

Tumoren der Nieren und der Harnwege

Autoren: B.Steinke (Korr.), L.Bergmann, A.Lampel (AUO), W.Pomm

1. Nierenzellkarzinome

1.1. Epidemiologie und Klinik

Nierenzellkarzinome machen etwa 3% aller bösartigen Tumoren des Erwachsenenalters aus (17). Die Inzidenz beträgt in Deutschland 10-12 Fälle/100 000/Jahr, Männer sind doppelt so häufig betroffen als Frauen. Das Erkrankungsrisiko nimmt altersabhängig zu mit Gipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Weltweit und regional zeigen die Erkrankungsraten eine ansteigende Tendenz, zum Teil durch die verbesserte Diagnostik mit bildgebenden Verfahren.

Gesicherter Risikofaktor ist das Rauchen, sowie ein Phenacetinabusus mit analgetika-bedingter Nephropathie. Diskutiert werden als zusätzliche Faktoren Übergewicht, arterielle Hypertonie (Antihypertensiva, Diuretika) sowie die berufliche Exposition mit bestimmten Schadstoffen wie Asbest, Cadmium, Benzol u.a. Raffinerieprodukten sowie Chlorkohlenwasserstoffen (17). Ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko findet sich bei Dialysepatienten. Von diesen entwickeln etwa 40% Nierenzysten mit einem Geschlechtsverhältnis von Männern:Frauen von 3:1, dabei ist das Risiko eines Nierenzellkarzinoms gegenüber der Normalbevölkerung 40-fach erhöht, Geschlechtsverhältnis M:F= 7:1 (50% multiple, 10% bilaterale NZK). Bei der polyzystischen Nierenkrankheit ist die Inzidenz nicht erhöht, jedoch treten im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger multilokuläre und bilaterale Tumoren auf. Nach Nierentransplantation besteht ein etwa 7-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Neben dem sporadischen wird in 1% der Fälle ein familiäres Auftreten beobachtet. Hier wird eine autosomal dominant vererbte Form abgegrenzt von Tumoren, die sich im Rahmen des von-Hippel-Lindau-Syndroms entwickeln. Beide familiären Formen sind gekennzeichnet durch ein frühes Erkrankungsalter sowie bilaterales und multizentrisches Auftreten. Zytogenetisch bestehen Veränderungen am Chromosom 3, meist Deletionen, wobei beim von-Hippel-Lindau Syndrom die Deletion eines Tumor-Supressor-Gens (VHL-Gen) nachgewiesen werden konnte.

Zwischenzeitlich ist bekannt, dass auch bei den sporadischen Formen des Nierenzellkarzinoms Veränderungen im Bereich des VHL-Gens bei etwa 90% der Patienten zu beobachten sind (18). Die Inaktivierung dieses Gens führt zu vermehrter Expression verschiedener Wachstumsfaktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor) und PDGF (platelet derived growth factor). Da heute Substanzen zur Verfügung stehen, die diese Wachstumsfaktoren hemmen, haben diese Beobachtungen auch zunehmende Bedeutung für die Therapie.

1.2. Symptomatik

Symptome sind Hämaturie (60%), Flankenschmerzen (40%) und Schmerzen anderer Lokalisation oder Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und Gewichtsabnahme, entweder paraneoplastisch oder durch eine bereits eingetretene Metastasierung. Zunehmend häufiger werden die Tumoren als sonographischer Zufallsbefund entdeckt (bis 70% aller Karzinome), bevor sie symptomatisch werden. Diese asymptomatischen Tumoren sind meist auf die Niere begrenzt und haben dadurch eine bessere Prognose (5-Jahres-Überlebensrate > 75%) als symptomatische (10,17).

1.3. Diagnostik

Die Sonographie ist die wichtigste und einfachste Untersuchung zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss eines Nierentumors. Nächster Schritt bei Tumorverdacht ist die Computer- oder alternativ die MR-Tomographie von Abdomen und Becken, mit der in der Regel die definitive Diagnose gestellt werden kann. Praeoperativ ist dann neben der klinischen Untersuchung und der Bestimmung der Nierenfunktionsparameter einschließlich Urinstatus eine Röntgenuntersuchung des Thorax, ggf. mit Computertomographie, erforderlich. Urographie, Sequenzszintigraphie, Knochenszintigraphie oder Angiographie bleiben Einzelfällen mit entsprechender Fragestellung vorbehalten (10,17, s.a. Kap. G Erkrankungen der Niere).

