

#### Auteurs

Dr Gaël Deplanque,  
Dr Dominique Lannes  
Ärztliche Berater der  
SCOR Global Life

#### Redaktion

Bérangère Mainguy  
tel. : +33 01 58 44 70 00  
life@scor.com

#### Herausgeber

Gilles Meyer

#### SCOR Global Life SE

Europäische Aktiengesellschaft mit  
einem Kapital von 274 540 000 €  
5, avenue Kléber  
75795 Paris Cedex 16  
France  
RCS Paris 433 935 558

[www.scor.com](http://www.scor.com)

## Neuheiten aus dem Bereich der **Uro-Onkologie**

**Urologische Krebserkrankungen**, d. h. Krebserkrankungen im Bereich der Niere, Harnblase oder Prostata, haben in Frankreich eine Inzidenz von ca. 100 000 Neuerkrankungen pro Jahr. Sie machen **mehr als ein Viertel der behandelten Krebsfälle** und nahezu zwei Drittel der diagnostizierten Fälle beim Mann aus. Bei diesen Krebsarten wurden in den letzten Jahren **bedeutende Fortschritte auf dem Gebiet der Therapie und der Diagnostik** erzielt. Zwar sind die Heilungschancen für lokal begrenzte Karzinome heute recht gut, aber die Prognose für bereits metastasierende Tumoren ist nach wie vor schlecht.

**Die TNM-Klassifikation** (englisch: tumor, node, metastasis) beruht darauf, ob der Tumor lokal begrenzt ist, sich regionär in die benachbarten Lymphknoten ausgebreitet oder bereits Fernmetastasen gebildet hat. Sie ist ein **wesentliches Kriterium für die Prognose** bei diesen Erkrankungen. Der Grad der Zelldifferenzierung gibt Aufschluss über die Aggressivität der Tumorzellen und hat ebenfalls eine hohe Aussagekraft für die Prognose (**Gleason-Score bei Prostatakrebs, Fuhrmann-Grading bei Nierentumoren, WHO-Grading bei Harnblasenkarzinomen**).

### Prostatakarzinome: Fortschritte bei Diagnose und Therapien

Diese Krebsart ist die häufigste beim Mann über 50 Jahren und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache innerhalb der männlichen Bevölkerung. Ihre Inzidenz stieg zwischen dem Jahr 2000 und 2006 an, da die PSA-Bestimmung bei Männern über 50 Jahren eine breitere Anwendung fand. **Eine positive Familienanamnese bei Prostatakrebs wird als wichtiger Risikofaktor angesehen, deshalb sollte diese systematisch erhoben werden.**

#### Empfohlene Krebsvorsorge ab 50 Jahren

Meistens ist Prostatakrebs asymptomatisch und kann sich durch Beschwerden beim Harnlassen oder durch ein Adenom äußern. Die Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Knochenschmerzen oder eine Knochenfraktur können ebenfalls

zur Diagnose eines fortgeschrittenen, bereits metastasierenden Prostatakarzinoms führen. Außerdem kann ein Karzinom auch bei einer rektalen Untersuchung ertastet oder durch einen erhöhten PSA-Spiegel<sup>(2)</sup> (Krebsrisiko ab einem Wert von 4 ng/ml) erkannt werden.

**Empfohlen wird eine jährliche rektale Untersuchung sowie die Bestimmung des PSA-Spiegels ab einem Alter von 50 Jahren, bei positiver Familienanamnese ab 45 Jahren.** Nach einem Befund beim rektalen Abtasten oder bei einem PSA-Wert über 10 ng/ml wird eine Biopsie veranlasst. Wenn der PSA-Serumspiegel zwischen 4 und 10 ng/ml liegt, sollte das Verhältnis freies PSA/Gesamt-PSA berechnet werden (Biopsieempfehlung bei einem Quotienten von unter 18%).

(1) Tumor, Lymphknoten, Metastase.

(2) Prostata-spezifisches Antigen, wird normalerweise von der Prostata ins Spermium ausgeschieden.

