

# Additive diagnostische Verfahren in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms

Das Harnblasenkarzinom steht in der Reihenfolge maligner Erkrankungen weltweit an sechster Stelle bei beiden Geschlechtern. In der Bundesrepublik treten jährlich mehr als 25.000 Neuerkrankungen auf. In 75 bis 85 Prozent der Fälle findet sich bei Erstdiagnose ein nichtinvasives Tumorstadium. Diese Tumore können prinzipiell ohne radikale Entfernung der Harnblase endoskopisch behandelt werden. Doch trotz adäquater initialer Therapie mittels endoskopischer transurethraler Elektresektion (TUR) entwickeln bis zu 70 Prozent der Patienten ein Rezidiv und in 10 bis 20 Prozent der Fälle einen Progress ihrer Erkrankung. Auch wenn die meisten Rezidive häufig keine vitale Bedrohung darstellen, ist jedoch ihre frühe Behandlung mit einer erhöhten Morbidität für den Patienten und mit nicht unerheblichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden.

Das Rezidivverhalten begründet sich allerdings nicht nur in der Therapie oder dem biologischen Verhalten des Tumors, sondern auch in Defiziten der konventionellen Endoskopie (= Weißlichtzystoskopie). Insbesondere das Vorkommen von flachen, unter Weißlicht leicht zu übersehenden — prognostisch jedoch ungünstigen — urothelialen Neoplasien (Carcinoma in situ) und eine hohe Rate von Residualtumoren nach TUR sind mitverantwortlich für diese Problematik. Neue diagnostische Verfahren (Blasentumormarker) und additive endoskopische Techniken (Photodynamische Diagnostik, Narrow Band Imaging) sollen die klassische Endoskopie verbessern und helfen, Tumore rezidive früher zu erkennen.

## Urinmarker

In den letzten Jahren wurden verschiedene nichtinvasive urinbasierte Testverfahren wissenschaftlich sehr intensiv untersucht und z. T. kommerziell vertrieben. Primäres Ziel war es, durch eine Früherkennung von Tumorzellen oder Bestandteilen im Urin eine zeitige Diagnosestellung einzuleiten bzw. ein Tumorezidiv auszuschließen, d.h. eine Endoskopie im Rahmen der Nachsorge zu vermeiden. Interessant war auch die Frage, ob in Risikokollektiven (Rau-

cher, Industriearbeiter) ein gezieltes Screening mit diesem Markersystem möglich ist.

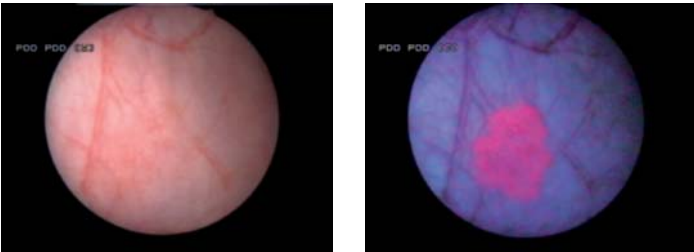
Bislang hat allerdings keines dieser Verfahren nachhaltig überzeugende Daten geliefert, die ihren generellen klinischen Einsatz befürworten lassen. Vor diesem Hintergrund gibt es nach wie vor auch noch keine verbindliche Leitlinie in Europa, die den Einsatz z. B. des NMP-22-Tests oder der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (UroVysion®) generell empfiehlt. Letzteres Verfahren allerdings bietet z. B. im Falle einer zweifelhaften zytologischen Urinbeurteilung eine interessante zusätzliche genetische Einschätzung der Tumorzellen, die dem Urologen zukünftig in der Entscheidungsfindung hilfreich sein könnte.

## Photodynamische Diagnostik mit Hexvaminolävulinat (Hexvix®)

In der klassischen Endoskopie können Tumore herde visuell übersehen werden. Dieser Sachverhalt ist seit Jahren bekannt und mit verantwortlich für die vermeintlichen Rezidivraten, die im Grunde zum Teil durch zurückgelassene Tumorenteile bedingt sind. Von daher bestand verständlicherweise schon immer der Wunsch, endoskopische Techniken zur Optimierung der Kontrastierung zwischen Tumor und normaler Schleimhaut zu entwickeln.

Mitarbeiter der Urologischen Universitätsklinik München-Großhadern konnten in den 90er Jahren unter Zuhilfenahme eines Farbstoffes (5-Aminolävulinsäure), der vor der Endoskopie mittels eines Katheters in die Blase eingebracht wurde, eine — auch praktisch und technisch umsetzbare — Methode entwickeln, die in ihren Grundzügen in vielen Ländern heutzutage weltweit angewendet wird, die so genannte Photodynamische Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. Mittlerweile dient eine Weiterentwicklung der 5-Aminolävulinsäure, der so genannte Hexylester als Farbstoff, der nach Integration in der Tumorzelle endoskopisch mit Licht im blauen Wellenlängenbereich angeregt wird.