1.4. Klassifikation

1.4.1. Histologische Klassifikation

Etwa 90-95% der bösartigen Nierentumoren sind Nierenzellkarzinome. Unter diesen sind die klarzelligen Karzinome mit 70-80% die größte Gruppe, davon abzugrenzen sind die papillären (chromophilen, 10-15%) und chromophoben Karzinome (5-10%) sowie Onkozytome (5-10%) und die sehr seltenen (< 1%) Sammelgangskarzinome, medullären Karzinome und meta-nephrogenen Adenome (10).

1.4.2. Stadieneinteilung (TNM-Klassifikation)

- T0 kein Primärtumor nachweisbar
 - T1 Tumor bis 7 cm, auf die Niere begrenzt (T1a: < 4cm, T1b: 4-7 cm)
 - T2 Tumor über 7 cm, auf die Niere begrenzt
 - T3 Invasion in größere Venen, Nebenniere oder perirenales Fettgewebe ohne Überschreitung der Gerota-Faszie
 - T3a Invasion in Nebenniere oder perirenales Fettgewebe
 - T3b Invasion in Nierenvene(n) oder V. cava unterhalb des Zwerchfells
 - T3c Invasion in V. cava oberhalb des Zwerchfells
 - T4 Durchbruch der Gerota-Faszie
-
- N0 keine Lymphknotenmetastasen
 - N1 Metastase in solitärem regionalem Lymphknoten
 - N2 Metastasen in mehr als einem Lymphknoten
-
- M0 keine Fernmetastasen
 - M1 Nachweis von Fernmetastasen

Stadiengruppierung (AJCC)

Sie ergibt sich aus dem TNM-Stadium wie folgt:

- Stadium I pT1N0M0
- Stadium II pT2N0M0
- Stadium III pT3N0 oder T1–3N1M0
- Stadium IV jedes pT4/ jedes pN2/ jedes M1

1.5. Therapie

1.5.1. Stadium I und II

Klassischer Standard ist die radikale Nephrektomie (10,17), die neben der Entfernung der Niere die regionale Lymphadenektomie umfasst. Die Operation kann offen oder endoskopisch und jeweils transabdominell oder von retroperitoneal durchgeführt werden (3,5,19), die 5-Jahres-Überlebensraten sind vergleichbar und liegen bei 80–90 %. Die ipsilaterale Adrenalektomie wird heute angesichts der niedrigen Inzidenz eines Nebennierenbefalls und der guten diagnostischen Möglichkeiten der Schnittbildverfahren nicht mehr generell vorgenommen (6,10). Zunehmend wird, insbesondere bei kleinen Tumoren unter 4 cm, auch bei normaler kontralateraler Niere ein organerhaltendes Verfahren im Sinne einer partiellen Nephrektomie (Polresektion, Keilresektion oder Heminephrektomie) unter elektiver Indikationsstellung als sog. „nephron sparing surgery“ durchgeführt, wobei die Ergebnisse der radikalen Nephrektomie vergleichbar sind (**Empfehlungsgrad B, 13,14,15**). Auch die partielle Nephrektomie kann laparoskopisch erfolgen (21). Sie ist unter imperativer Indikation Standard bei Einzelnieren, bilateralen Tumoren oder bereits präoperativ bestehender Niereninsuffizienz, um ein terminales Nierenversagen zu vermeiden. Gerade im letztgenannten Fall ist es wichtig, mit dem Patienten präoperativ interdisziplinär unter Einbeziehung eines Nephrologen das weitere Vorgehen zu besprechen, Vor- und Nachteile einzelner Behandlungsverfahren aufzuzeigen und auch über eine evtl. sich ergebende Dialysepflichtigkeit aufzuklären. Der Wert postoperativer adjuvanter Behandlungen ist bisher nicht gesichert, weder für eine Strahlen- noch für eine Systemtherapie. Der erfolgreichste Ansatz war bislang die adjuvante Behandlung mit autologer Tumorzellvakzine, für die in einer randomisierten Multizenterstudie ein positiver Effekt nachgewiesen wurde (12). Vor der Empfehlung zu einem generellen Einsatz muss dieses Behandlungsverfahren aber weiter geprüft werden. Eine adjuvante Behandlung außerhalb von Studien ist somit derzeit nicht indiziert (7).

1.5.2. Stadium III

Standard ist auch hier die radikale Operation (10,17). Im Stadium pT3N0 sind damit 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 35–60% selbst bei ausgedehnten Tumorthromben zu erreichen, ein Lymphknotenbefall reduziert dagegen die Prognose auf 15–30%. Der Stellenwert einer radikalen Lymphadenektomie ist umstritten. Ein Vorteil für eine adjuvante Strahlen- oder Systemtherapie konnte nicht gesichert werden, die Ansätze einer Vakzinierung mit autologen Tumorzellen müssen weiter verfolgt werden (7).