## Die Diagnose basiert auf einer histologischen Untersuchung

Bei einer Prostatabiopsie werden mindestens zwölf Probeentnahmen empfohlen. Wird ein Karzinom diagnostiziert, **so handelt es sich in 90% der Fälle um ein Adenokarzinom**, bei den restlichen 10% um einen neuroendokrinen Tumor mit einer weniger guten Prognose. **Mithilfe der Klassifikation nach d'Amico (basierend auf dem klinischen Stadium, dem Gleason-Score, dem PSA-Spiegel) können die Patienten mit Blick auf die Prognose in drei Risikogruppen unterteilt werden.**

**Bei der Erstdiagnose sind 60% der Tumore lokalisiert und 30% der Fälle lokal fortgeschritten**, bei den restlichen 10% handelt es sich um Tumore, die metastasiert haben. Die weiterführende Diagnostik umfasst eine Knochenszintigraphie und eine Computertomographie. Auf lokaler Ebene müssen bestimmte Faktoren abgeklärt werden: klinisches Stadium, PSA-Spiegel und PSA-Verdopplungszeit (Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors), Gleason-Score, Anzahl der positiven Biopsieproben. Auf diese Weise kann herausgefunden werden, ob ein Patient einen lokalisierten Tumor hat, der einer lokal begrenzten kurativen Behandlung unterzogen wird, ein lokal fortgeschrittenes Karzinom oder ob es bereits zur Metastasenbildung gekommen ist. In den letzten beiden Fällen wird eine kombinierte Therapie oder eine medikamentöse Behandlung notwendig.

## Lokalisiertes oder lokal fortgeschrittenes Tumorstadium: gut kodifizierte Therapien<sup>(4)</sup>

**Bei kleinen, wenig aggressiven Tumoren mit guter Prognose** und einem relativ niedrigen PSA-Spiegel, einer geringen Zahl von befallenen Biopsiestanzen und einem geringen Befall der positiven Stenzen **wird eine aktive Überwachung empfohlen**. Hierbei wird alle drei bis sechs Monate eine rektale Tastuntersuchung durchgeführt, der PSA-Spiegel bestimmt sowie einmal im Jahr eine Biopsie entnommen. Sofern sich Veränderungen bei der

rektalen Untersuchung, eine kürzere PSA-Verdopplungszeit, eine Erhöhung der Anzahl der befallenen Biopsiestanzen oder ein Anstieg des Gleason-Scores ergeben, muss eine wirksame lokalisierte Therapie vorgeschlagen werden.

**Die radikale Prostatektomie** bietet sich bei Patienten unter 70 Jahren mit einem operablen Tumor und ohne Komorbiditäten an. Zunächst erfolgt eine Lymphadenektomie, anschließend wird die Prostata durch eine offene Operation oder ein laparoskopisches Verfahren entfernt. Zwar sind Komplikationen aufgrund des technischen Fortschritts zurückgegangen, aber bestimmte Risiken bestehen weiterhin und müssen dem Patienten vor einem Eingriff dargelegt werden: Verlust der Erektionsfähigkeit, Harninkontinenz, Zeugungsunfähigkeit. Dagegen überwiegen die Vorteile beträchtlich: einmalige Behandlung, geringere psychische Belastung, präziser histologischer Befund, leichte Überwachung. Die **externe Strahlentherapie** ist für ältere Patienten geeignet, deren Tumor nicht operabel ist oder die sich keiner Operation unterziehen möchten. Die Brachytherapie/Seed-Implantation ist ein relativ neues Verfahren und nur angezeigt, wenn der Tumor noch nicht zu groß und nicht aggressiv ist, außerdem sollten PSA-Wert und Gleason-Score relativ niedrig sein. Die Behandlung mit hochintensiv-fokussiertem Ultraschall (HIFU) wird insbesondere bei anfälligeren Patienten angewendet: Patienten über 70 Jahre mit einer Lebenserwartung von mindestens sieben Jahren oder Patienten unter 70 Jahre mit Begleiterkrankungen. Die Entscheidung für eine Therapie muss im Rahmen eines Gesprächs zwischen Arzt und Patient getroffen werden, die medizinischen Informationen müssen klar und verständlich sein und der Patient muss ausreichend Zeit zum Nachdenken haben, bevor die Behandlung begonnen wird.

