

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Christian Stief

**Stellenwert der Urinzytologie im Rahmen fluoreszenzgesteuerter
Blasentumorresektion**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:

Maria-Luisa Knuth

aus

Elsterwerda

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Stefan Tritschler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Vogeser

Prof. Dr. Peter Schneede

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

-

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2014

Meinen Eltern und meinem Mann gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms	1
1.2 Ätiologie	2
1.3 Histologie und Pathologie	4
1.4 Klassifikation der Harnblasenkarzinome	5
1.5 Klinisches Beschwerdebild des Harnblasenkarzinoms	9
1.6 Diagnostik von Harnblasenkarzinomen	10
1.6.1 Endoskopische Tumordiagnostik	10
1.6.1.1 Photodynamische Diagnostik	10
1.6.2 Die Urinzytologie	11
1.6.3 Bildgebende Verfahren / Ausbreitungsdiagnostik	13
1.7 Therapie des Harnblasenkarzinoms	14
1.7.1 Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms	14
1.7.2 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	14
1.8 Rezidivverhalten, Progression und Nachsorge	15
1.9 Ziel der Arbeit	16
2. Material und Methoden	17
2.1 Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum	17
2.2 Anfertigung und Beurteilung der Präparate	17
2.3 Datenerhebung	18
2.4 Statistische Analyse	20

2.4.1	Grundlagen	20
2.4.2	Vorgehen	22
3. Ergebnisse		24
3.1	Allgemeine Patienten- und Tumordaten	24
3.1.1	Alter der Patienten	24
3.1.2	Patienten mit rezidivierendem Tumor	25
3.1.3	Angaben zur Klinik und zum zystoskopischem Befund bei der zytologischen Untersuchung	26
3.1.4	Aktuelle Harnblasenhistologie	27
3.2	Validität der Urinzytologie	30
3.2.1	Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der Urinzytologie München	30
3.2.2	Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der Urinzytologie Aachen	31
3.3	Individuelle Lernkurve	33
3.4	Einfluss der endoskopischen Bedingungen auf die Validität der Urinzytologie	35
3.4.1	Sensitivität und Spezifität der Weisslichtendoskopie und Fluoreszenzendoskopie	35
3.4.2	Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der Urinzytologie unter Weisslichtbedingungen (WLE)	37
3.4.3	Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der Urinzytologie unter Bedingungen der Fluoreszenzendoskopie (FE)	37
3.4.4	Gegenüberstellung der Validität von WLE und FE	37
3.5	Einfluss der Kenntnis über klinische Daten auf die Validität der Urinzytologie	38
3.5.1	Endoskopische Angaben	38
3.5.2	Validität aufgeschlüsselt nach endoskopischen Befunden	40

3.5.3	Validität bei verdächtigen und nicht-verdächtigen endoskopischen Befunden	41
3.5.4	Validität mit und ohne vorangegangenen Tumor	43
3.5.5	Validität mit und ohne klinische Angaben	46
4.	Diskussion	47
5.	Zusammenfassung	57
6.	Abbildungsverzeichnis	58
7.	Tabellenverzeichnis	59
8.	Literaturverzeichnis	61
9.	Eidesstattliche Versicherung	77
10.	Danksagung	78
11.	Veröffentlichungen	79

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist nach dem Prostatakarzinom die häufigste maligne Erkrankungen im Urogenitaltrakt [01]. Es handelt sich hierbei um eine bösartige Neubildung der Harnblase, die zu 95% dem Bild eines Urothelkarzinoms entspricht. Weitaus seltener finden sich maligne Entartungen im Sinne eines Plattenepithel- (weniger als 3%) oder auch Adenokarzinoms (weniger als 2%) [02]. Bei Männern steht das Karzinom der Harnblase bezüglich der Häufigkeit an vierter Stelle, bei Frauen an achter Stelle aller Krebsneuerkrankungen [03].

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 21.000 Männer und ca. 7.000 Frauen an dieser bösartigen Erkrankung [03]. In Amerika waren es im Jahr 2009 sogar 70.980 neu aufgetretene Fälle, wobei eine steigende Inzidenzrate bei den Frauen zu verzeichnen ist. Männer erkranken viermal so häufig wie Frauen und die männliche, weißhäutige Population ist doppelt so oft betroffen wie die schwarze [04]. In den Entwicklungsländern ist die Zahl der Harnblasenkarzinome sechsmal höher als in den Industrieländern, in denen die Inzidenz ebenfalls steigt [05]. Betrachtet man die Neuerkrankungsraten im internationalen Vergleich, so fällt auf, dass diese in Deutschland und den Niederlanden am größten und in Japan am niedrigsten ist. Im deutschlandweiten Vergleich zeigt sich eine hohe Inzidenz in Bremen sowie Niedersachsen und eine geringe in Sachsen-Anhalt bei beiden Geschlechtern. [03]

Die Mortalitätsrate des Harnblasenkarzinoms liegt in Deutschland zwischen 7,1% bei den Männern und 2,2% bei den Frauen. Die bösartigen Neubildungen der Harnblase gehören zu den Erkrankungen des alternden Menschen. Mit steigendem Alter nimmt die Inzidenz stetig zu. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 71 und 74 Jahren. Die Überlebenschancen richten sich nach der Infiltrationstiefe und dem Differenzierungsgrad der Erkrankung bei der Erstdiagnose, nach dem Alter des Patienten und individuellen Gegebenheiten. Da ca. 70% der urothelialen Harnblasenkarzinome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im nichtmuskelinvasiven Stadium erkannt werden können, ist die

5-Jahresüberlebens-Rate mit 70% bei den Frauen und 76% bei den Männern entsprechend hoch. Die restlichen 30% der malignen Harnblasentumore werden erst im muskelinvasiven und teilweise metastasierten Stadium diagnostiziert und haben somit eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit [03,06,07,08]. Ebenso haben das Adeno- und das Plattenepithelkarzinom der Harnblase eine schlechtere 5-Jahresüberlebens-Rate, da sie zumeist erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt werden. Sie ist mit 18-33% für das Adenokarzinom und mit 5-26% für das Plattenepithelkarzinom sehr niedrig [09,10,11].