Eine hieraus resultierende charakteristische rote Fluoreszenz ermöglicht dem Operateur eine verbesserte visuelle Unterscheidung zwischen Tumor und Normalgewebe (siehe Abbildung).



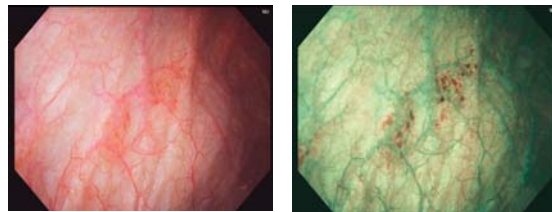
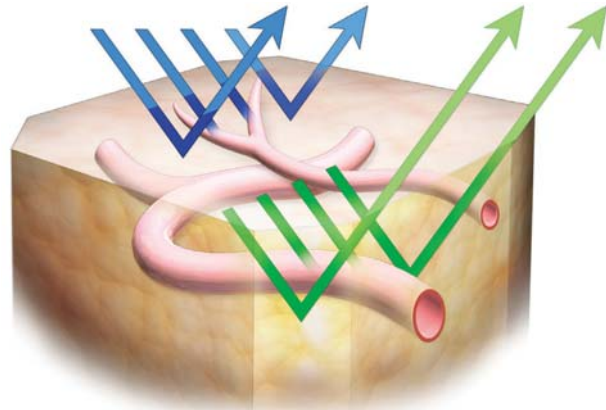
**Abbildung:** Aggressiver flacher Harnblasenkrebs: Früherkennung mit der Photodynamischen Diagnostik (rechter Kreis: Krebszellen sind rot) im Vergleich zur klassischen Blasenspiegelung (linker Kreis).

Die klinischen Daten aus verschiedenen weltweiten urologischen Kliniken konnten mittlerweile zeigen, dass ca. 25 Prozent mehr Tumorteile durch diese Methode gegenüber der Weißlichtendoskopie erkannt und entsprechend entfernt werden können. In der Zulassungsstudie für den Einsatz des Verfahrens in den USA konnten Wissenschaftler aus 27 verschiedenen Kliniken an insgesamt über 700 Patienten nachweisen, dass sich auch der Zeitpunkt bis zum Auftreten eines erneuten Rezidivs gegenüber der klassischen Endoskopie um nahezu die doppelte Zeit verlängern lässt.

Das Verfahren wird mittlerweile in der BRD im stationären Bereich durch die Kostenträger vergütet und von verschiedenen Fachgesellschaften mit unterschiedlichen Indikationen empfohlen.

### Narrow Band Imaging (NBI)

Diese Technologie ist im Gegensatz zur Photodynamischen Diagnostik erst seit ein paar Jahren im klinischen Einsatz. Auch hier soll die Tumorerkennung durch eine Kontrastanhebung zwischen Tumorteilen und normaler Blasenwand verbessert werden. Im Gegensatz zur PDD basiert NBI allerdings nicht auf einer Fluoreszenzanregung einer Substanz, die sich in Tumorzellen anreichert, sondern nutzt das Fluoreszenzverhalten des körpereigenen roten Blutfarbstoffs, des Hämoglobins, aus.



**Abbildung:** Kontrastanhebung der Tumorkonturen mittels NBI vs. Weißlicht (Copyright der NBI-Fotos: OLYMPUS DEUTSCHLAND GMBH)

Auch Hämoglobin, das sich in den Blutgefäßen befindet, kann eine Fluoreszenz entsenden, wenn es entsprechend angeregt wird. Die Darstellung der tumorbedingten Gefäßveränderungen dient somit der Kontrastanhebung. Der Vorteil gegenüber einer PDD ist natürlich die fehlende Notwendigkeit, eine Substanz von außen zuführen zu müssen. Erste klinische Untersuchungen zeigen auch hier eine signifikante Verbesserung der Tumorerkennung gegenüber der klassischen Weißlichtzystoskopie. Allerdings müssen diese ersten optimistischen Daten noch in kontrollierten Studien renommierter Kliniken untersucht werden. Von daher verwundert es auch nicht, wenn eine Richtlinienempfehlung zu diesem Verfahren noch nicht vorliegt.

*Prof. Dr. Dirk Zaak*  
Urologische Klinik  
Klinikum Traunstein  
Kliniken Südostbayern AG

Cuno-Niggel-Str. 3  
83278 Traunstein  
E-Mail:  
zaak@urologie-traunstein.de