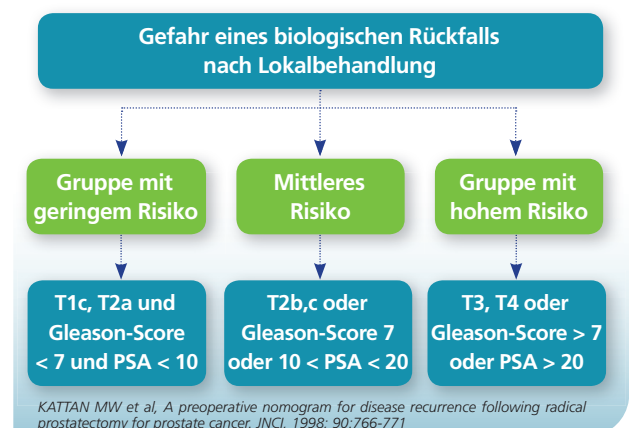
Bei **lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen** ist eine **Kombination aus Strahlen- und Hormontherapie Standard**. **Diese Behandlung ist im Allgemeinen sehr wirksam und verbessert die allgemeine Prognose dieser Patienten.**

Nach einer kurativen Therapie muss regelmäßig der PSA-Spiegel bestimmt werden.

### TNM-Klassifizierung 2002



### Prognosekategorien: Die D'Amico-Kriterien



(3) Einteilung gemäß der TNM Klassifikation, des Gleason Score, des PSA Wertes.

(4) Ausschuss für Krebsforschung des Französischen Urologenverbandes (AFU), Empfehlungen von 2010 auf dem Gebiet der Uro-Onkologie, urologische Fortschritte 2010.



## Metastasierte Prostatakarzinome: Welcher Nutzen ist von den neuen Therapien zu erwarten?

Das Therapieziel ist nicht mehr die Heilung, sondern die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten. Im Stadium mit Metastasen besteht die therapeutische Option in einer drastischen Reduzierung der Testosteronproduktion um eine chirurgische oder viel häufiger eine medizinisch-medikamentöse Kastration zu erreichen. Im metastatischen Stadium hängt die Prognose von der Hormonsensitivität des Karzinoms oder seiner Kastrationsresistenz ab. Standardmethode ist die Behandlung mit LHRH-Agonisten, die über einen längeren Zeitraum verabreicht werden. Wenn die Kastrationsresistenz eintritt (Anstieg des PSA-Spiegels, Metastasierung) wird eine Chemotherapie mit Docetaxel

durchgeführt. Bei dieser Erstlinien-Chemotherapie hat sich eine längere Überlebenszeit herausgestellt. Eine Zweitlinien-Therapie mit Cabazitaxel wurde ab 2010 entwickelt, auch hier verbessert sich die Überlebenszeit.

**In den nächsten Jahren werden zahlreiche neue, lebenszeitverlängernde Wirkstoffe auf den Markt gelangen:** eine neue Generation der Hormontherapie, bei der spezifischer als bisher die Androgenrezeptoren (MDV3100) oder Enzyme blockiert werden, die an der Testosteronsynthese (Abirateron-Acetat) beteiligt sind, Radionuklide zur Verödung der Metastasen (Alpharadin), Carbozantinib (antiangiogenetische Substanz und Anti-C-Met) usw.

Im metastasierenden Stadium erfolgt die Überwachung mittels PSA-Bestimmung, Computertomographie und Knochenszintigraphie.