1.2 Ätiologie

Die Entstehung ist multifaktoriell bedingt. Zwischen dem Auftreten der Tumorerkrankung und der Karzinogenexposition liegt eine lange Latenzzeit von bis zu 40 Jahren [12,13]. Wie bei vielen anderen malignen Erkrankungen stellt das Rauchen einen herausragenden Risikofaktor für die Entstehung dar. Etwa 48% aller Blasentumoren der männlichen Patienten und 28% der weiblichen sind auf das Zigarettenrauchen zurückzuführen. Raucher weisen ein insgesamt zweifach höheres Risiko für die Entwicklung von Harnblasenkarzinomen auf als Nichtraucher [04]. Ebenso steigt die Entartungswahrscheinlichkeit gesunder urothelialer Zellen mit der Zahl der gerauchten Zigaretten und der Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde. Ein frühes Einstiegsalter unter dem zwanzigsten Lebensjahr hat auch einen entscheidenden Einfluss auf die Risikoerhöhung. Personen, die 20 Jahre oder länger aktiv Nikotin zu sich genommen haben, erkranken 2-3 mal häufiger als Personen, die über eine geringere Zeitspanne hinweg geraucht haben [14]. Ursächlich für die Toxizität des Tabakrauchs ist das Vorhandensein von aromatischen Aminen, wie dem 4-Amino-Biphenyl (4-ABP) und dem 2-Naphtylamin, die in der Leber mit Hilfe der N-Acetyltransferase inaktiviert werden. Raucher, die genetisch bedingt langsam acetylieren, sind empfindlicher gegenüber den Kanzerogenen und haben ein höheres Krebsrisiko als die, die schnell acetylieren [15,16]. Jedoch gelten auch noch weitere chemische Karzinogene aus der Gruppe

der aromatischen Amine, wie Benzidin, Phenacetin und das Cyclophosphamid als gesicherte Blasenkarzinogene. Besonderes Gefährdungspotential gegenüber aromatischen Aminen besteht in speziellen Berufsgruppen. Ein signifikant erhöhtes Risiko besteht in der Gummi-, Leder- und Stahlindustrie, sowie für Friseure, Busfahrer, Minenarbeiter und Motormechaniker [17]. Nach Vineis sind circa 25 Prozent der Harnblasenkarzinome auf die berufliche Karzinogenexposition zurückzuführen [18]. Die schädlichen Arbeitsstoffe sind zumeist in der heutigen Zeit aus der europäischen Berufswelt verbannt, jedoch sind sie auf Grund der langen Latenzzeit noch immer als Auslöser für Blasenkarzinome zu detektieren [01]. Neben dem Rauchen spielen weitere Lebensgewohnheiten eine ätiologische Rolle in der Entstehung der bösartigen Blasenerkrankung. Hinsichtlich der Ernährungsgewohnheiten konnte eine positive Korrelation zwischen einem erhöhten Body-Mass-Index und dem steigenden Erkrankungsrisiko ermittelt werden [19]. In Bezug auf eine Ernährung, die ausschließlich aus vegetarischer Kost besteht, konnte in den meisten Studien kein eindeutiger Zusammenhang mit einem erniedrigten Karzinomaufreten gefunden werden [20]. Auch das Trinkverhalten wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine Metaanalyse zeigte eine Assoziation zwischen erhöhtem Kaffeekonsum und steigendem Risiko, hingegen keinen nennenswerten Zusammenhang mit der Alkoholeinnahme und Harnblasenkrebs [21]. Ebenso konnten Medikamente mit der Tumorentstehung in Verbindung gebracht werden. Zu nennen sind hier Chlornaphazin, ein Therapeutikum gegen Polyzythämie, Phenacetin, das chemisch zu den aromatischen Aminen gezählt wird, und auch Oxazophosphorine, wie das Zytostatikum Cyclophosphamid oder Ifosfamid, welche durch das Hervorrufen einer Zystitis zu einer höheren Inzidenz von Harnblasenkarzinomen führen [16]. Insbesondere Plattenepithelkarzinome gehen mit einer chronisch-entzündlichen Schädigung der Blasenschleimhaut einher. Ursächlich für diese Wirkung soll die infektbedingte Bildung von kanzerogenen Nitrosaminen sein. Vor allem Patienten mit einer dauerhaften Katheterableitung oder häufigen Blasensteinleiden bekommen aufgrund der chronischen

Harnwegsinfekte häufiger Blasenkarzinome [22]. In Afrika sowie in arabischen Ländern sind Infektionen zu einem sehr großen Teil durch den Erreger *Schistosoma haematobium* bedingt, welcher zur Bilharziose führt. In der akuten Phase dieser Entzündung bilden sich dabei granulomatöse Polypen, die ohne therapeutisches Eingreifen entarten. Allerdings dominieren bei dieser Pathogenese Plattenepithelkarzinome [23]. Des Weiteren sind Personen, die sich einer abdominalen Bestrahlung unterzogen, oder auch Patienten mit einem familiär gehäuftem Auftreten von malignen Blasentumoren sehr gefährdet, diese Erkrankung zu erleiden [01].

1.3 Histologie und Pathologie

Das normale Urothel ist ein Übergangsepithel, welches aus drei bis sieben Schichten besteht. Die äußere Schicht besteht aus polygonalen Deckenzellen, den „umbrella cells“, welche lumenwärts schirmartig den Intermediärzellen aufliegen. Das Innere des Lumens wird durch die Basalschicht ausgekleidet. Veränderungen dieses gesunden Epithels treten dann zum Beispiel in Form von Hyperplasien, reaktiv-entzündlichen Atypien, Dysplasien, Metaplasien oder auch Karzinomen auf [100].