1.5.3. Stadium IV

Bei T4-Tumoren ohne Fernmetastasen kann die Operation zu längeren Remissionen führen und ist deshalb anzustreben. Bei solitären Metastasen können durch Operation von Metastase und Primärtumor (radikale Nephrektomie) 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 40% erreicht werden (bei allerdings sicher selektionierten Patienten). Eine primär chirurgische Behandlung ist auch noch bei wenigen (bis 3) umschriebenen, operablen Metastasen (10,17) sinnvoll.

Bei disseminierter Erkrankung mit multiplen Metastasen ist eine Standardtherapie nicht etabliert (2,8,10,17), wenn auch in einer Metaanalyse ein Überlebensvorteil für die Behandlung mit Interferon-alpha nachgewiesen werden konnte. Eine Operation des Primärtumors als alleinige Maßnahme, also ohne anschließende systemische Therapie, sollte nur bei Komplikationen wie z.B. rezidivierenden Blutungen oder drohender Infiltration von Nachbarorganen wie z.B. dem Darm vorgenommen werden. Eine spontane Remission von Metastasen nach Tumornephrektomie ist extrem selten. Der Stellenwert

der Tumorembolisation ist eingeschränkt durch das häufige Postinfarktsyndrom mit Schmerzen, Fieber und gastrointestinalen Symptomen. Zytostatika und Hormontherapien erzielen Remissionsraten < 10% (2,10,17).

Interferon alpha hat eine nachgewiesene Wirksamkeit beim Nierenzellkarzinom mit Remissionsraten zwischen 10 und 20 % (8). In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration konnte für diese Behandlung bei metastasierten Tumoren eine Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate um 44% dokumentiert werden, die mediane Überlebenszeit konnte um etwa 4 Monate verlängert werden (4). Dabei ist Interferon insbesondere dann gut wirksam, wenn der Primärtumor operativ entfernt wurde (4,11,16). Möglicherweise lässt sich das Ergebnis noch durch die zusätzliche Gabe von Vinorelbin verbessern, wie zumindest in einer randomisierten Studie nachgewiesen (20).

Interleukin-2 wird in Amerika oft in einer hochdosierten, intravenösen Form angewendet. Langzeitremissionen werden gelegentlich beobachtet, randomisierte Daten insbesondere gegenüber Interferon sind aber rar, eine Metaanalyse ergab keinen sicher positiven Effekt (1,4,8). Wegen der hohen Toxizität der Therapie wird diese in Europa und auch in Deutschland praktisch nicht eingesetzt. Für niedrigdosiertes, subcutanes Interleukin-2 als Monotherapie ist eine Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen. Dies gilt auch für die Kombination mit Interferon (4). In einer deutschen Studie konnte die mittlere Überlebenszeit durch die kombinierte Behandlung mit Interferon alpha, sc. Interleukin-2 und 5-Fluorouracil gegenüber der Behandlung mit Interferon und Vinblastin von 16 auf 25 Monate verbessert werden (1). Die Dreifachkombination ist aber toxisch und kann deshalb nicht generell empfohlen werden.

Neu in die Behandlung der Nierenzellkarzinome eingeführt wurde in den letzten Jahren die sogenannte „targeted therapy“, eine Behandlung mit Substanzen, die für das Tumorstadium notwendige Wachstumssignale, die z.B. durch Veränderungen des VHL-Gens entstehen, hemmen. Hierher gehören die Behandlung mit Antikörpern gegen bestimmte Rezeptoren (EGF, VEGF) und die Behandlung mit Hemmstoffen von Tyrosinkinase, die in der Signaltransduktion eine wichtige Rolle spielen. Die meisten klinischen Erfahrungen bestehen mit Bevacizumab, einem VEGF-Antikörper sowie Sorafenib und Sunitinib, sog. „multi-target“ Tyrosinkinasehemmern, die die Signaltransduktion verschiedener Rezeptoren, u.a. KIT, VEGF und RAF-Kinase hemmen. In einer randomisierten Studie konnte mit hochdosiertem Bevacizumab (10 mg/kg KG alle 2 Wochen iv) die rezidivfreie Überlebenszeit gegenüber einer Placebo-Gruppe signifikant gesteigert werden (22). Da die Studie ein Crossover beinhaltete, war die mediane Überlebenszeit der beiden Gruppen allerdings nicht unterschiedlich. Weitere Studien mit dieser Substanz sind aber begonnen. Sehr günstige Ergebnisse sind in einer randomisierten Studie auch für Sorafenib ermittelt worden mit einer Verdoppelung der medianen Überlebenszeit vorbehandelter Patienten von 3 auf 6 Monate gegenüber einer Placebobehandlung (9), sodass diese Substanz für die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in den USA zugelassen wurde. Für Sunitinib konnte bei vortherapierten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in Phase-II Studien eine Remissionsrate von ca. 40% erreicht werden (18). Randomisierte Studien mit dieser Substanz werden zur Zeit durchgeführt.