## Nierenkarzinome: Fortschritte bei Diagnostik und chirurgischen Verfahren

*Nierenkrebs stellt 2 bis 3% der bösartigen Tumoren beim Erwachsenen dar und ist die dritthäufigste urologische Krebsart. Das durchschnittliche Alter bei der Diagnose ist 62 Jahre. Seine Inzidenz ist in den letzten zehn Jahren um 30% gestiegen, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 1960 und 1990 von 30-40% auf 50-60% gestiegen ist. Man geht davon aus, dass Tabakkonsum das Risiko um 35% erhöht, an Nierenkrebs zu erkranken. Darüber hinaus spielen **genetische Faktoren** eine Rolle (familiäre Erkrankungsformen, Von-Hippel-Lindau-Syndrom usw.). **Daher sind die individuelle Vorsorge bei Risikofamilien und die Suche nach möglichen Chromosomenanomalien bei Patienten unter 45 Jahren angezeigt.***

### Die Computertomographie, Standarduntersuchung für die weiterführende Diagnostik

Meist wird der Krebs zufällig im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung entdeckt, die aufgrund einer anderen Krankheit vorgenommen wird. Dies ermöglicht eine Diagnose im Frühstadium, wenn der Tumor noch klein und die Prognose somit besser ist.

Die Computertomographie wird als weiterführende Diagnostik durchgeführt und erlaubt in den meisten Fällen eine therapeutische Indikation. Wenn eine Computertomographie nicht möglich ist, kann stattdessen auch eine MRT durchgeführt werden. Neben der Abdomencomputertomographie gehört zur allgemeinen Untersuchung auch eine Computertomographie des Brustraums.

In pathologisch-anatomischer Hinsicht unterscheidet man fünf große histologische Typen, die einen prognostischen Wert haben. **Die Prognose variiert je nach TNM-Stadium:**

**Die Überlebensrate nach fünf Jahren liegt bei 80 bis 100 % für lokalisierte Nierenzelltumoren** und bei 60 bis 70 % für lokal fortgeschrittene Formen ohne Lymphknotenbefall und Metastasen. **TNM-Stadium und Fuhrman-Grading bilden zusammen mit dem Allgemeinzustand des Patienten die wichtigsten Faktoren für die Prognose.**

### Welche chirurgische Therapie bei welchem Tumor und welchem Patienten?

**Die beste Behandlung bei Nierenkrebs ist eine Operation, da sie die Prognose am stärksten beeinflussen kann.** Bei der Behandlung von lokalisierten Tumoren unterscheidet man zwischen der partiellen Nephrektomie (konservative Chirurgie) einerseits und der radikalen Nephrektomie andererseits. Die Entfernung des Tumors kann entweder durch eine offene Operation vorgenommen werden, welche bei der partiellen Nephrektomie Standard ist, oder durch eine minimal-invasive Laparoskopie bzw. eine roboter-assistierte laparoskopische Methode. Die partielle Nephrektomie ist bei solchen Patienten angezeigt, die noch über beide Nieren verfügen und bei denen der Tumor klein ist, aber auch bei Patienten, die nur noch eine Niere haben, sowie im Fall von bilateralen Tumoren, um eine Dialyse nach dem Eingriff zu vermeiden. Die radikale Nephrektomie wird dann empfohlen, wenn eine partielle Nephrektomie nicht durchführbar ist.

Weiterhin stehen In-situ-Ablationsverfahren zur Verfügung, insbesondere die Kryotherapie und die Radiofrequenzablation. Sie werden bei Patienten angewendet, deren Tumor weniger als 4 cm groß ist und für die ein operativer Eingriff nicht in Betracht kommt.

**Ziel bei den lokal fortgeschrittenen Krebserkrankungen ist die vollständige Tumorentfernung mit freien Schnitträndern**, unabhängig von der Art der operativen Maßnahme. Bei noch weiter fortgeschrittenen Tumoren ist es wahrscheinlich indiziert, mit einer medikamentösen Behandlung (Antiangiogenetika) zu beginnen, um zu versuchen, vor der Operation die Tumorgöße zu reduzieren und saubere Resektionsgrenzen zu erhalten. Im Metastasenstadium sind Antiangiogenetika (Sunitinib)

die Behandlung der Wahl. Wenn möglich, sollte jedoch eine chirurgische Metastasenentfernung vorgenommen werden.