Harnblasenkarzinome sind zu über 95% Urothelkarzinome (Transitionalzellkarzinome). Ferner findet man weniger als 3% Plattenepithel- und circa 2% Adenokarzinome unter den epithelialen Blasentumoren [02]. Sehr selten existieren in der Harnblase auch mesenchymale Tumoren (zum Beispiel Rhabdomyo- oder Fibrosarkome) oder aber sekundäre Tumore durch Metastasierung oder Infiltration [24]. Die Neoplasien, welche aus urothelialen Zellen hervorgehen, sind in ca. 90% in der Harnblase lokalisiert. Zwar wirken die Kanzerogene auf das gesamte Übergangsepithel, doch ist die urotheliale Oberfläche mit ca. 90% in der Blase selbst am größten. Dem gegenüber entfällt nur ein geringer Flächenanteil von ca. 5% jeweils auf das Nierenbecken und auf den Harnleiter. Folglich ist es ebenso ein niedriger Prozentsatz an Urothelkarzinomen, der außerhalb der Harnblase entsteht [23]. Die Urothelkarzinome positionieren sich vor allem in der Seiten- und Hinterwand der Harnblase sowie im Trigonum

vesicae der Blase. Adenokarzinome, welche vorrangig aus Resten des Urachus entstehen, sind am Blasendach zu finden [23,25]. Epitheliale Blasentumoren unterscheiden sich hinsichtlich ihres Tumorwachstums. Urothelkarzinome zeigen hauptsächlich ein papilläres Wachstum und treten häufig multifokal auf, Adenokarzinome weisen hingegen meist einen solitären, soliden Befund in der Harnblase auf [25,26].

Klinisch kann man zwischen oberflächlich wachsenden und muskelinvasiven Tumoren unterscheiden. Zu den oberflächlichen Tumoren gehören jene, welche auf die Mucosa beschränkt sind, und solche, welche die Lamina propria (subepitheliales Bindegewebe) nicht überschreiten. Tumoren jenseits dieser Schicht infiltrieren die Muskularis mucosae und sind somit muskelinvasiv. Ca. 70 – 80% der Urothelkarzinome werden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im oberflächlichen Stadium erkannt [07,08].

1.4. Klassifikation der Harnblasenkarzinome

Eine Einteilung der Stadien von Harnblasenkarzinomen wird gemäß der Union International Contre Cancer (UICC 1973) mit der TNM - Klassifikation vorgenommen, welche zuletzt 2009 überarbeitet wurde. Diese Einteilung berücksichtigt sowohl die lokale (T), als auch die organübergreifende Ausdehnung des Tumors (N und M) [28].

Die Größe beziehungsweise die Eindringtiefe des Tumors wird mit dem T – Stadium beschrieben [01,06,30].

Die folgende Tabelle 1 zeigt die gültigen T – Stadien.

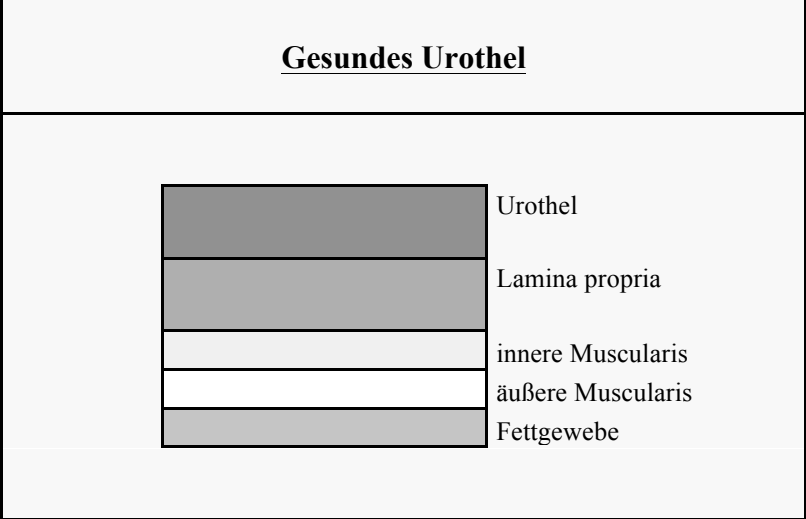
Tabelle 1:

TNM-Stadieneinteilung: T-Primärtumor	
Oberflächliches/ Nichtinvasives Karzinom:	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Papilläres, nichtinvasives Karzinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
Muskelinvasives Karzinom	
T2	Muskel infiltriert oberflächliche Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert äußere Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikaler Tumor)
T4	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina oder Becken- oder Bauchwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Becken oder Bauchwand

[01,25]

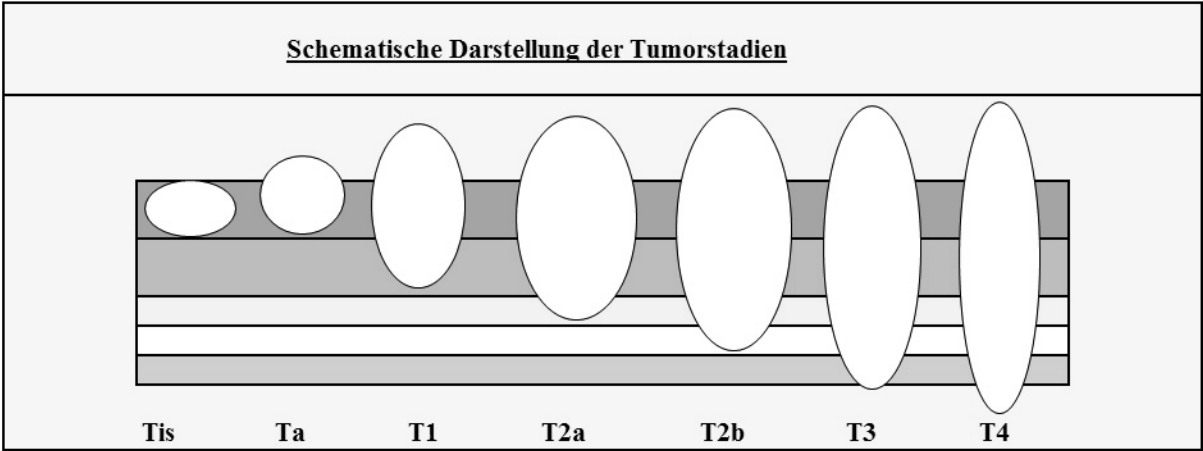
In den folgenden Abbildungen (Abb. 1-2) wird die Eindringtiefe eines Tumors nach der T-Klassifikation und die Schichtung des gesunden Urothels schematisch dargestellt.

Abbildung 1:



[16]

Abbildung 2:



[16]

Das N – Stadium gibt Auskunft über den Status der befallenen Lymphknoten aus dem Bereich des kleinen Beckens. Lymphknotenmetastasen treten dann auf, wenn der Primärtumor subepitheliales Bindegewebe bereits infiltriert hat (ab Stadium T1) und somit ein Kontakt mit Lymphgefäßen möglich ist [01,06,25].

In Tabelle 2 wird der N – Status der TNM – Klassifikation dargestellt.

Tabelle 2:

TNM-Stadieneinteilung: N-Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastasierung
N1	LK - Metastase in einem solitären Lymphknoten im kleinen Becken
N2	LK - Metastase(n) in >1 Lymphknoten im kleinen Becken
N3	LK – Metastasen im Bereich der A. iliaca communis

[01,25]

Das Ausmaß der hämatogenen Metastasierung wird in der M – Einteilung deutlich. Fernmetastasen sind vor allem in der Lunge, in der Leber und im Skelettsystem lokalisiert. Mit Indices wie M pul, M hep oder M oss kann diese Lokalisation sichtbar gemacht werden [01,06,25].

Tabelle 3 zeigt die Einteilung des M – Status.

Tabelle 3:

TNM-Stadieneinteilung: M–Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasierung kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

[01,25]

Zusätzlich zur TNM - Klassifikation werden Harnblasenkarzinome hinsichtlich ihrer Histopathologie in verschiedene Differenzierungsgrade gemäß der Richtlinien der World Health Organisation (WHO) eingeteilt. Das dreistufige Gradingssystem von 1973, welches zwischen Grad 1-3 unterschied, wurde durch ein zweistufiges Gradingssystem abgelöst. Die WHO differenziert seit 2004 nun nur noch zwischen „Low grade“ - Karzinomen und „High grade“ - Karzinomen.

In der heutigen Klinik werden noch immer beide histopathologischen Gradeinteilungen verwendet. Ebenso in der vorliegenden Arbeit wird sowohl auf das zweigleisige als auch das dreigleisige Gradingssystem zurückgegriffen.

„Low grade“ - Karzinome weisen im Gegensatz zu den „High grade“ - Karzinomen nur sehr wenige Veränderungen der histologischen Architektur auf, ebenso werden sie nur durch sehr geringe Zellatypien auffällig. Typische Kennzeichen der „High grade“ Tumoren sind eine deutlich ausgeprägte Schichtungsstörung des Urothels, aber auch viele Mitosen und vergrößerte, atypische Nukleolen, in einem insgesamt ungeordnetem Erscheinungsbild. Mehr als 90% der invasiven Karzinome werden als „High grade“ klassifiziert. Zu „High grade“ Läsionen wird auch das Carcinoma in situ gezählt. Es ist jedoch flach und nicht invasiv. Dieses Karzinom ist eine obligate Vorstufe der invasiven Harnblasentumoren [05,28,31,52].

1.5 Klinisches Beschwerdebild des Harnblasenkarzinoms

Die schmerzlose Makrohämaturie ist bei circa 80% der Patienten das initiale Kardinalsymptom [33]. Viele Harnblasenkarzinome werden auch bei Routineuntersuchungen des Urins über eine Mikrohämaturie erkannt. Eine Hämaturie sollte grundsätzlich bis zum Beweis des Gegenteils als Zeichen eines Urogenitaltumors gewertet werden [50]. Außerdem können irritative Symptome wie Dysurie und Pollakisurie auftreten. Diese Auffälligkeiten sind oft mit einem Carcinoma in situ oder primär intramural wachsenden Blasenentumoren assoziiert [16,27,34].

Ein fortgeschrittenes, metastasiertes Stadium kann sich durch Knochenschmerzen, Ödeme, pulmonologische Beschwerden oder Leberenzymerrhöhung sowie Abdominalschmerzen bemerkbar machen. Die typischen Tumorsymptome, wie Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Appetitverlust und Anämie, stellen ebenfalls eher Spätsymptome des Harnblasenkarzinoms dar [27,34,36].

1.6 Diagnostik von Harnblasenkarzinomen

1.6.1 Endoskopische Tumordiagnostik

Der Goldstandard in der Diagnostik von Harnblasentumoren sind die Zystoskopie und die Urinzytologie. Mit Hilfe der Zystoskopie erhält der Untersucher Informationen bezüglich der Größe, lokalen Ausdehnung, der Lage und Ausbreitung des Blasentumors. Mit der transurethralen Resektion der Blase (TUR-B) wird der Tumor entfernt und somit auch Material für die histologische Untersuchung gewonnen [32,35,36,103,105].

1.6.1.1 Photodynamische Diagnostik (PDD)

Da sich der Standardzystoskopie, welche unter Weißlichtbedingungen (Weißlicht-Endoskopie, WLE) erfolgt, häufig Satellitentumore, exakte Tumorgrenzen und flache Läsionen der Visualisierung entziehen, wurde eine Verbesserung des konventionellen Verfahrens vorgenommen. Die Fluoreszenzzystoskopie (FE), auch photodynamische Diagnostik (PDD), ermöglicht eine genauere Diskriminationsfähigkeit von Tumor- und Normalgewebe, durch selektive Anreicherung eines fluoreszierenden Produktes im neoplastischen Gewebe. Dieses Produkt ist Protoporphyrin IX und entsteht nach intravesikaler Instillation von 5-Aminolävulinsäure und Aufnahme dieses Agens in die Schleimhaut. Es fluoresziert im Tumorgewebe deutlich rot, wenn man mittels einer Xenonlampe blaues Licht in die Harnblase appliziert. Das Verfahren erzielt eine niedrigere Rate an Residualtumoren und oftmals längere Rezidivfreiheit [39]. Vergleicht man die PDD

mit der WLE dann zeigt sich, dass die PDD der WLE bei der Detektion von Harnblasentumoren überlegen ist. Durch die Verwendung der PDD werden bis zu 30% zusätzliche Diagnosen flacher urothelialer Läsionen (Carcinoma in situ, Dysplasie) gestellt . Bei der Auswertung von 31 verschiedenen Studien in einem britischen Review von Mowatt G. ergab sich im Mittel für die PDD eine Sensitivität von 92%, verglichen mit 71% für die WLE. Die Spezifität betrug 57% für die PDD und 72% für die WLE [37].

1.6.2 Die Urinzytologie

Die Urinzytologie ist nun ein unverzichtbarer Bestandteil der urologischen Routinediagnostik und ist auch als solcher in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie verankert [45].

Prinzip der Urinzytologie

Die urinzytologische Diagnostik findet allein auf der Basis der morphologischen Zellanalyse statt. Kriterien für die Diagnose einer malignen Veränderung sind: Veränderung der Kern-Plasma-Korrelation zu Gunsten des Kerns, Chromatinvermehrung und –Verdichtung der Zellkerne, Prominenz der Kernmembran, Kerngrößenvarianz, Kernentrundung, Prominenz der Kernkörperchen. Diese beschriebenen Zellveränderungen nehmen mit dem Grad der Entdifferenzierung eines Tumors zu [47].

All diese Kriterien unterliegen der subjektiven Beurteilung durch den Untersucher und sind nicht quantifizierbar.

Stellenwert der Urinzytologie

Der Stellenwert der Urinzytologie als kostengünstiges, nichtinvasives Diagnoseverfahren und Nachsorgeinstrument bei Patienten mit Urothelkarzinomen ist hoch, die Gesamtsensitivität rangiert zwischen 7-100% (Median: 44%) und die Spezifität erreicht Werte von 78-100%

(Median: 96%). Allerdings liegt für High-grade-Urothelkarzinome, die ein hohes Metastasierungspotential haben, die Sensitivität der Urinzytologie bei zwischen 85-100%. Die zytologische Diagnostik hat daher insbesondere für High-grade-Urotheltumoren Relevanz, insbesondere für das Carcinoma in situ, das der zystoskopischen Untersuchung oftmals entgeht und für welches die urinzytologische Trefferquote hingegen am größten ist [103,106]. Für Low-grade-Karzinome hingegen ist die Sensitivität mit 27% gering, denn die zytomorphologischen Veränderungen dieser gut differenzierten Tumoren sind sehr diskret und ähneln den Veränderungen im Rahmen entzündlicher Erkrankungen [36,37].

Indikation der Urinzytologie

Im Wesentlichen ergeben sich drei Indikationsgruppen für die Urinzytologie.

Die Urinzytologie wird beim Screening von Risikopopulationen (z.B. Patienten mit einer asymptomatischen Mikrohämaturie, oder Arbeiter der chemischen Industrie mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Urothelkarzinoms) eingesetzt, während der Resektion eines papillären Blasentumors zum Ausschluss eines eventuell begleitenden Carcinoma in situ (das in der Weisslichtendoskopie übersehen werden kann), und für die Nachsorge von Patienten nach Blasentumoren verwendet. Hierbei profitieren Patienten nach transurethraler Blasentumorresektion ebenso wie nach radikaler Zystektomie mit Harnableitung [100].

Einfluss von Störfaktoren, Fehlinterpretation, Limitationen der Urinzytologie

Urothelien verändern sich sowohl auf externe als auch auf interne Reize hin nur mit einer geringen Menge an morphologischen Veränderungsmöglichkeiten. Diese Modifikationen können zum Teil das zytologische Erscheinungsbild von Tumoren nachahmen und so die Differenzierung von Malignität und Benignität deutlich erschweren [46,47,48,49,103,104].

Akute und chronische Entzündungen, genauso wie Urolithiasis, Divertikel oder häufig liegende Dauerkatheter führen zu deutlichen reaktiven Veränderungen, die ein malignes Geschehen vortäuschen können. Solche Veränderungen sind ebenfalls häufig nach einer TUR-B im Rahmen der Nachsorge eines Blasen Tumors zu beobachten. Außerdem erschweren intravesikale Chemo- beziehungsweise Immuntherapeutika, wie beispielsweise Bacillus-Calmette-Guerin (BCG), oder Kontrastmittelgabe und Strahlentherapie die zytomorphologische Beurteilung. Bei der Rezidiverkennung in der Spülzytologie von Patienten nach radikaler Zystektomie führen die veränderten osmotischen Verhältnisse zu charakteristischen Veränderung der Urothelien, die die zytologische Interpretation erschweren [46,47,48,49,103,104].

Daher wird allgemein eine flache und lange Lernkurve für Zytologen angenommen, um eine hohe Sensitivität und Spezifität zu erreichen. Allerdings ist diese angenommene Lernkurve bisher nicht quantifiziert worden.

Ein weiteres Problem ist der subjektive Charakter der Untersuchung, die nicht objektivierbar ist [46,47,48,49], und das Untersuchungsergebnis unterliegt signifikant einer Inter- und Intraobservervariabilität [49].

