie die Morbidität und verbessert den Patientenkomfort.

Die sog. photodynamische Diagnostik (PDD) oder Fluoreszenzendoskopie kann helfen, Tumoren und deren lokales Ausmaß besser zu erkennen. Hierfür wird ein sog. Photosensitizer mindestens 1 Std. vor der Blasenspiegelung über einen Katheter in die Blase eingebracht. Der Fluoreszenzfarbstoff wird von Tumorzellen verstärkt aufgenommen, was sich diagnostisch unter Verwendung eines blauen, Fluoreszenz anregenden Lichts nutzen lässt.

Bei den schwer zu erkennenden, hoch aggressiven Carcinoma in situ der Blase gilt die PDD als äußerst effektiv und wird von den S3-Leitlinien empfohlen (Abb. 1). Auch lassen sich die Tumorränder und -ausläufer während der transurethralen Entfernung von Tumoren gut darstellen. Dies kann die Rezidivrate von Harnblasentumoren reduzieren. Zudem stehen neue optische Verfahren wie das Narrow Band Imaging oder Computer-unterstützte Visualisierungsdarstellungen von Tumoren zur Verfügung.

Sollte in der Zystoskopie keine Ursache für die Mikro- bzw. Makrohämaturie gefunden werden, soll unbedingt eine Abklärung des oberen Harntraktes erfolgen (in den meisten Fällen als mehrphasiges CT mit Ausscheidungsphase).

Bildgebende Diagnostik beim NMIBC

Im Rahmen der Erstdiagnose eines NMIBC sollten nach aktueller S3-Leitlinie nur die Sonografie, nicht aber andere bildgebende Verfahren zur Abklärung des oberen Harntraktes erfolgen. Diese sind nötig, wenn sich der Tumor im Bereich des Trigonums befindet, bei multiplen Tumoren in der Harnblase und/oder bei High-grade-Tumoren. Das Diagnostikum der Wahl ist nach der aktuellen S3-Leitlinie zur Abklärung des oberen Harntraktes ein CT mit urografischer Phase. Alternativ wäre auch ein MRT mit Ausscheidungsphase zu diskutieren.

Endoskopische Therapie

Wird in der Zystoskopie ein Blasentumor diagnostiziert, kann dieser über ein Resektoskop in Allgemein- oder Spinalanästhesie abgetragen werden. Der Tumor wird auf herkömmliche Weise über

eine unter Strom gesetzte Metallschlinge (monopolar oder bipolar) abgetragen. Je nach Größe des Tumors muss dieser in mehreren Fraktionen entfernt werden. Neuere Studien verfolgen den Ansatz, derartige Tumoren en bloc abzutragen, um eine Tumorzellaussaat zu verringern und bessere Gewebeproben für die spätere histologische Auswertung zu generieren (Abb. 2, Abb. 3). Ein nachgewiesener Vorteil dieses En-bloc-Verfahrens ist die verbesserte Gewebebeurteilung sowie die Möglichkeit, einen Tumor pathologisch als R0 bzw. R1 einzustufen. Bzgl. des Einflusses dieses Verfahrens auf die Rezidiv- und Progressionsrate müssen weitere wissenschaftliche Studien abgewartet werden. ■

→ Literatur: springermedizin.de/mmw

→ Title and Keywords: **Cancer of the urinary bladder: Epidemiology, etiology, diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer** *Bladder cancer / photodynamic diagnosis / en bloc resection / risk factors*

→ Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Alexander Karl
Chefarzt der Klinik für Urologie
Barmherzige Brüder München
Romanplatz 93
D-80639 München
E-Mail: alexander.karl@barmherzige-muenchen.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Jede Makrohämaturie oder rezidivierende Mikrohämaturie bedarf der weiteren ärztlichen Abklärung.
2. Die Urologin/der Urologe wird mit einer Sonografie und einer Harnblasenspiegelung die möglichen Ursprungsorte für die vorliegende Hämaturie weiter abklären. Sind diese Untersuchungen unauffällig, muss zudem ein CT oder MRT des oberen Harntraktes erfolgen.
3. Ein Tumor in der Harnblase wird mittels Schlingen- oder modernen En-Bloc-Resektionsverfahren abgetragen. Die histologische Untersuchung entscheidet über das weitere therapeutische Vorgehen.

Literatur

1. Chen X, Liao J, Chen L et al (2015) Erratum to: En bloc transurethral resection with 2 micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *World J Urol* 33(7):997. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1007/s00345-014-1357-7>
2. Fontana G, Governa N, Aimé G, Polledro P, Ambruoso G, Cordara G, Borsa R (1997) Transurethral tissue vaporization: indications and limitations of the technique. Our experience in 105 cases. *Minerva Urol Nefrol* 49(3):173–177
3. Fritsche H-M, Otto W, Eder F, et al. Water-jet-aided transurethral dissection of urothelial carcinoma: A prospective clinical study. *J Endourol* 25(10):1599–603. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1089/end.2011.0042>
4. Geavlete B1, Multescu R, Georgescu D, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P (2012) Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors—results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology* 79(4):846–851. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1016/j.urology.2011.08.081>
5. Herr HW, Donat SM (2008) Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int* 102:1242–1246
6. Herrmann TR, Wolters M, Kramer MW (2017) Transurethral en bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer: trend or hype. *Curr Opin Urol* 27:182–190
7. Kramer MW, Rassweiler JJ, Klein J et al (2015) En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multi-center study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* 33(12):1937–1943. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1007/s00345-015-1568-6>
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2016) Cancer statistics, 2016. *Ca Cancer J Clin* 66:7–30