



15. Urologischer Winterworkshop Maria Alm 2006

Rationaler Einsatz von urothelialen Tumormarkern

Dr. Gerson Lüdecke

Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Giessen, Direktor Prof. Dr. W. Weidner

Einleitung

Urinlösliche urotheliale Tumormarker sind Hilfsmittel in der Urologie, die seit circa 15 Jahren mit wissenschaftlichen Untersuchungen auf ihre Anwendbarkeit und Aussagekraft hin überprüft werden. Als Parameter wurden dabei unterschiedliche Eiweißstrukturen aus dem Zellstoffwechsel herausgearbeitet, die eine mehr oder weniger spezifische Verbindung zum malignen Zellstoffwechsel von urothelialen Karzinomzellen aufweisen. Durch Zell-Lyse abgeschilfterter Zellen, durch Apoptose und- oder Zell-Nekrose werden die Proteomics in den Urin freigesetzt und damit messbar. Diese Hintergründe stellen die Rationale für urinlösliche Tumormarker dar.

Bei den verfügbaren und geprüften Parametern muss man die wissenschaftlichen Test-Systeme, die in Speziallabors angewendet werden können, von Alltags tauglichen Test-Systemen, die kommerziell verfügbar sind, für die urologische Praxis unterscheiden. Tabelle 1 listet die validierten Parameter auf.

Tabelle 1

Parameter	Testtyp	Status	Einsatzort	Kosten/Test	Akkuratesse	Praktikabilität
NMP22 Elisa	Proteomic	Routine	Laborarzt	20 Euro	80 %	+++
NMP22 BladderChek	Proteomic	Routine	Praxis	20 Euro	80 %	+++++
UBC Elisa	Zytokeratin	Routine	Laborarzt	30 Euro	70 %	+++
TPA	Zytokeratin	Forschung	Laborarzt	?	75 %	++
BTA Trak	Protein	Routine	Laborarzt	?	70 %	+++
Telomerase PCR-Systeme	Enzym	Forschung	Laborarzt	?	80 – 90 %	++
LewisX	Genetic	Forschung	Laborarzt	?	70 %	++
Uro Vision	Genomic	Routine	Pathologe	270 Euro	70 – 80 %	++
Zytologie	Bildverarbeitung Morphometrie	Routine	Praxis	30 Euro	60 %	+++

Fakten aus Sicht des Urologen

- Präventiv diagnostische Maßnahmen können in der urologischen Praxis nur als **IGEL-Leistung** aktuell angeboten werden.
- Es gibt validierte und zertifizierte Parameter, die direkt in der niedergelassenen urologischen Praxis einsetzbar sind (NMP22 BladderChek, Urinzytologie), oder über einen Labormediziner (UBC, BTA trak) oder einen Pathologen (UroVision) gemessen werden können.
- Beim Urothelkarzinom ist kein ineffektives Massenscreening sondern ein effektives, risikoadaptiertes Screening möglich.



Fakten zum Urothelkarzinom

Das Urothelkarzinom ist ein maligner Tumor, den wir Urologen in den letzten 40 Jahren auf der Basis einer symptomorientierten Diagnostik weder in der Stadienverteilung bei Primärdiagnose noch in der Quote der Fünf-Jahres-Überlebenszeit verbessert haben.

- Die Schätzung des Robert-Koch-Institutes von 1995 ging für die Bundesrepublik von etwa 16.000 Neuerkrankungen aus. Im Jahr 2004 ist die geschätzte Zahl der **Neuerkrankungen auf 24.700** angestiegen.
- Klinisch wissenschaftliche Studien beschreiben einen Anteil von invasiven Karzinomträgern dem jeweiligen Untersuchungspopulationen von etwa 15 bis 20% in internationalen Publikationen, während die Krebsregisterdaten aus dem Saarland und den „neuen Bundesländern“ einen Anteil von invasiven Tumorträgern zum Zeitpunkt der Primärdiagnose von 25 bis 33% dokumentieren können. **Für das Jahr 2004 beschreibt das Krebsregister Brandenburg sogar einen 54%tigen Anteil von invasiven Tumorträgern, Tendenz steigend.**
- Als weitere negative Faktenbeschreibung muss die Arbeit von Brenner und Kollegen aus dem Deutschen Ärzteblatt September 2005 betrachtet werden, bei der für **das Urothelkarzinom als einziger malignen Erkrankung eine Verschlechterung der Fünf-Jahres-Überlebensrate** von 68% im Zeitraum von 1988 bis 1992 auf 58% im Zeitraum von 1998 bis 2002 aus der Gruppe der 20 relevantesten Malignome beschrieben wurde. Alle anderen Malignome zeigen eine Verbesserung der Fünf-Jahres-Überlebensrate im Beobachtungszeitraum.
- Für das **Urothelkarzinom sind definierte Risikofaktoren bekannt und gesichert**. Es handelt sich hierbei um das Alter, das Geschlecht, das Rauchverhalten über die Lebenszeit, die berufsbedingte Exposition mit onkogenen Toxinen, chronische Medikamenten Exposition (Phenacitin, Endoxan) und durchgeführte Bestrahlungen im kleinen Becken (Intervall größer 10 Jahre).

Fakten aus Sicht der Kostenträger

Für präventiv diagnostische Maßnahmen beim Urothelkarzinom gibt es aktuell keine Evidenz basierten gesicherten Daten und daher auch keine Kostenübernahme für diese Diagnostik.

Zusammenfassung

Der medizinische Betreuungsprozess beim Urothelkarzinom, auf dem Boden von subjektiven Symptomen der Betroffenen, kommt in circa 30% der diagnostizierten Tumorträger mit der Zielsetzung einer heilenden Therapie zu spät. Urinlösliche urotheliale Tumormarker stellen die Basis dar, **mit der asymptomatische Risikopersonen auf das Vorliegen eines Urothelkarzinoms mit nicht invasiver Diagnostik getestet werden können**. Dabei besteht für NMP22 eine **Sensitivität von 73% auf dem Boden von 8856 publizierten Messungen** im Zeitraum zwischen 1996 und 2002 (Meta-Analyse). Das heißt, urinlösliche urotheliale Tumormarker haben nicht nur einen biologischen und rationalen Hintergrund, sondern ermöglichen sogar einen **rationellen präventiv-diagnostischen Behandlungsprozess**, der die Chance bietet, die urologische Effektivität beim Urothelkarzinom in Zukunft zu verbessern.

Wir dürfen in der Zukunft nicht mehr auf unsere Urothelkarzinom Patienten warten sondern sollten uns **aktiv um die Risikopopulation** der Urothelkarzinom gefährdeten Menschen kümmern. Das Instrumentarium der urinlöslichen Tumormarker bietet dazu im Moment die beste Grundlage, um **den Zeitpunkt der Diagnosestellung deutlich vorzulegen und damit die Perspektive der malignen Erkrankung Urothelkarzinom zu verbessern**.

Neben dieser medizinischen Perspektive bieten validierte, praktikable und wirtschaftliche Parameter wie zum Beispiel NMP22® BladderChek™ Test in der niedergelassenen urologischen Praxis auch sinnvolle wirtschaftliche Aspekte auf dem Boden der Igel-Leistung.