Angesichts der Fülle unterschiedlicher Daten und insbesondere angesichts der neuen Substanzen sind Therapieempfehlungen als Standards nur bedingt zu geben. Wenn möglich sollte die Behandlung im Rahmen von Studien erfolgen. Außerhalb von Studien sind bei der palliativen Zielsetzung mögliche Nebenwirkungen der Behandlung zu beachten und Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und der Wunsch des Patienten in

die Therapieentscheidung mit einzubeziehen. Am besten abgesichert sind eine Monotherapie mit Interferon-alpha in mittlerer Dosis (5-10 Mio IU/m² KO 3-5x/Woche), wenn möglich nach Entfernung des Primärtumors, die Behandlung mit der Kombination Vinblastin/Interferon-alpha (Vinblastin 0,1 mg/kg KG alle 3 Wochen, Interferon 10 Mio IU 3x/Woche, 19) oder die Kombinationsbehandlung mit Interferon, Interleukin und 5-FU (**Empfehlungsgrad A, 1,4,11**). Bei Versagen dieser Initialtherapie ist ein Behandlungsversuch mit Sorafenib (400 mg 2x täglich, **Empfehlungsgrad A, 9**) oder auch Sunitinib (50 mg/die) gerechtfertigt. Inwieweit die neuen Substanzen Eingang in die Erstlinientherapie finden werden, kann erst nach Vorliegen der Ergebnisse laufender Studien entschieden werden. Essentiell ist immer eine optimale supportive Therapie. Bei umschriebenen Schmerzen, z.B. durch Knochenmetastasen, ist eine palliative lokale Strahlentherapie indiziert sowie die Applikation von Bisphosphonaten.

1.6. Nachsorge

Studiendaten zum Stellenwert der Nachsorge liegen nicht vor (10,17). Sie soll zu einer frühzeitigen Erkennung von Solitärmetastasen mit dem Ziel der operativen Sanierung führen. Die Nachsorgeuntersuchungen sollten sich am Stadium und der Rezidivgefahr orientieren. Metastasen treten häufig primär in der Lunge auf (50-60%), daneben sind Leber und Knochen (je etwa 30%) typische Metastasierungsorte, in 6% kommt es zu einer zerebralen Metastasierung. Lokalrezidive sind nach Operation organbegrenzter Tumoren selten (5%).

Somit ist neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung die Röntgen-Thorax-Untersuchung in zunächst ¼-jährlichen, nach 3 Jahren in ½-jährlichen und nach 5 Jahren in jährlichen Abständen sinnvoll (10,17). In gleichen Abständen empfiehlt sich die Sonographie des Oberbauches inklusive der Nierenloge oder der organerhaltend operierten Niere. Eine Computertomographie des Abdomens ist nach radikaler Tumornephrektomie nur einmal pro Jahr über einen Zeitraum von 5 Jahren sinnvoll. Nach organerhaltender Nierenoperation sollte eine Computertomographie als Basisuntersuchung 6 Wochen postoperativ erfolgen, um später Narbengewebe von einem Rezidiv unterscheiden zu können, dann ebenfalls – in Ergänzung zur Sonographie - nur einmal jährlich. Weiterführende Untersuchungen wie die Skelettszintigraphie richten sich nach den jeweiligen klinischen Befunden. Bei solitären Spätmetastasen sind durch Operation günstige Ergebnisse zu erzielen. Bei disseminierten Metastasen gelten die für das Stadium IV gemachten Ausführungen.

1.7. Literatur

1. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U et al: Interleukin-2 and Interferon-alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: A prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Cell Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). J Clin Oncol 22 (2004) 1188-1194
2. Atzpodien J, Reitz M: Chemoimmuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Onkologe 10 (2004) 934-940
3. Battaglia M, Ditunno P, Martino P et al: prospective randomized trial comparing high lumbotomic with lararotomic access in renal cell carcinoma surgery. Scand J Urol Nephrol 38 (2004) 306-314
4. Coppin C, Porszolt F, Awa A et al.: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005 (1) CD001425
5. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF et al: Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 173 (2005) 38-41
6. DeSio M, Autorino R, DiLorenzo G et al: Adrenalectomy: defining ist role in the surgical treatment of renal cell carcinoma. Urol Int 71 (2003) 361-367