**Wie sieht es nun mit der Therapieüberwachung aus? Für dieses Krankheitsbild gibt es keinen Marker, eine regelmäßig durchgeführte Computertomographie ist nach wie vor die beste Nachsorge. Hierbei ist wichtig zu wissen, dass beim Nierenkrebs auch mehr als 10 Jahre nach der Behandlung noch ein Rezidiv auftreten kann.**

## Harnblasenkarzinom heute

Harnblasenkrebs stellt 3 bis 4% der Krebserkrankungen dar. Männer erkranken drei- bis fünfmal häufiger als Frauen, das Durchschnittsalter liegt bei 69 Jahren. Tabak ist ursächlich für 30 bis 40% der Erkrankungsfälle und damit der wichtigste Risikofaktor, gefolgt von krebserregenden Substanzen aus der Industrie. Bei Harnblasenkrebs ist eine regelmäßige Zunahme der Neuerkrankungsrate zu verzeichnen, die Mortalität hingegen sinkt bei den Männern langsam, bei den Frauen ist sie stabil. Diese Entwicklung ist wahrscheinlich auf die verbesserte Diagnose und Behandlung zurückzuführen sowie auf eine bessere Beherrschung der Exposition in Bezug auf die Risikofaktoren.

### Die transurethrale endoskopische Blasenresektion: Eckpfeiler der Behandlung

Blut im Urin ist die häufigste Ursache für die Entdeckung von Harnblasenkrebs. Die Untersuchung sollte auf jeden Fall mindestens eine Urinkultur (zytobakteriologische Untersuchung des Harns), eine Urinzytologie (Untersuchung auf neoplastische Zellen), eine Computertomographie der Harnblase (Untersuchung des oberen Harntrakts) sowie eine Zystoskopie (Entfernung von Schleimhautwucherungen (Polypen) in der Harnblase) umfassen. **Bei Polypen ist eine transurethrale endoskopische Resektion der Polypen indiziert. Dieser operative Eingriff ermöglicht es, eine Krebsdiagnose zu stellen und oberflächliche Tumoren (80% der Erkrankungen) von infiltrierenden Tumoren zu unterscheiden, die häufig sehr aggressiv sind und eine andersgeartete Prognose haben** (in der Hälfte der Fälle Lymphknotenbefall oder Auftreten von Metastasen). Dieser Eingriff erlaubt außerdem ein Tumor-Grading.

### Oberflächliche oder infiltrierende Tumoren: unterschiedliche Behandlung

Die Behandlung eines oberflächlichen Tumors mit guter Prognose beruht auf der transurethralen endoskopischen Resektion. Bei Patienten mit intermediärem Risiko erfolgt eine vollständige Entfernung, bevor eine intravesikale Instillationstherapie mit einem Zytostatikum (Mitomycin) vorgeschlagen wird. **Wenn sie innerhalb von vierundzwanzig**

**Stunden nach dem Eingriff erfolgt, senkt die Instillation von Mitomycin das Risiko eines Rückfalls um 50 %.** Bei hohem Risiko wird nach der vollständigen Entfernung BCG (Bazillus Calmette Guérin), also abgeschwächte Tuberkelbakterien intravesikal verabreicht. Sofern ein Resttumor bestehen bleibt, erfolgt eine Langzeitbehandlung mit BCG, um das Risiko von Rezidiven und infiltrierenden Tumoren zu vermeiden. Oberflächliche Tumoren machen eine regelmäßige Überwachung durch urinzytologische Untersuchungen und Harnblasenspiegelungen erforderlich.

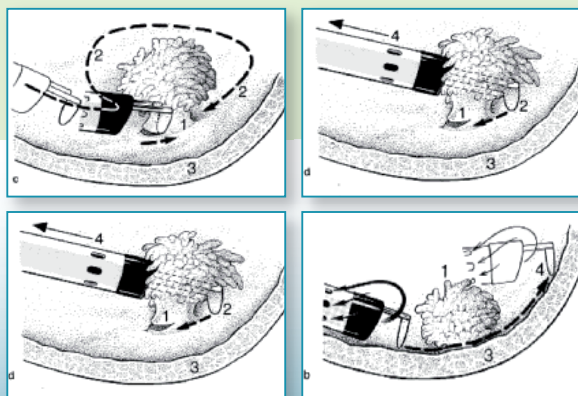
**Bei infiltrierenden Tumoren** ist eine weiterführende Diagnose im Vorfeld durch eine Computertomographie von Gehirn, Thorax, Abdomen und Becken sowie eine Knochenszintigraphie unverzichtbar. Sofern keine Metastasen vorliegen, **ist die Standardbehandlung eine radikale Zystektomie** verbunden mit der ausgedehnten pelvinen Lymphadenektomie. Ob eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie – vor oder nach der Operation – sinnvoll ist, wird noch diskutiert. Die Radiochemotherapie kann indiziert sein, wenn ein operativer Eingriff kontraindiziert ist und bei eher lokalisierten Tumoren von geringer Größe. Im Falle einer Metastasierung wird eine der Herz- und Nierenfunktion angepasste Polychemotherapie durchgeführt. Die Nachsorge besteht in einer klinischen, biologischen und radiologischen Untersuchung.