1.6.3 Bildgebende Verfahren/Ausbreitungsdiagnostik

Für die Ausbreitungsdiagnostik beim muskelinvasiven Harnblasentumor werden die Computertomographie (CT), die Kernspintomographie (MRT) eingesetzt. Die Sensitivität und die Spezifität bezüglich des lokalen Tumors sind mit 48-87% und 64% gering. Ebenso ist auch die Fähigkeit zur Abschätzung der lokalen Eindringtiefe gering. Lymphknoten werden ab einer Größe von ≥ 10 mm als suspekt bewertet, Mikrometastasen können nicht dargestellt werden [29,40,101,102].

1.7 Therapie des Harnblasenkarzinoms

1.7.1 Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

Ziel der Therapie der oberflächlichen Harnblasenkarzinome, zu denen Ta-, T1- und Tis-Tumoren gezählt werden, ist die Vermeidung des Auftretens von Tumorrezidiven, aber auch das Voranschreiten der Erkrankung zu höheren Stadien [53]. Therapie der Wahl bei oberflächlichen Karzinomen mit einem geringen Rezidiv- und Progressionsrisiko (Ta G1/G2, T1 G1) ist die transurethrale Resektion (TUR), die sowohl diagnostische als auch kurative Zielanforderungen erfüllt [51,54]. Mit der Zuhilfenahme der intravesikalen 5-Aminolävulinsäure-Instillation bei der Photodynamischen Diagnostik (PDD) können durch Fluoreszenzanregung zum Teil mehr Läsionen erkannt und somit häufigere Rezidive verhindert werden [53]. Bei Tumoren mit einem mittleren Rezidiv- und Progressionsrisiko (Tis G3, Ta/T1 G2) wird zusätzlich zur TUR die Indikation zur postoperativen, adjuvanten, intravesikalen Instillationstherapie gestellt. Hierfür stehen für Niedrigrisikobefunde beispielsweise die Zytostatika Doxorubicin oder Mitomycin und für Hochrisikobefunde der Immunmodulator BCG (Bacillus Calmette-Guérin) zur Verfügung [51,53,54].

1.7.2 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Bei Vorliegen eines muskelinvasiven Karzinoms ist eine radikale Zystektomie indiziert. Bei dieser Operation werden, neben der Entfernung der Blase und den gesamten Beckenlymphknoten, beim Mann die Prostata und die Samenblase, bei der Frau Uterus, Adnexe, Ovarien und gegebenenfalls Vaginaanteile entfernt [41,42,44]. Eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie kann die Therapie ergänzen [53,54]. Eine Radiochemotherapie ist eine Alternative bei Patienten, die für eine Zystektomie aus Gründen der Komorbidität nicht geeignet sind [54].

Bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom ist die Therapie eine palliative. Therapie der Wahl ist hierbei die Chemotherapie mit einer Kombination aus Gemcitabin und

Cisplatin. Im Falle eines Tumorprogresses wird Vinflunin als Zweitlinienchemotherapie verwendet [41,42,44,55].

1.8 Rezidivverhalten, Progression und Nachsorge

Die Prognose und das Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln, sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Den größten Einfluss haben das histopathologische Tumorstadium,- und die Differenzierung. Die meisten Rezidive bzw. Fernmetastasen treten innerhalb der ersten 24 Monate auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Patienten mit oberflächlichen Harnblasenkarzinomen ca. zwischen 60-95%, mit muskelinvasiven Tumoren zwischen 20-60% und bei Patienten mit Lymphknotenbefall nur zwischen 0-15%.

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen wird im 3 Monats-Rhythmus die Zystoskopie und Urinzytologie durchgeführt [29,43,44,53,54,56].

1.9 Ziel der Arbeit

Die Urinzytologie ist ein zentraler Teil der Standarddiagnostik des Harnblasenkarzinoms. Sie wird zum Screening von Risikogruppen und auch für die Nachsorgeuntersuchungen eingesetzt. Ungeachtet dessen ist die Urinzytologie eine subjektive Untersuchungsmethode, die – wie gezeigt – zahlreiche Limitationen durch ihren subjektiven Charakter unterliegt. Vor diesem Hintergrund soll ihr klinischer Wert in dieser Arbeit näher bestimmt werden.

In der vorliegenden Arbeit sollen dabei folgende Aspekte untersucht werden:

- Ist der Zytologe bei seiner subjektiven Befundung, bei der es unscharfe Grenzen zwischen benignen und malignen Befunden gibt, durch die Kenntnis von klinischen Befunden suggestibel? Es soll untersucht werden, inwieweit die Kenntnis über endoskopische Befunde, klinische Angaben und oder die Tumorgeschichte des Patienten, das Urteil des untersuchenden Zytologen beeinflusst.
- Ist es möglich, die allgemein angenommene Lernkurve dieses Verfahrens zu quantifizieren?
- Inwieweit ändert sich der Stellenwert der Zytologie vor dem Hintergrund der Photodynamischen Diagnostik, mit der signifikant mehr Tumoren gefunden werden können als mit der Standard-Zystoskopie?

2. Material und Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv die Ergebnisse von urinzytologischen, histopathologischen und zystoskopischen Untersuchungen bei Patienten der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vom Campus Großhadern korreliert, die sich wegen des Verdachts auf ein Harnblasenkarzinom einer transurethralen Resektion der Harnblase (TUR-B) unterzogen hatten. Diese TUR-B hatte entweder unter Standardbedingungen mit der Weißlichtzystoskopie stattgefunden, oder es war zusätzlich zu der WLE nach Instillation von fluoreszierendem Farbstoff (5-Aminolävulinsäure oder Hexyl-Aminolävulinsäure) zystoskopierte und reseziert worden (FE). Alle untersuchten Patienten erhielten im Rahmen der endoskopischen Untersuchung eine Spülzytologieentnahme und eine transurethrale Resektion oder Biopsieentnahme.