7. Doehn C, Jocham D: Adjuvante Behandlungsmöglichkeiten nach operativer Therapie des nicht-metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Onkologie* 10 (2004) 968-977
8. Doehn C, Kausch I, Jocham D: Immuntherapie urologischer Tumoren *Onkologie* 11 (2005) 536-553
9. Escudier B, Szczylik C, Eisen T et al: Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Proc ASCO* 2005, Abstr. 4510
10. Fischer C, Oberneder RB: Nierenzellkarzinom. In: Deutsche Krebsgesellschaft eV (Hrsg.): *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002*.
11. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al: Nephrectomy followed by interferon alpha-2b compared with interferon alpha-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *New Engl J Med* 345 (2001) 1655-1659
12. Jocham D, Richter A, Hoffmann L et al: Adjuvant autologous renal tumor cell vaccine and risk of tumor progression in patients with renal cell carcinoma after radical nephrectomy : phase III randomized controlled trial. *Lancet* 363 (2004) 594-599
13. Lau WK, Blute ML, Weaver AL et al.: Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 75 (2000) 1236-1242
14. Lee CT, Katz J Shi W et al.: Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. *J Urol* 163 (2000) 730-736
15. Marszalek M, Ponholzer A, Brossner C et al: Elective open nephron-sparing surgery for renal masses: single center experience with 129 consecutive patients. *Urology* 64 (2004) 38-42
16. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 358 (2001) 966-970
17. Motzer RJ (ed): *Renal cell carcinoma. Sem Oncol* 27, 113-240 (2000)
18. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al: Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma *J Clin Oncol* 24, 16-24 (2006)
19. Permpongkosol S, Chan DY, Link RE et al: Laparoscopic radical nephrectomy: long-term outcomes. *J Endourol* 19 (2005) 628-633
20. Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M et al.: Prospective randomized trial of interferon alpha-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 17 (1999) 2859-2867
21. Roigas J, Deger S: Minimal-invasive Operationstechniken bei kleinen Nierentumoren. *Aktueller Stand. Onkologie* 10 (2004) 959-967
22. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al: A randomized trial of bevacizumab, an antivascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349 (2003) 427-434

2. Tumoren der Harnwege

2.1. Epidemiologie

Inzidenz etwa 25/100 000/Jahr, Männer sind 2–3-fach häufiger betroffen als Frauen. Überwiegende Lokalisation ist die Harnblase (93%), deutlich seltener sind Ureter- (3%) bzw. Nierenbeckenkarzinome (4%) (12,13,16)

Risikofaktoren sind :

- Zigarettenrauchen (2–4-fach erhöhtes Risiko)
- Exposition gegen aromatische Amine (Benzidin und Derivate)
- langdauernde Behandlung mit Medikamenten wie Cyclophosphamid oder Phenacetin
- chronische Harnwegsinfekte, jahrelange Behandlung mit Dauerkathetern

2.2. Symptomatik

Erstsymptom bei 80% der Patienten ist eine Mikro- oder schmerzlose Makrohämaturie (12).

2.3. Diagnostik

Basisuntersuchungen sind neben der klinischen Untersuchung die Analyse des Urinsediments, fakultativ die Urinzytologie. In der Regel werden auch Urographie und Abdomensonographie im Rahmen der Basisdiagnostik durchgeführt. Eine ungeklärte Hämaturie oder Tumorverdacht erfordern die Zystoskopie, bei der dann die definitive Diagnose gestellt wird. Dabei erfolgt auch die histologische Klärung durch transurethrale Resektion (TUR). Das Carcinoma in situ kann sich mangels exophytischen Wachstums der endoskopischen Diagnose entziehen, bei Verdacht ist deshalb immer eine Urinzytologie erforderlich (3). Bei oberflächlichen Tumoren (Ta,Tis,T1) sind weiterführende Untersuchungen nicht notwendig. Bei invasiven Tumoren sollten zum Staging eine Röntgenuntersuchung des Thorax erfolgen, praeoperativ zudem Laboranalysen, insbesondere der Nierenfunktion. Eine Computertomographie von Abdomen und Becken gehört ebenfalls zum präoperativen Standard (16), es ist jedoch eine hohe Fehlerquote bei Aussagen in Bezug auf Tumorinfiltration und Lymphknotenbefall zu bedenken (3,12).

Histologie

90% der Tumoren sind Urothelkarzinome. Die selteneren Adeno- und Plattenepithelkarzinome haben eine sehr schlechte Prognose.