Für die Rekonstruktion der Harnableitung nach einer chirurgischen Entfernung gibt es drei Möglichkeiten: die direkte Ureterokutaneostomie (wenn der Allgemeinzustand des Patienten keinen anderen Eingriff zulässt), das Ileum-Conduit oder „Bricker-Blase“ (häufigstes Verfahren in Frankreich) und **die orthotope Neoblase** (Rekonstruktion aus Dünndarm). Für letztere Form ist eine strenge Auswahl der Patienten notwendig (Berücksichtigung von Kontraindikationen), jedoch stellt sie **die Technik der Wahl dar, sofern sie durchführbar ist.**

**Da das Progressionsrisiko in den ersten zwei Jahren nach der Behandlung am höchsten ist, bedürfen die Patienten einer strengen Nachsorge**, die unabhängig von der gewählten Form der Harnableitung auf einer klinischen Untersuchung und einem bildgebenden Verfahren (Computertomographie, Sonographie oder Röntgenaufnahme des Thorax) zum Beispiel in halbjährlichem Rhythmus beruht.



## TURB



## Risikogruppen (oberflächliche Tumore)

Verlaufsrisiken	Oberflächlicher Harnblasentumor	Progressions-Risiko in 5 Jahren	Todesrisiko aufgrund des Tumors in 5 Jahren
Gruppe 1 geringes Risiko	-pTa G1 einzeln -pTa G1-G2 ohne Rezidiv innerhalb von 3 Monaten	7,10%	4,30%
Gruppe 2 mittleres Risiko	-pTa G2 multifokal -pTa multirezidivierend -pTa G3, pT1 G2 einzeln	17,40%	12,80%
Gruppe 3 hohes Risiko	-pT1 G3 -pTis diffus -pT1 multifokal -pT1 rezidivierend in weniger als 6 Monaten	41,60%	36,10%

**Grundsätzlich stellt sich bei jedem Tumor unter 7 cm die Frage: Ist eine konservative Operation möglich? Das heißt den Tumor und nicht die ganze Niere zu entfernen.** Vorteile: Mit ihr werden onkologisch gesehen ebenso gute Resultate erzielt wie mit der radikalen Nephrektomie. Sie erlaubt die Erhaltung einer guten Nierenfunktion, gleichbedeutend mit weniger Herz-Kreislauf-Beschwerden und somit einer geringeren Gesamtmortalität. Sie sollte daher wann immer möglich zur Anwendung kommen.

### TNM-Klassifizierung

T Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht bestimmbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor auf Niere begrenzt, kleiner oder gleich 7 cm in größter Ausdehnung
	T1a Tumor auf Niere begrenzt, kleiner oder gleich 4 cm in größter Ausdehnung
	T1b Tumor auf Niere begrenzt, größer als 4 cm aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor auf Niere begrenzt, größer als 7 cm
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt die Nebenniere oder das perirenale Fett ohne jedoch die Faszia gerota zu erreichen
	T3a Direkter Tumorbefall der Nebenniere oder des perirenal Fett des Sinus ohne jedoch die Faszia gerota zu erreichen
	T3b Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste oder der Vena cava unterhalb des Zwerchfells
	T3c Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder ihrer Wand
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus
N Regionale Lymphknoten	
Nx	Nicht bestimmbar
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem Lymphknoten
M Fernmetastasen	
Mx	Nicht bestimmbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen