

Uro-Onkologie

Urothelkarzinom der Harnblase Höchst variable Risiken für Rezidive und Progression



Mikropapilläres Urothelkarzinom

Das Urothelkarzinom ist der bei weitem häufigste Tumor der Harnblase. Das Erkrankungsrisiko von Männern ist bis zu fünfmal höher als das von Frauen. Eine Reihe von Befunden deutet auf eine hormonelle Komponente in der Ätiologie und Progression des Urothelkarzinoms hin. Bei der Diagnosestellung ist der Krebs in 70 % bis 80 % der Fälle noch auf das Epithel beschränkt. Diese pTa-Tumoren werden nach der aktuellen WHO-Klassifikation gemäß ihrer klinischen, histopathologischen und molekularen Eigenschaften in niedrig- und hoch-maligne papilläre Tumoren eingeteilt. Das Carcinoma in situ (Cis) ist auch bei einer Ausdehnung auf nur wenige Zellen mit einem hohen Malignitätspotenzial behaftet. Die Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin ist zumindest bei hoch-malignen nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinomen einschließlich Cis als Standardtherapie etabliert. Darüber hinaus kommen beim Blasenkarzinom sowohl intravesikale und systemische Chemotherapien zur Anwendung. Aufgrund der hohen Malignität zahlreicher Blasentumoren stellt die radikale Zystektomie vielfach nicht nur bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die geeignetste Therapieform dar.

Epidemiologie des Urothelkarzinoms der Harnblase

Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen und steht beim Mann nach dem Prostata-, Lungen- und Dickdarmkarzinom an vierter Stelle aller Malignome. In ca. 95 % der Fälle handelt es sich um epitheliale Tumoren, von denen wiederum mehr als 90 % Urothelkarzinome sind.

Tatsache ist, dass Männer von Krebserkrankungen der Harnblase bis zu fünfmal häufiger betroffen sind als Frauen. Als Erklärung hierfür wird oft eine berufliche Exposition mit Karzinogenen angeführt. Verschiedene alternative Hypothesen berücksichtigen in erster Linie genetische, anatomische, hormonelle, sozio-ökonomische und Umweltfaktoren.

Bei Frauen ist ein Harnblasenkarzinom bei der Diagnosestellung häufiger als bei Männern bereits in ei-

nem fortgeschrittenen Stadium. Demzufolge sterben relativ gesehen weniger Männer als Frauen an Blasenkrebs. Ferner steht weibliches Geschlecht im Zusammenhang mit einem schlechteren Ergebnis nach Zystektomie [1].

WHO-Klassifikation der Harnblasenkarzinome

Das lokalisierte Blasenkarzinom wird in nicht-muskelinvasive (Ta, T1, Cis) und muskelinvasive (T2a-T4b) Krankheitsstadien untergliedert. Entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation wird bei nicht-invasiven Urothelkarzinomen (Ta) zwischen „low grade“- und „high grade“-Tumoren unterschieden (**Tabelle**). Die Klassifizierung dieser papillären Urotheltumoren (pTa) erfolgt nach zunehmendem Atypiegrad in ein non-invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP), ein nicht inva-

In der molekularen Pathogenese und Prognose des Urothelkarzinoms lassen sich zwei differente Entwicklungswege unterscheiden

sives papilläres Urothelkarzinom „low grade“ und ein nicht invasives papilläres Urothelkarzinom „high grade“. Bei PUNLMP und nicht invasiven papillären Urothelkarzinomen „low grade“ sind die genetische Instabilität und damit Epitheltypen nur gering ausgeprägt. Das Risiko der Progression wird als niedrig (<5 %) eingestuft. Die genetisch instabilen „high grade“-Tumoren weisen hingegen deutliche Epitheltypen auf. Aus ihnen entwickeln sich mit höherer Wahrscheinlichkeit invasive Tumoren.

Mit der Einführung einer Subklasse nicht-invasiver, hoch-maligner („high grade“) Urothelkarzinome wird zugleich eine neue, in ihrer Inzidenz nicht unerhebliche Klasse von Hochrisiko-Patienten definiert, für deren Behandlung gegenwärtig keine einheitlichen Therapieempfehlungen vorliegen. In den bisherigen Studien waren solche Patienten in die älteren WHO-Kategorien pTaG2 und pTaG3 aufgeteilt.