Differenzierungsgrad der Urothelkarzinome:

- G1 gut differenziert
- G2 mäßig differenziert
- G3 schlecht differenziert
- G4 undifferenziert, anaplastisch
- GX Differenzierungsgrad nicht zu beurteilen

2.4. Stadieneinteilung (TNM-Klassifikation)

- Ta nicht invasives papilläres Karzinom
- Tis Carcinoma in situ (flacher Tumor)
- T1 Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
- T2 Tumor infiltriert Muskulatur

- T2a Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (weniger als 50% der Wanddicke)
- T2b tiefe Invasion der Muskulatur (mehr als 50% der Wanddicke)
- T3 Tumor infiltriert Fettgewebe
 - T3a mikroskopische Infiltrate
 - T3b makroskopische Invasion
- T4 Tumor infiltriert benachbarte Organe
 - T4a Invasion in Prostata, Uterus oder Vagina
 - T4b Infiltration der Bauchdecke oder der Beckenwand

- N0 kein Nachweis regionaler Lymphknotenmetastasen
- N1 solitäre Lymphknotenmetastase bis 2 cm Durchmesser
- N2 solitäre Lymphknotenmetastase 2–5 cm oder Nachweis mehrerer Lymphknotenmetastasen bis maximal 5 cm Durchmesser
- N3 Lymphknotenmetastasen über 5 cm

- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Nachweis von Fernmetastasen

Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation und AJCC-Kriterien:

Stadium 0a: Ta N0 M0

Stadium 0is: Tis N0 M0

Stadium I: T1 N0 M0

Stadium II: T2a N0 M0, T2b N0 M0

Stadium III: T3a N0 M0, T3b N0 M0, T4a N0 M0

Stadium IV: jedes T4b, jedes N1–3, jedes M

70–80% der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose einen oberflächlichen Tumor in den Stadien 0 oder I auf (12).

2.5. Therapie

Die Therapiestrategie ist risikoadaptiert und richtet sich vor allem nach dem Ausgangsstadium und dem Tumorgrading.

2.5.1. Oberflächliches Harnblasenkarzinom

Stadium 0a:

- geringes Progreßrisiko (Ta G1–2): transurethrale Tumorresektion (3, 16)
- mittleres Risiko (Ta G2-3), rasch rezidivierende Ta-Tumoren: transurethrale Tumorresektion plus adjuvante intravesikale Immuntherapie mit BCG oder intravesikale zytostatische Therapie (Empfehlungsgrad A, 8,14,19). Diese reduziert das Rezidivrisiko signifikant, ist allerdings ohne wesentlichen Einfluß auf die Progressionsrate zum invasiven Harnblasenkarzinom und die Überlebenszeit. BCG hat bei ungünstigen Prognosefaktoren (G3) einen besseren Effekt auf die Rezidivrate als die Chemotherapie (5,14,18).

Stadium 0is:

- transurethrale Tumorresektion plus adjuvante Immuntherapie mit BCG intravesikal (Empfehlungsgrad A, 6,14). In diesem Stadium ist die Überlegenheit von BCG gegenüber der Chemotherapie mit Epirubicin bezüglich der Rezidivrate in einer randomisierten Studie gesichert (6).

Stadium I:

- transurethrale Tumorresektion plus adjuvante Immuntherapie mit BCG intravesikal oder lokale zytostatische Therapie (Empfehlungsgrad A, 8,14,19). Wie bei den Ta-Tumoren ist die BCG-Therapie bei aggressiven Tumoren der Chemotherapie in Bezug auf die Rezidivrate überlegen (5,14,18). Nach einer neuen randomisierten Studie ist eine reduzierte BCG-Dosis (27 mg BCG-Connaught) genauso wirksam wie die Standard-Dosis von 81 mg bei geringerer Nebenwirkungsrate (11).
- rasch rezidivierende Tumoren mit mittlerem und hohem Risiko (T1G3): radikale Zystektomie (3, 16).

2.5.2. Invasives Harnblasenkarzinom

Stadium II:

- radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie (3,12,15). Damit lässt sich eine 5-Jahres-Überlebensraten von 80-90% erzielen (20). Die Urinableitung erfolgt alters- und komorbiditätsabhängig in Form eines kontinenten Reservoirs oder einer inkontinenten Stomaversorgung (intestinales Conduit). Sowohl für die adjuvante als auch für die neoadjuvante Chemotherapie ist ein positiver Effekt in Metaanalysen nachweisbar (1,2), insbesondere gilt dies für die neoadjuvante Therapie mit Cis-Platinhaltigen Therapieschemata. Hier wurde eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate um 5% dokumentiert (1). Eine neoadjuvante Therapie, z.B. mit Cis-Platin/Gemcitabin (s.u.) kann damit in Einzelfällen auf individueller Basis überlegt werden. Für die adjuvante Therapie sind die Ergebnisse ungünstiger (2). Die in den einzelnen Studien eingesetzten Therapieschemata sind zudem sehr unterschiedlich, sodass eine generelle Empfehlung nicht gegeben werden kann, die adjuvante Therapie ist deshalb außerhalb von Studien nicht indiziert (3,16). Eine adjuvante Strahlentherapie ist ohne Effekt (16,21). Bei inoperablen Patienten ist eine definitive Strahlentherapie möglich, die Ergebnisse sind hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit aber schlechter als die der Operation (**Empfehlungsgrad A, 17**). Die primäre kombinierte Radio-/Chemotherapie als organerhaltendes Therapieverfahren, bei mangelndem Ansprechen mit Salvage-Zystektomie, wird in Studien geprüft. Die Ergebnisse sind vielversprechend, verlässliche Daten, insbesondere randomisierter Studien, fehlen aber (9,14), Durchführung deshalb derzeit nur in Studien.

