



© MatriTech GmbH, Freiburg

# Blasenkrebs

## Früherkennung kann Leben retten

**Prof. Dr. rer. nat. Peter Oehr**  
Medizinische Fakultät der Universität  
Bonn

### Das Risiko für ein Harnblasenkarzinom und dessen Problematik wird oft unterschätzt.

Jedes Jahr erkranken mehr als 24.000 Menschen in Deutschland an einem Harnblasenkarzinom, einem bösartigen Tumor, der aus dem sogenannten Urothel in der Harnblase entsteht. Urothel ist die Bezeichnung für das Zellgewebe, das den gesamten ableitenden Harnweg zwischen Nierenbecken und der äußeren Harnröhrenmündung innen auskleidet. Männer sind dabei nahezu dreimal so häufig betroffen wie Frauen. Das Erkrankungsalter steigt ab dem 40sten Lebensjahr mit zunehmendem Alter. Bei bösartigen Neubildungen der Harnblase handelt es sich fast immer um Urothelkarzinome, die auch als Transitionalzellkarzinome (Übergangszellkarzinome) bezeichnet werden und häufig multifokal (gleichzeitig an verschiedenen Stellen des selben Organs) vorkommen.

Etwa 85 % der Betroffenen weisen bei der Erstdiagnose einen oberflächlichen Tumor auf, der in der Regel durch transurethrale Resektion (TUR) behandelt wird. Die Heilungschancen hängen davon ab, ob der Tumor in einem frühen Stadium erkannt wird. Doch bis zu 30 % der Patienten leiden zum Zeitpunkt der Diagnose bereits an einem invasiven Karzinom. Das verringert die Überlebenschancen dramatisch. Eine große Problematik

beim Harnblasenkarzinom ist die **häufige Rezidivierung**: innerhalb von fünf Jahren entwickeln ungefähr 70 % der Patienten nach alleiniger TUR ein Rezidiv, und jährlich sterben etwa 4000 Männer und 2000 Frauen wegen eines Harnblasenkarzinoms.

### Das Harnblasenkarzinom kann unterschiedliche Ursachen haben.

Die Risikofaktoren sind weitgehend bekannt. Als auslösender Faktor gilt insbesondere das **Tabakrauchen**. Bei über 70 Substanzen aus Tabakrauch ist nachgewiesen, dass sie chemisch krebserregend sind oder im Verdacht stehen, Krebs zu erzeugen. Hinzu kommt die im Zigarettenrauch vorhandene und dem Konsumenten normalerweise nicht bekannte **Radioaktivität**. Beim Rauchen tritt eine Strahlenexposition der Bronchien durch die Aufnahme der radioaktiven Substanzen Polonium-210 (Po-210) und Blei-210 (Pb-210) durch die Tabakwurzel aus dem Erdboden, und von Radon (Rn-222) durch die Tabakblätter aus der Luft auf. Bekannt ist, dass Po-210 und Pb-210 als energiereiche alfa-Strahler Krebserkrankungen bewirken können oder im menschlichen Gewebe irreversible Schäden anrichten. Als prominentes Beispiel gilt Alexander Walterowitsch Litwinenko, der kürzlich mit Po-210 vergiftet wurde.

Hinzu kommt nach Inhalation des Rauches die Affinität von aerosolgebundenen Folgeprodukten aus der Atemluft an Teer, mit der Folge einer unvollständigen Ausatmung dieser natürlichen Radionuklide bei Rauchern. Da davon auszugehen

ist, dass die Exkretion der Substanzen über das Urogenitalsystem erfolgt, kann man die Harnblase hinsichtlich der bereits genannten chemischen Rauchprodukte und zusätzlich der Radioaktivität als besonders kritisches Organ betrachten. **Es ist davon auszugehen, dass die Wechselwirkung zwischen chemischen Cancerogenen und Strahlenwirkung das Krebsrisiko potenziert.** Das Problem betrifft neben den Rauchern auch Nichtraucher, denn die chemische Zusammensetzung von Passivrauch gleicht qualitativ der des Tabakrauchs, den Raucher inhalieren.

Weitere Ursachen für Harnblasenkrebs sind **berufliche Expositionen**: Arbeiter in Farb-, Gummi- und Textilindustrie, Friseurre. Darüber hinaus betroffen sind Personen mit Kontakt zu Ruß-, Pech- und Steinkohlenteer. Etwa 10 % der Erkrankungen bei Männern bzw. 5 % der Fälle bei Frauen werden als berufsbedingt angesehen.

**Nicht berufliche Ursachen** können chronische Entzündungen (Paraplegie) und Bilharziose (= Parasitenerkrankung, die vor allem in den Tropen und Subtropen auftritt) sein.

**Genetische Besonderheiten**, wie ein „schneller“ oder „langsamer“ Acetylierstatus des N-Acetyltransferase-2-Gens (NAT2-Gen), sind Faktoren für die Entwicklung verschiedener Erkrankungen, inklusive des urothelialen Blasenkarzinoms.

Die **Strahlentherapie von Krebserkrankungen** im Bereich des Beckens (z. B. bei Frauen Zervixkarzinom oder bei Männern Prostatakarzinom) kann zu sogenannten sekundären Harnblasenkarzinomen führen. Eine sekundäre Krebserkrankung wird meist definiert als eine im Zeitraum von > 5 Jahren seit der Strahlentherapie einer primären Krebserkrankung auftretende, folgende Krebserkrankung, die als neuer Tumor einem anderen histologischen Typ angehört (sekundäres Karzinom bzw. zweites Primärkarzinom), und in der Nähe des Strahlenbehandlungsfeldes liegt. Als Beispiel sei das Prostatakarzinom genannt. Primär handelt es sich bei der Indikation „Strahlentherapie des Prostatakarzinoms“ um eine Indikation mit einer Risiko/Nutzen Abwägung, bei der oftmals Strahlentherapie eingesetzt wird, um den Primärtumor zu beseitigen. Das Risiko schließt allerdings ein, dass diese Therapie insbesondere zu sekundären Harnblasenkarzinomen oder zu Rektumkarzinomen führt. Bei der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms beträgt die geschätzte Risiko- zu-

nahme für ein Harnblasenkarzinom 50 % nach 8 Jahren. Der augenblickliche Trend zur Früherkennung des Prostatakarzinoms beinhaltet, dass das Durchschnittsalter der Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom abnimmt, und die Lebenserwartung nach Therapie sich erhöht. Wer bereits im Alter von 50 Jahren eine entsprechende Strahlentherapie erhielt, sollte daher spätestens 5 Jahre danach in die Gruppe von Risikopatienten für ein sekundäres Harnblasenkarzinom einbezogen werden.

### Symptome kommen oft zu spät für die rechtzeitige Früherkennung

In über 90 % der Fälle ist das Leitsymptom für Krebserkrankungen der ableitenden Harnwege die sichtbare (Makro-) oder unsichtbare (Mikro-) Blutbeimengung (**Hämaturie**) im Urin. Die meist schmerzlose Makrohämaturie ist mit etwa 80 % Kardinal- und Frühsymptom. Weitere Anzeichen (Spätsymptome fortgeschrittener Harnblasenkarzinome) sind das Auftreten von Schmerzen während des Urinierens, häufiger Harndrang ohne wirklichem Wasserlassen und Flankenschmerzen bei tumorbedingter Harnstauungsniere. Bei jeder Mikro- oder Makrohämaturie ist eine weiterführende urologische Abklärung notwendig.

### Früherkennung des Blasenkarzinoms

Die Latenzzeit zwischen Karzinogenexposition und Tumordiagnose kann viele Jahre betragen. Daraus ergibt sich eine Notwendigkeit einer Kontrolle auf Früherkennung.

Screening von präkanzerösen Läsionen oder Früherkennung des Harnblasenkarzinoms bei Risikogruppen ist jedoch bislang nicht etabliert.

### Welchen realistischen Stellenwert hat der aktuelle Goldstandard?

Die Sonographie steht an erster Stelle der Abklärung einer Hämaturie, und andere Ursachen einer Hämaturie müssen zunächst ausgeschlossen werden. Weitere Schritte sind ein Ausscheidungsurogramm, konventionelle Weißlicht-Zystoskopie (Harnröhren und Blasenspiegelung) und Urinzytologie (Untersuchung der Zellen im Urin) zum Nachweis mittelgradig differenzierter und entdifferenzierte Tumoren. Computertomographie und MRI sind weiterhin optionale Maßnahmen.

Die konventionelle Weißlicht-Zystoskopie und Urinzytologie werden derzeit noch als „golden standard“ in der Dia-

### gnostik und Überwachung des Harnblasenkarzinoms angesehen.

Die Zystoskopie ist eine urologische Untersuchung der Harnblase, bei der mit einem speziellen Endoskop (dem Zystoskop) die Harnblase untersucht wird. Für die Zystoskopie stehen flexible oder starre Zystoskope zur Verfügung. Bei beiden Methoden wird die Harnblase mit steriler Flüssigkeit über das Instrument gefüllt und gespült. Die starre Technik bietet durch größere Arbeitskanäle bessere Spül-, und Manipulationsmöglichkeiten. Die Leistungsfähigkeit der verwendeten Optiken und die Lichtausbeute sind besser. Im Vergleich zur flexiblen Technik wird sie jedoch häufiger als unangenehm bis schmerzhaft empfunden.

Mögliche Komplikationen einer Zystoskopie sind neben der Keimverschleppung vor allem direkte, durch das Instrument verursachte, Verletzungen der Harnröhre und Blase. Die Zystoskopie kann beim Mann zu einer chronischen nichtbakteriellen Prostatitis führen.

Die Zystoskopie erfolgt im allgemeinen nach der konventionellen Weißlicht-Zystoskopie, der die Urologen immer noch eine hohe Sensitivität und Spezifität zugestehen. Ein Goldstandard ist jedoch nur solange tauglich, bis seine Nachteile durch eine bessere Methode nachgewiesen werden. **Hungerhuber aus der Universitätsklinik München, zusammen mit Koautoren aus anderen Arbeitsgruppen, publizierten dieses Jahr, dass die Zystoskopie als photodynamische Diagnostik nach einem neuen Fluoreszenzlichtverfahren (PDD) mit 5-Aminolävulinsäure in 92,0 % Blasenkarzinome richtig positiv nachwies, und die konventionelle Weißlicht-Zystoskopie nur 76,3 %.**

Bezugspunkt für die Bewertung waren die histopathologischen positiven Befunde aus Biopsien. Die aus der Studie vorliegenden Ergebnisse sind nicht nur ein wichtiger, sondern auch entscheidender Beleg dafür, dass in der Urologie die Sensitivität der konventionellen Weißlicht-Zystoskopie vermutlich aufgrund bisher mangelnder Beweise oder allgemeiner Unkenntnis als unverhältnismäßig hoch eingeschätzt wird, und dass ihre Einstufung als „Goldstandard“ zusammen mit der Zytologie angesichts der aktuellen Datenlage wenig überzeugend ist. Bei der Zytologie sieht es nicht besser aus.

Die Urinzytologie als „Standarduntersuchung“ wird eingesetzt, um insbesondere entdifferenzierte Urothelcarcinome der high-grade Gruppe zu detektieren.

Hierzu zählt unter anderem das Carcinoma in situ (CIS). Solche Karzinome zeigen hohe Progressionstendenzen und es wurde früher berichtet, dass sie zytologisch mit relativ hohen Sensitivitäten bei nahezu oder über 90 % detektiert werden. Beyer-Boon et al. publizierten 1978, dass bei Grad 2 Tumoren zu 79 % cytologisch positiv waren, 92 % bei Grad 3 und 98 % bei Grad 4. Die diagnostische Effektivität bei der Diagnostik von Patienten mit CIS war der von Grad 4 vergleichbar. Grad 0-1 Tumoren waren zytologisch nicht positiv. Die neueren Berichte zur Sensitivität zeigen jedoch einen anderen

**Machen Sie den 8-Punkte-Test!**  
Ihr erster Schritt zur Früherkennung.

- 1 Haben Sie Anzeichen von Blut im Urin? Eine mit dem bloßen Auge wahrnehmbare Rotfärbung des Urins (Makrohämaturie)?
- 2 Haben Sie wiederholt eine Mikrohämaturie? Urin muß mit Mikroskop oder Urinstick untersucht werden
- 3 Verspüren Sie häufigen Harndrang, wobei oft nur eine geringe Menge Urin erdeert werden kann?
- 4 Verspüren Sie Schmerzen beim Wasserlassen?
- 5 Sind oder waren Sie langjährige(r) Raucher/in?
- 6 Verwenden Sie regelmäßig Haarfärbemittel, vor allem dunkle Farben?
- 7 Leiden Sie an häufigen Harnwegsinfekten?
- 8 Sind Sie in einer der folgenden Berufsbranchen beschäftigt:  
> Friseur  
> Chemie-, Farb- oder Lederindustrie  
> Metallindustrie

Können Sie eine oder mehrere Fragen mit JA beantworten, dann sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

© Matriech GmbH, Freiburg

Trend. Keir and Womack (2002) berichteten über Sensitivitäten für die Grade 1, 2 and 3 von jeweils nur 17 %, 28 % and 55 %. In einer neueren Veröffentlichung von Jones aus dem Jahr 2006 wurde jeweils ähnlich nur eine Sensitivität von 19 % für Grad 1, 50 % für Grad 2, 71 % for Grad 3, sowie 67 % für CIS publiziert. **Die klassische Urinzytologie kann demnach zumindest bei G1- und G2-Karzinomen durch eine relativ niedrige Sensitivität gekennzeichnet sein und unterliegt außerdem einer subjektiven Untersucherabhängigkeit.**

Aus diesem Grunde stellt sich die Frage nach besseren nicht invasiven diagnosti-

schen Alternativen. Tumormarker scheinen in diesem Zusammenhang vielversprechend zu sein, insbesondere wenn sie leicht zu handhaben sind, keinen erheblichen Laboraufwand benötigen, und so die Akzeptanz bei den konservativen Praktikern erhöhen.

### Kann man die Früherkennung verbessern, wenn man den Goldstandard ändert?

Im Zusammenhang mit dieser Fragestellung wurde vom Autor dieses Beitrags die Wertigkeit eines neuen qualitativen NMP22®BladderChek™-Tests als zusätzlicher Marker bei der Früherkennung des Blasenkarzinoms in der Risikogruppe der Patienten mit Hämaturie und Verdacht auf Blasenkarzinom in einer praxisorientierten Ringstudie untersucht. Der neue qualitative NMP22® BladderChek™ Kit wurde entwickelt für einfache und schnelle Handhabung in Praxen ohne entsprechende Laborausstattung für ELISA-Kits.

Es handelt sich um einen ein qualitativen Schnelltest für die fachärztliche Praxis, der während des Patientenbesuchs vor Ort durchgeführt werden kann. Ergebnisse sind nach 30 Minuten verfügbar und somit für den Patienten während des Praxisbesuchs erhältlich. Nur 4 Tropfen frischen Urins werden benötigt. Der einfache Schnelltest ist daher prädestiniert für den Einsatz in der urologischen Praxis, wo schnell und ohne apparativen Mehraufwand Diagnostik erwünscht ist. Er weist jetzt 4 Jahre wissenschaftliche Datenauswertung aus, mit einer analysierten Zahl von mehr als 3000 Proben, größtenteils aus amerikanischen Universitätszentren. Der Test kann bereits in der urologischen und gynäkologischen Facharztpraxis als ergänzende individuelles Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten werden.

Inhalt der eigenen Untersuchungen war der Nachweis der Durchführbarkeit, der Aussagekraft und der Bedeutung des neuen qualitativen NMP22-BladderChek für den praktizierenden Arzt im Rahmen der Standarddiagnostik bei Patienten mit Hämaturie und Verdacht auf Harnblasenkarzinom.

Die erste Studie des Autors schloss 113 Patienten mit Hämaturie und Verdacht auf Harnblasenkarzinom in 15 verschiedenen Facharztpraxen ein. Als Ausschlusskriterien galten Harnsteine, Katheter und Infektionen des Harntraktes, da diese zu nicht tumorspezifischen Veränderungen des NMP22-Wertes füh-



© Matritech GmbH, Freiburg

### Proteomic-Schnelltest zur Erkennung eines Blasenkarzinoms

Mit dem **NMP22 Bladder Chek** als erstem kommerziell verfügbaren Produkt, von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) für die Diagnose und Verlaufskontrolle des Blasenkarzinoms zugelassen, steht dem Arzt und Patienten eine einfache und kostengünstige Möglichkeit zur Verfügung, Blasenkrebs in vielen Fällen frühzeitig zu diagnostizieren.

ren können und daher eine separate Abklärung erfordern. Im Rahmen der Studie fand sich bei 14 Patienten ein Urothelkarzinom. Für den Urintest ergab sich seine Spezifität und Sensitivität von 98 % und 86 % (Zytologie 97 % und 57 %). **Bei gleich guter Spezifität (unter Beachtung der Ausschlusskriterien) ist also der Tumormarker NMP22 der Zytologie hinsichtlich der Sensitivität weit überlegen und zur Früherkennung besser geeignet.** Sehr gute Ergebnisse brachte die gleichzeitige Bestimmung mit beiden Methoden: Fielen beide Tests positiv aus, so war auch das Untersuchungsergebnis beim Patienten positiv. Somit wiesen beide Test bei positiven Hinweis auf Harnblasenkrebs mit 100 % Sicherheit auf das tatsächliche Vorliegen einer Krebserkrankung hin. Sind beide Tests gleichzeitig negativ, so weist dies mit hoher Sicherheit auf den Ausschluss eines Harnblasenkarzinoms hin.

In einer weiteren, von dieser unabhängigen Untersuchung in Fachpraxen, die keine Urinzytologie mehr durchführen, erwies sich bei einer untersuchten

Gruppe von 106 Patienten mit Hämaturie und Verdacht auf Harnblasenkarzinom der NMP22 Test als bei einer Spezifität von 99 % in 75 % der Fälle als richtig positiv. Die Zystoskopie war in einem Falle falsch negativ, während der NMP22 bei diesem Patienten eine richtig positive Aussage machte. Insofern ergänzten sich die beiden Untersuchungsmethoden zu praktisch 100 % hinsichtlich der Spezifität.

### Fazit

Einerseits empfiehlt sich die Überlegung, ob ein Urologe zum gesundheitlichen Vorteil seiner Patienten für eine bessere Diagnostik von der Weißlicht Zystoskopie zur Fluoreszenz Zystoskopie wechselt, was aber mit erheblichen Kosten bei nicht steigenden Einnahmen verbunden ist. Andererseits kann und sollte der mündige Patient selbst überlegen, welcher Facharzt aus seiner Sicht eine optimale Diagnostik betreibt, und diesen aufsuchen.

Die Ergebnisse aus den Studien des Autors zeigen keinen alternativen, sondern einen zusätzlichen Weg, wie man mit relativ geringen Kosten zu einem besseren Goldstandard in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms kommen könnte, insbesondere, was die Früherkennung betrifft. Man kann davon ausgehen, dass bei zusätzlicher Verwendung des NMP22 der diagnostische Wert des alten „Goldstandards“ angehoben werden kann. Hierbei könnte eine urologische oder gynäkologische Fachpraxis den NMP22 Test als IGeL anbieten, was für den Patienten mit geringen Kosten, und für den Arzt neben einem verbesserten Service am Patienten auch noch mit einer finanziellen Verbesserung verbunden wäre.

### Zum Autor

Prof. Dr. rer. nat. P. Oehr ist Angehöriger der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn und interessiert sich für die sinnvolle Anwendung diagnostischer Verfahren in der Onkologie.

### Informationen

- [www.medizinexperte.de](http://www.medizinexperte.de)
- [www.forum-blasenkrebs.de](http://www.forum-blasenkrebs.de)
- [www.selbsthilfe-harnblasenkrebs.de](http://www.selbsthilfe-harnblasenkrebs.de)
- [www.blasenkrebs.net](http://www.blasenkrebs.net)
- [www.matritech.de](http://www.matritech.de)