Als flache intraepitheliale Läsionen werden das Carcinoma in situ (Cis) mit „high grade“ und die Dysplasie als „low grade“ klassifiziert.

Patienten mit einem pT1-Blasentumor werden über die Invasion des subepithelialen Bindegewebes (Lamina propria) definiert. Obwohl T1-Tumoren als oberflächlicher Blasenkrebs klassifiziert wird, kommen solche Tumoren in unmittelbarem Kontakt mit den subepithelialen Blut- und Lymphgefäßen. Bei Patienten mit T1-Übergangszelltumoren, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen, finden sich nicht selten Metastasen in den regionalen Lymphknoten. Gen-Expressionsprofile lassen eine weitgehende Übereinstimmung mit muskelinvasiven pT2-Tumoren erkennen [2].

In der molekularen Pathogenese und Prognose des Urothelkarzinoms lassen sich zwei differente Entwicklungswege unterscheiden [3, 4]: In oberflächlichen Blasentumoren treten „gain-of function“-Mutationen der Onkoproteine RAS, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 und Phosphatidylinositol-3-Kinase wie auch Deletionen im langen Arm von Chromosom 9 (9q) häufig auf. Andererseits finden sich beim Cis und in invasiven Tumoren „loss-of-function“-Mutationen der Tumorsuppressorproteine p53, Retinoblastom und PTEN.

Die Rationale für die zwei inzwischen gut definierten Entwicklungswege des Blasenkarzinoms ist allerdings noch unklar. Castillo-Martin et al. (2010) entwickelten eine Arbeitshypothese wonach das pseudo-stratifizierte Übergangsepithel mit Basal- und Intermediärzellen einerseits sowie Superfizialzellen andererseits von jeweils unterschiedlichen Vorläuferzellen abstam-

men. Beide Entwicklungswege sind durch bestimmte Markerproteine charakterisiert. Basal- und Intermediärzellen exprimieren verschiedene hochmolekulare Zytokeratine, während in Superfizialzellen insbesondere zwei niedermolekulare Zytokeratine gefunden werden. Ferner unterscheiden sich Basal- und Intermediärzellen von Superfizialzellen durch ihren p63-positiven bzw. p63-negativen Phänotyp.

Tabelle: Grading der nicht-invasiven Urothelkarzinome

WHO 1972	WHO 2004
pTaG1 (40-50 %)	PUNLMP (20 %)
pTaG2 (50-60 %)	„low grade“ (60 %)
pTaG3 (5 %)	„high grade“ (20 %)

PUNLMP = papillary urothelial neoplasm of low malignant potential

Mikropapilläres Urothelkarzinom der Blase

Eine mikropapillare Morphologie kommt in Neoplasien verschiedener Organsysteme vor. Solche Tumoren – darunter auch Urothelkarzinome mit mikropapillären Merkmalen – sind verhältnismäßig selten. Sie entwickeln ungeachtet der Herkunft des Ursprungstumors überwiegend ein sehr aggressives Verhalten. Insgesamt haben mikropapilläre Urothelkarzinome eine sehr schlechte Prognose, auch wenn einige Studien berichten, dass das Krankheitsergebnis durch frühzeitige radikale Zystektomie verbessert werden könne. Die Tumoren sprechen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht auf eine als Zweitlinientherapie angewandte Chemotherapie an [5].

Lopez-Beltram et. al. (2010) berichten über 13 Fälle von invasiven mikropapillären Varianten des Urothelkarzinoms der Harnblase. Die mikropapilläre Komponente in den Tumorproben variierte anteilmäßig von 50 % bis zu 100 %. Alle Patienten hatten Blasenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (>pT2) und bei 8 wurden Metastasen in Lymphknoten vorgefunden. Immunhistochemisch wurden sowohl in den mikropapillären Anteilen als auch in angrenzenden herkömmlichen Urothelkarzinomen positive Färbergebnisse für MUC1 und 2, Zytokeratin 7, PTEN, p53 sowie Ki-67 erhalten. In einigen Fällen ließen sich auch HER2, Uroplakin, Zytokeratin 20, CA125 und p16 nachweisen. Der Immu-

Der Verlust der Androgenrezeptor-Expression steht offenbar im Zusammenhang mit invasivem Blasenkrebs

nophänotyp des mikropapillären Karzinoms spricht somit für einen urothelialen Ursprung [6].

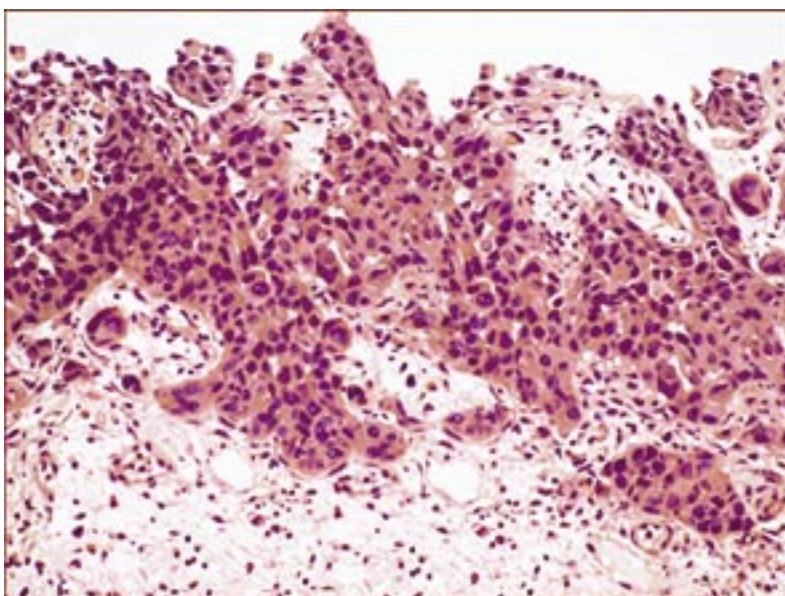
Hormonelle Aspekte beim Urothelkarzinom

Bei der Suche nach möglichen Erklärungen für die unterschiedliche Inzidenz wie auch für die unterschiedlichen Eigenschaften des Urothelkarzinoms der Harnblase bei Männern und Frauen wurden Sexualsteroidhormone und deren Rezeptoren in der Harnblase untersucht. Hierbei deuten tierexperimentelle Befunde auf eine Rolle des Androgen/Androgenrezeptor-Systems beim Blasenkrebs hin. Wildtyp- und so genannte Androgenrezeptor-Knockout (ARKO)-Mäuse wurden mit dem Blasenkrebs auslösenden N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamin behandelt. Bei mehr als 92 % der männlichen und 42 % der weiblichen Wildtyp-Mäuse entwickelte sich Blasenkrebs, während das bei keiner männlichen oder weiblichen ARKO-Maus der Fall war [7].

Androgenrezeptoren wurden beim Menschen im normalen Blasenepithel wie auch in Blasentumoren von Männern und Frauen nachgewiesen. In Zelllinien aus menschlichen Übergangszell-Karzinomen ließen sich durch Behandlung mit kleinmolekularer interferierender RNA (siRNA) gegen den Androgenrezeptor die Proliferationsraten wie auch die Migra-

tionskapazität der Zellen deutlich senken und die Apoptoseraten signifikant steigern. Zugleich wurde eine Erniedrigung der Expression von Wachstums- und Metastasierungs-bezogenen Genen wie Cyclin D1, Bcl-xL und der Matrix-Metalloproteinase-9 mittels quantitativer Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion festgestellt. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Behandlung von Urotheltumor-tragenden Nacktmäusen bei Behandlung mit siRNA gegen den Androgenrezeptor. Die Untersucher glauben, dass die Herunterregulierung der Androgenrezeptor-Expression bei Blasenkrebs als therapeutisches Ziel genutzt werden könnte [8].

Boorjian et al. (2004) bewerteten 49 aufeinanderfolgende Fälle von Urothelkarzinomen der Harnblase bezüglich ihrer Expression des Androgenrezeptors (AR). In 26 Tumoren (53,1 %) wurden AR nachgewiesen. Mit höherem pathologischen Stadium sank der Anteil an Tumoren mit AR-Expression – von 88,9 % bei pTa-Läsionen bis auf 0 % bei pT3-Tumoren. Insgesamt exprimierten 75 % der so genannten oberflächlichen nicht-muskelinvasiven Tumoren (pTa, pT1, Cis) Androgenrezeptoren, verglichen mit nur 21,4 % der muskelinvasiven Tumoren. Der Anteil Androgenrezeptor-exprimierender Zellen betrug 62,5 % in pTa-Tumoren, 31 % in pT1-Tumoren und 20 % in pT2-Tumoren. Diese Befunde legen den Schluss nahe, dass der Verlust der AR-Expression im Zusammenhang mit invasivem Blasenkrebs steht [9].



Urothelkarzinom (pT1): Verstreute Epithelzellhaufen liegen im subepithelialen lockeren Bindegewebe.

Therapieoptionen bei nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs

Harnblasenkarzinome befinden sich bei der Diagnosestellung weit überwiegend noch in einem nicht-invasiven Stadium (pTa). In weniger als 20 % der Fälle erkranken Männer vor Erreichen des 60. Lebensjahres.

In der Therapie des nicht-invasiven Urothelkarzinoms der Harnblase kommen operative (blasenerhaltend und nicht-blasenerhaltend; partielle Zystektomien werden nur in Ausnahmefällen durchgeführt) wie auch konservative Therapieverfahren zur Anwendung.

Transurethrale Resektion (TUR)

Bei der transurethralen Resektion (TUR) werden beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom zugleich diagnostische und kurative Ziele verfolgt. Hierbei gilt

es das korrekte Tumorstadium zu erfassen und alle sichtbaren Läsionen vollständig zu entfernen.

Bei pT1-Tumoren und bei positiven Randbiopsien ist eine Nachresektion nach 1-6 Wochen erforderlich. Diese Maßnahme empfiehlt sich auch bei Ta/T1-„high grade“-Karzinomen. Weiterhin ist eine Nachresektion bei Patienten angezeigt, in deren pathologischem Präparat keine Muskulatur zu erkennen war [10].

Radikale Zystektomie

Auch bei Hochrisiko-Blasenkrebs der Stadien Ta, T1 und Cis wird von der EAU eine Empfehlung für die radikale Zystektomie als alternative Therapie bei Rezidiven nach intravesikaler Behandlung mit Bacillus Calmette-Guérin ausgesprochen [11].

Strahlenbehandlung im Rahmen multimodaler Therapien

In einer aktuellen Übersichtsarbeit berichten Kotwal und Munro (2010) über Ergebnisse verschiedener Studien der letzten Jahre, in denen Patienten mit Hochrisiko-pT1-Tumoren oder organbegrenztem muskelinvasivem Blasenkrebs im Rahmen einer multimodalen Therapie – meist in Verbindung mit endoskopischer Tumorsektion und einer Chemotherapie – bestrahlt wurden. Solche Prüfungen waren überwiegend in einzelnen Institutionen durchgeführt worden. Sie zeigten durchweg befriedigende Resultate hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und der lokalen Kontrolle des Tumors [12].

Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin

Bereits in den späten 1980er Jahren zeigte sich, dass die Verabreichung von Bacillus Calmette-Guérin (attenuierte Tuberkuloseerreger) in die Harnblase eine effektive Form der Immuntherapie dieser Krankheit darstellt. Auch wenn die exakten Mechanismen noch nicht aufgeklärt sind, wird davon ausgegangen, dass Bacillus Calmette-Guérin offenbar eine lokale Immunreaktion gegen den Tumor hervorruft.

In einer aktuellen Literaturübersicht wird die Rolle von Bacillus Calmette-Guérin in der Behandlung bei nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs analysiert. Die Autoren gelangen anhand der kontrollierten Studien aus den Jahren von 1976 bis 2008 zu dem Schluss, dass Bacillus Calmette-Guérin hinsichtlich der Vermeidung eines Rezidivs als effektivstes intravesikales Agens gelten kann. Inwieweit die Behandlung mit dem Bacillus Calmette-Guérin die Progression der Krankheit unterdrücken kann, wird allerdings kontrovers diskutiert und steht damit in gewisser Weise im Widerspruch zu vorausgegangenen Metaanalysen. Die Autoren präzisieren weiterhin, dass die In-

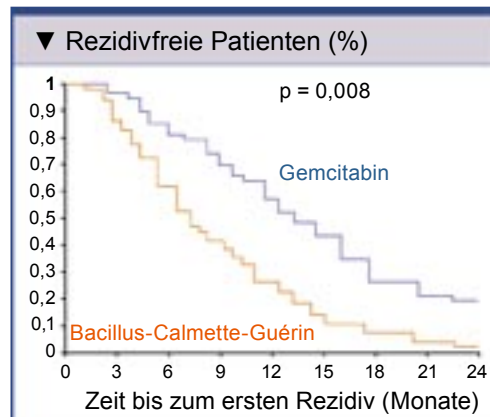


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven für rezidivfreies Überleben bei Patienten mit einem nicht-muskelinvasivem „high risk“-Urothelkarzinom der Harnblase, bei denen nach dem Fehlschlagen einer Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin eine radikale Zystektomie indiziert gewesen wäre, aber aus verschiedenen Gründen nicht durchgeführt werden konnte, und die randomisiert nochmals mit Bacillus Calmette-Guérin oder intravesikal mit Gemcitabin behandelt wurden (nach Di Lorenzo G, et al. 2010).

stillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin der Chemotherapie beim nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs mit intermediärem Risiko hinsichtlich Rezidivvermeidung nicht aber hinsichtlich Progression anerkanntermaßen überlegen ist. Bei ihrer Anwendung ist in den entsprechenden Fällen die erhöhte Toxizität der Behandlung in die Therapieentscheidung einzubeziehen. Bei nicht-muskelinvasivem „high risk“-Blasenkrebs wird die Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin uneingeschränkt als Standardtherapie empfohlen [13].

Die Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin gilt hinsichtlich der Vermeidung eines Rezidivs als effektivste Behandlungsoption

Instillation mit Gemcitabin nach Bacillus Calmette-Guérin

Patienten mit einem nicht-muskelinvasivem „high risk“-Urothelkarzinom der Harnblase, bei denen nach dem Fehlschlagen einer Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin eine radikale Zystektomie indiziert gewesen wäre, aber aus verschiedenen Gründen nicht durchgeführt werden konnte, wurden randomisiert nochmals mit Bacillus Calmette-Guérin oder intravesikal mit Gemcitabin behandelt. Die Kaplan-Meier-Kurven für rezidivfreies Überleben zeigen einen deutlich günstigeren Verlauf für den Gemcitabin-Arm (**Abb. 1**). In beiden

Bis 40 % der Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs sprechen auf eine Behandlung mit Bacillus Calmette-Guérin nicht an

Behandlungsgruppen traten relativ wenige schwere (Grad 3) Nebenwirkungen auf [14].

Intravesikales Gemcitabin und Mitomycin im Vergleich

Je nach Untersuchung sprechen 30 % bis 40 % der Patienten mit oberflächlichem Blasenkrebs auf eine Behandlung mit Bacillus Calmette-Guérin nicht (hinreichend) an, und von denen, die initial ansprechen, erleiden 45 % innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv.

In der aktuellen Phase-III-Studie wurde Gemcitabin versus Mitomycin bei rezidiviertem oberflächlichem Übergangszellkarzinom der Harnblase (Ta-T1, G1-G3) verglichen. Die Tumoren waren nach intravesikaler Bacille-Calmette-Guérin-Instillation progredient oder rezidiv geworden, bzw. die Patienten kamen für eine solche Therapie nicht in Frage [15]. Die insgesamt 120 Patienten erhielten sechswöchig intravesikale Infusionen mit Gemcitabin (2 g in 50 ml Kochsalzlösung) oder Mitomycin (40 mg).

Die Patienten in beiden Armen, die nach einem initialen Behandlungskurs ohne Rezidiv blieben, setzten die Therapie aus zehn monatlichen Behandlungen im ersten Jahr fort.

Von den 120 randomisierten Patienten (60/60; 47/46 Männer) konnten die Daten von 55 Patienten im Mitomycin-Arm und 54 Patienten im Gemcitabin-Arm ausgewertet werden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug in beiden Armen 36 Monate.

Im Gemcitabin-Arm blieben 39 von 54 Patienten (72%) und im Mitomycin-Arm 33 von 55 Patienten (62%) ohne Rezidiv (**Abb. 2**).

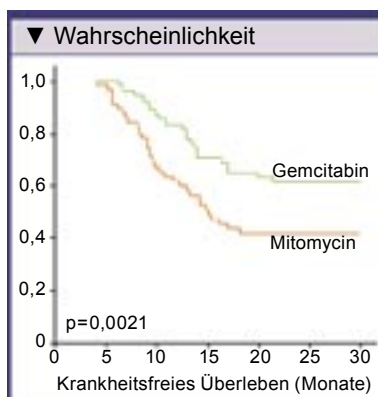


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven für krankheitsfreies Überleben seit Studieneintritt bei Patienten mit oberflächlichem Blasenkrebs Grad 3 (nach Addeo R, et al. 2010).

Bei den Patienten mit einem Rezidiv unter der Behandlung waren 10 Tumoren im Mitomycin-Arm und 6 Tumoren im Gemcitabin-Arm auch im Stadium progredient geworden. Eine chemische Zystitis trat im Mitomycin-Arm signifikant häufiger auf als im Gemcitabin-Arm ($p=0,012$).

Gemcitabin erwies sich rezidiviertem oberflächlichem Blasenkrebs gegenüber Mitomycin als wirksamer und besser verträglich. Ihm wird die Rolle eines Kandidaten für die Instillationstherapie bei Patienten mit refraktärem Übergangszellkarzinom beige-messen.

(wird fortgesetzt)

Joachim F. Schindler

Literatur:

- [1] Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, et al. 2009. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int* 105:300-308.
- [2] Wild PJ, Herr A, Wissmann C, et al. 2005. Gene expression profiling of progressive papillary noninvasive carcinomas of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 11:4415-4429.
- [3] Hofstädter F, 2008. Urothelkarzinom. *Lernet die Pathologie von der Molekularpathologie?* *Pathologie* 29(Suppl 2):145-148.
- [4] Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, et al. 2010. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urol Oncol* 28:401-408.
- [5] Watts KE, Hansel DE, 2010. Emerging concepts in micropapillary urothelial carcinoma. *Adv Anat Pathol* 17:182-186.
- [6] Lopez-Beltran A, Montironi R, Blanca A, Cheng L, 2010. Invasive micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol* 41:1159-1164.
- [7] Miyamoto H, Yang Z, Chen Y-T, et al. 2007. Promotion of bladder cancer development and progression by androgen receptor signals. *J Natl Cancer Inst* 99:558-568.
- [8] Wua J-T, Han BM, Yu S-Q, et al. 2010. Androgen Receptor is a Potential Therapeutic Target for Bladder Cancer. *Urology* 75: 820-827.
- [9] Boorjian S, Ugras S, Mongan NP, et al. 2004. Androgen receptor expression is inversely correlated with pathologic tumor stage in bladder Cancer. *Urology* 64:383-388.
- [10] vom Dorp F, Kausch I, Jocham D, 2007. Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms. *Dtsch Arztebl* 104:A 797-A 802.
- [11] Babjuk M, Oesterlinck W, Sylvester R, et al. 2008. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 54:303-314.
- [12] Kotwal S, Munro N, 2010. Radiotherapy in localized bladder cancer: what is the evidence? *Curr Opin Urol* 20:426-431.
- [13] Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, et al. 2010. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 57:410-429.
- [14] Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, et al. 2010. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 116:1893-1900.
- [15] Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. 2010. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol* 28:543-548.