2.5.3. Organüberschreitendes und metastasierendes Harnblasenkarzinom

Stadium III:

- wie Stadium II. Die Ergebnisse der Operation sind schlechter mit 5-Jahres-Überlebensraten von 45% (Stadium T4aN0) – 60% (Stadium T3N0) (20). Für die neoadjuvante und adjuvante Therapie gelten die oben gemachten Ausführungen, aufgrund der Datenlage kann eine neoadjuvante Therapie außerhalb von Studien bei T3b- und T4a-Tumoren empfohlen werden. Die adjuvante Therapie sollte Studien vorbehalten bleiben. Für die primäre kombinierte Radio-/Chemotherapie gelten ebenfalls die für das Stadium II gemachten Aussagen.

Stadium IV:

- operabel sind nur wenige Patienten mit kleinen Lymphknotenmetastasen. Hier lässt sich aber noch eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 30% erreichen (20).
- bei lokoregional begrenzter Erkrankung ist in Einzelfällen eine primäre Radiochemotherapie möglich. Ansonsten:
- primäre palliative zytostatische Therapie. Hiermit lassen sich Ansprechraten von 50 - 70% erzielen. Eine Kombinationschemotherapie ist der alleinigen Cis-Platin-

Monotherapie überlegen und führt zu einer Verlängerung der mittleren Überlebenszeit um etwa 4 Monate mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von etwa 12% (Empfehlungsgrad A, 15).

- Als Standard kann heute die Kombination Cis-Platin/Gemcitabin gelten (Empfehlungsgrad A, 10). Sie ist hinsichtlich Remissionsrate und Überlebenszeit gleich wirksam wie das klassische MVAC-Protokoll und deutlich weniger toxisch. Die MVAC-Therapie (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cis-Platin) sollte wegen der hohen Toxizität nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden unter Begleittherapie mit G-CSF.
- In Einzelfällen kann nach Downstaging bei T4bN0-Tumoren ohne Fernmetastasen eine palliative Zystektomie überlegt werden oder palliative Harnableitung mit oder ohne Zystektomie bei lokalen Problemen (z.B. Harnstauungsniere, Blutungen)

2.5.4. Therapieschemata

topische Therapie: mit BCG-Impfstoff als Immuntherapie oder als zytostatische Therapie mit Mitomycin C (20–40 mg/20 ml NaCl), Epirubicin (40–60 mg/50 ml NaCl) oder Doxorubicin (50–80 mg/50 ml NaCl).

Chemotherapie:

- Cisplatin/Gemcitabin: Gemcitabin 1000 mg/m² KO 30-min-Infusion Tag 1, 8, 15; Cisplatin 70 mg/m² KO 1-h-Infusion Tag 2, Wiederholung Tag 29
- MVAC: Methotrexat 30 mg/m² KO Tag 1, 15, 22; Vinblastin 3 mg/m² KO Tag 2, 15, 22; Doxorubicin 30 mg/m² KO Tag 2; Cisplatin 70 mg/m² KO Tag 2. Wiederholung Tag 29. Diese Therapie sollte nur in erfahrenen Zentren zum Einsatz kommen. Anschließende Behandlung mit G-CSF zur Reduktion des Risikos der febrilen Neutropenie.
- Remissionsraten von 50% mit allerdings etwas kürzerer mittlerer Überlebenszeit werden (4) für Paclitaxel/Carboplatin (Paclitaxel 200 mg/m² KO 3-h-Infusion Tag 1, Carboplatin AUC 5–6 15-min-Infusion Tag 1) berichtet. Studien haben hier aber eher ungünstige Patientenpopulationen aufgenommen. Das Regime stellt insbesondere eine Alternative bei eingeschränkter Nierenfunktion dar.
- Cisplatin/Paclitaxel (Paclitaxel 135 mg/m² KO 3-h-Infusion Tag 1, Cisplatin 70 mg/m² KO 30-min-Infusion Tag 1) ist in Phase II-Studien vergleichbar effektiv wie MVAC oder Gem/DDP.
- Eine Monotherapie mit Gemcitabin (1000 mg/m² KO wöchentlich 3-mal, Wiederholung alle 4 Wochen) bietet sich als Alternative für Patienten mit reduzierter Knochenmarkreserve oder in reduziertem Allgemeinzustand an. Auch Paclitaxel kann als palliative wöchentliche Monotherapie (80 mg/m² über 1 h i.v.) eingesetzt werden. Beide Monotherapeutika besitzen auch Wirksamkeit als palliative second-line Therapie (3,16).

2.6. Nachsorge

Bei allen lokalen Behandlungen ist wegen des Rezidivrisikos, das insbesondere bei Tumoren mit mittlerem und hohem Risiko bis zu 80% in zehn Jahren beträgt, neben der klinischen und sonographischen eine zystoskopische Kontrolle zunächst alle drei Monate erforderlich. Beim Karzinoma in situ ist zudem die Urinzytologie in gleichen Abständen notwendig (3). Nach radikaler Zystektomie klinische Kontrollen mit Röntgen-Thorax, Sonographie und Labor zunächst in dreimonatigen, nach zwei Jahren in halbjährlichen Abständen. Bei Patienten mit kontinenter Harnableitung muß aufgrund der Ammoniumrückresorption zur Vermeidung einer metabolischen Azidose der Säure-Basenstatus regelmäßig überwacht und ggf. eine Azidose durch Bicarbonat-haltige

Medikamente ausgeglichen werden. 5–10% der Patienten mit Blasenkarzinom entwickeln im Verlauf einen Tumor der oberen Harnwege, deshalb werden jährliche Urogrammkontrollen empfohlen (3).

2.7. Literatur

1. Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361 (2003) 1927-1934
2. Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration: Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 48 (2005) 189-199.
3. Böhle A, Müller M, Otto Th: Harnblasenkarzinom. In: Deutsche Krebsgesellschaft eV (Hrsg.): Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002
4. Bokemeyer C, Hartmann J T, Kollmannsberger C et al: Neue Entwicklungen in der Chemotherapie urogenitaler Malignome. *Akt Onkologie* 107 (1999) 132–145.
5. Cheng CW, Chan SF, Chan LW et al: Twelve-year follow up of a randomized prospective trial comparing bacillus Calmette-Guerin and epirubicin as adjuvant therapy in superficial bladder cancer. *Int J Urol* 12 (2005) 449-455
6. DeReijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ et al: Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer --Genito-Urinary Group phase III trial. *J Urol* 173 (2005) 405-409
7. Dimopoulos MA, Galani E: Randomized trials of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer. *Sem Urol Oncol* 19 (2001) 59-65
8. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B: Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 21 (2001), 765-769
9. Kuczyk M, Turkeri L, Hammerer P et al: Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer? *Eur Urol* 44 (2003) 57-64
10. Maase von der H, Sengelov L, Roberts JT et al.: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23 (2005) 4602-4608
11. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsana E et al: Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 174 (2005) 1242-1247
12. Meijden van der APM: Bladder cancer. *Brit Med J* 317 (1998), 1366-1369
13. Metts MC, Metts JC, Milito SJ et al.: Bladder cancer: a review of diagnosis and management. *J Natl Med Assoc* 92 (2000) 285-294
14. Nilsson S, Ragnhammar P, Glimelius B et al.: A systematic overview of chemotherapy effects in urothelial bladder cancer. *Acta Oncol* 40 (2001) 371-390
15. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH et al: Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 15 (1997) 2564-2569
16. Schöffski P, Dunst J, Hörtl W et al: Harnblasenkarzinom. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg): *Kompodium internistische Onkologie*, Springer Verlag Heidelberg, 4. Aufl. (2006) 4977-5018
17. Shelley MD, Barber J, Wilt T et al: Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (4), CD002079
18. Shelley MD, Court JB, Kynaston H et al: Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus Mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (4) CD 001986
19. Shelley MD, Court JB, Kynaston H et al.: Intravesical bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (3), CD003231
20. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al.: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 19 (2001) 666-675
21. Widmark A, Flodgren P, Damber JE et al: A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 42 (2003) 567-581

3. Anschriften der Verfasser

Herr
CA Prof. Dr. B. Steinke (Korr.)
Chefarzt
Krankenhausstr. 30
78628 Rottweil
E-mail: b.steinke@gesundheitszentren.de

Herr
Prof. Dr. L. Bergmann
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt
E-mail: L.Bergmann@em.uni-frankfurt.de
E-mail: kontakt@prof-bergmann.de

Herr
Prof.Dr. A. Lampel (AUO)
Klinik für Urologie
78045 Villingen-Schwenningen
E-mail: alexander.lampel@sbk-vs.de

Herr
Prof. Dr. med. W. Pommer (GN)
Vivantes Humboldt-Klinikum
Innere Medizin – Nephrologie
Am Nordgraben 2
D-13509 Berlin
Email: wolfgang.pommer@vivantes.de