Für die Untersuchung wurde das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung als Goldstandard definiert.

2.1 Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum

Die Daten wurden von allen Patienten analysiert, die sich zwischen dem 08.01.2004 bis zum 17.09.2008 einer transurethralen Resektion der Harnblase mit Entnahme einer Spülzytologie unterzogen hatten.

2.2 Anfertigung und Beurteilung der Präparate

Es waren Spülzytologien im Rahmen der endoskopischen Diagnostik vor einer Tumorresektion entnommen worden. Nach Fixierung und Zentrifugation war eine modifizierte Papanicolaou-Färbung vorgenommen worden. Die zytologische Beurteilung war durch einen zytologisch geschulten Urologen erfolgt. Der Zytologe war gegenüber den histopathologischen Ergebnissen verblindet. Informationen über die Anamnese des Patienten und über den zystoskopische Befund konnte der Zytologe über den Anforderungsschein für

die zytologische Untersuchung erhalten. Dieser Schein war jedoch nach Ermessen des Operateurs nur unregelmässig mit den entsprechenden Informationen versehen, sodass der Zytologe auch gegenüber diesen Informationen bei einigen Patienten verblindet war.

Für die Einstufung der Differenzierungsgrade wurde sowohl die WHO-Klassifikation von 1973, als auch die neue Einteilung von 2004 verwendet. Die Ergebnisse dieser Urinzytologien werden im Folgenden als „Urinzytologie München“ bezeichnet.

Für einen Teil der Patienten war unabhängig von diesen Untersuchungen eine zusätzliche urinzytologische Untersuchung durch das Institut für Pathologie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) in Aachen vorgenommen worden. Die Beurteilung erfolgte hier durch eine international anerkannte Referenzpathologin für Uropathologie. Auch die Ergebnisse dieser Untersuchung, die im Folgenden als „Urinzytologie Aachen“ bezeichnet werden, wurden für einige Subanalysen wie unten dargestellt herangezogen.

Die Histologische Aufarbeitung der TUR-Präparate erfolgte ebenfalls im Institut für Pathologie der RWTH. Die Eindringtiefe bzw. die Tumorstadieneinteilung der Harnblasenkarzinome erfolgt dabei nach der Klassifikation der Union International Contre Cancer (UICC 1973), welche 2004 überarbeitet wurde.

2.3 Datenerhebung

Aus den archivierten Laborakten im urinzytologischen Labor der Urologischen Klinik der LMU in Großhadern wurden Patientenbasisdaten (Patientennamen, Geburtsdatum und Untersuchungsdatum) erfasst und Untersuchungsbefunde der stattgehabten Zystoskopien ermittelt. Es wurde nachvollzogen, welche Patienten im Rahmen einer PDD oder einer WLE untersucht worden sind. Es wurde dokumentiert ob der Patient bereits an einem Harnblasenkarzinom erkrankt war, dass heißt ob es sich um eine Follow-up-Untersuchung handelte, oder ob der Patient im Rahmen einer Erstdiagnose untersucht worden war.

Im Folgenden wurden die urinzytologischen Untersuchungsbefunde sowie die histopathologischen Untersuchungen analysiert. Aus den Dokumentationen konnte ebenfalls entnommen werden, in wie weit der untersuchende Zytologe über klinische Symptome, zystoskopische Befunde und oder eventuell vorangegangene Tumoren, ebenso wie stattgehabte Therapien (BCG oder Zytostatika) des Patienten informiert war. In keinem Fall war dem Zytologen bei der Präparatebeurteilung das Ergebnis der aktuellen histopathologischen Untersuchung bekannt. Außerdem wurden die Daten der Patienten, die auch vom urinzytologischen Labor des Klinikums Aachen untersucht worden waren ermittelt. Im Anschluss wurden die Ergebnisse der histopathologischen Befunde erfasst. Die folgende Abbildung 3 zeigt die Gliederungspunkte der Datenerhebung.

Abbildung 3:

<u>Gliederungspunkte der Datenerhebung</u>
<ul style="list-style-type: none">• PDD Nummer• Name• Geburtsdatum• Untersuchungsdatum• vorangegangener Tumor• klinische Angaben• PDD durchgeführt ja/nein• zystoskopischer Befund• zytologischer Befund München• zytologischer Befund Aachen• histologischer Befund• Drei-Monats-Follow-up• Sechs-Monats-Follow-up

2.4 Statistische Analyse

2.4.1 Grundlagen

Mittelwert (der arithmetische Durchschnitt)

Der Mittelwert ist der Quotient aus der Summe der Stichprobenwerte und der Stichprobenanzahl [57, S.55].

Median (Zentralwert)

Der Median teilt die Stichprobenwerte in zwei Hälften. Die eine Hälfte ist dabei höchstens so groß, die andere Hälfte ist mindestens so groß wie der Median. Der Median wird nicht so stark von Ausreißern beeinflusst. Stimmen Mittelwert und Median überein, so ist die Verteilung symmetrisch [57, S.57-58].

Validität

Die Güte eines diagnostischen Tests wird durch die Sensitivität und Spezifität bestimmt [57, S.281].

Sensitivität

Die Sensitivität ist der Anteil der richtig-positiven Ergebnisse. Die tatsächlich kranken Patienten wurden als Kranke identifiziert [57, S.118].

Spezifität

Die Spezifität beschreibt den Anteil der gesunden Patienten, die vom Test als gesund erkannt wurden. Sie gibt den Prozentsatz der richtig-negativen Ergebnisse an [57, S.118].

Positiver (prädiktiver) Vorhersagewert (PPW)

Der Vorhersagewert gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Test den richtigen Krankheitsstatus anzeigt. Der PPW ist der Anteil der richtig-positiven Testergebnisse an allen positiven Testergebnissen [57, S.119-120].

Negativer (prädiktiver) Vorhersagewert (NPW)

Der NPW ist der Anteil der richtig-negativen Ergebnisse an allen negativen Testergebnissen.

Er gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Patient tatsächlich gesund ist, wenn ein negatives Testergebnis vorliegt [57, S.119-120].

Chi-Quadrat-Test

Dieser Test dient der Analyse von Häufigkeitsunterschieden (erwartet und beobachtet) zweier unabhängiger (unverbundener), verteilungsfreier Stichproben. Der χ^2 -Test nach Karl Pearson (1857 – 1936) wurde 1900 entwickelt und ist ein Signifikanztest, welcher zur Überprüfung einer statistischen Hypothese über eine unbekannte Häufigkeitsverteilung angewendet wird. Die jeweiligen Häufigkeiten werden mit der Vierfeldertafel ermittelt.

Umso mehr sich die Häufigkeiten unterscheiden, umso kleiner der p-Wert ist ($p \leq 0,05$), desto mehr kann die Alternativhypothese angenommen und die Nullhypothese abgelehnt werden.

Dabei ist die Nullhypothese H_0 : Häufigkeit_A = Häufigkeit_B

und die Alternativhypothese H_1 : Häufigkeit_A \neq Häufigkeit_B.

Voraussetzung für den Test :

- Jede der erwarteten Häufigkeiten muss mindestens 5 betragen und
- keine der beobachteten Häufigkeiten darf 0 betragen. [57, S.231-236]

Signifikanz

Ein signifikantes Ergebnis liegt vor, wenn die Alternativhypothese angenommen werden kann. Diese Tatsache ist abhängig vom p-Wert. Dieser p-Wert quantifiziert die Wahrscheinlichkeit, dass das gefundene Testergebnis zustande kommt, wenn in Wirklichkeit die Nullhypothese vorliegt. Wenn p kleiner ist als das zuvor festgelegte Signifikanzniveau α , dann kann die Alternativhypothese angenommen werden. Das α -Niveau (Signifikanzniveau) ist in der Regel 5%. Das heißt, ein Ergebnis ist signifikant wenn $\alpha \leq 5\%$ ($p \leq 0,05$). Ein hochsignifikantes Ergebnis liegt bei $\alpha \leq 1\%$ ($p \leq 0,01$) vor [57, S. 194].

Reliabilität

Die Reliabilität beschreibt, inwieweit ein Test wiederholbar und zuverlässig ist. Dabei quantifiziert der κ -Koeffizient nach Cohen den Grad der Übereinstimmung von verschiedenen

Beobachtern. Ein κ -Wert von 1 beschreibt eine Übereinstimmung in allen Urteilen. Ist $\kappa > 0,80$ so liegt eine exzellente Übereinstimmung jenseits des Zufalls vor [57].

2.4.2 Vorgehen

Alle erhobenen Daten wurden in eine zusammengestellte Tabelle eingepflegt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 15.0 und 16.0.

Zunächst wurden Sensitivität und Spezifität der urinzytologischen Resultate evaluiert. Dazu dienten die histologischen Ergebnisse der zuvor entnommenen Patientenbiopsien als Goldstandard und Referenzwert. Eine „positive“ urinzytologische Probe lag vor, wenn der Untersucher „Grad-1-Tumorzellen“, „Grad-2-Tumorzellen“, „Grad-3-Tumorzellen“, „Low-grade-Tumorzellen“, „High-grade-Tumorzellen“ oder einen „verdächtigen“ Befund in seiner Begutachtung beschrieb. Der Befund wurde als „negativ“ angesehen, wenn der Urinzytologe die Probe als „negativ“ sowie „zweifelhaft“ aber auch „entzündlich verändert“ beschrieb. Um die Korrelation zwischen histologischem und urinzytologischem Befund zu ermitteln, wurden bei vorhandenen Mehrfachtumoren nur die Tumoren mit dem höchsten Grad und der größten Invasivität zur Beurteilung herangezogen. Eine positive Korrelation lag vor, wenn sowohl das urinzytologische als auch das histologische Präparat, von ein und dem selben zu untersuchenden Tumor, gleichfalls als „positiv“, beziehungsweise als „negativ“ befundet wurden. Weiterhin wurde untersucht, ob sich Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie ändern, wenn die Harnblase zuvor mit der Weißlichtzystoskopie oder photodynamisch untersucht wurde. „Positive“ Tumore, die von der Weißlichtendoskopie und von der Fluoreszenzendoskopie übersehen, jedoch von der Urinzytologie richtig erkannt werden konnten, wurden gesondert hervorgehoben. Im Anschluss wurde die Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie in Abhängigkeit vom Informationsstatus des Untersuchers untersucht. Dafür wurde den Unterlagen entnommen, bei welchen Patienten der Zytologe bei seiner Präparatebeurteilung Informationen über die Anamnese und den zystoskopischen

Befund hatte. Dabei galten Informationen, wie: Blasentumor in der Vorgeschichte, klinische Symptome (zum Beispiel Hämaturie, auffällige Sonographie) sowie endoskopische Befunde als „klinische Angabe“ für den Zytologen.

Die endoskopischen Befunde wurden wie folgt kategorisiert: „unauffällig“, „Entzündung“, „flaches Areal“, „Exophyt“, „Verdacht auf Tumor“, „vermehrte Gefäßzeichnung/Erythem“, „Narbe“, „Ödem“. Hiervon wurden „flaches Areal“, „Exophyt“ und „Verdacht auf Tumor“ als „tumorverdächtig“ gewertet und es wurde evaluiert, in wie weit ein solchermaßen verdächtiger, endoskopischer Befund den Zytologen hinsichtlich seiner Beurteilung beeinflusst.

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Signifikanzen wurden jeweils mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert.

Für die Untersuchung der individuellen Lernkurve wurden alle zytologischen Ergebnisse eines einzelnen, individuellen Zytologen (S.T.) vom Beginn seiner selbständigen zytologischen Befundung analysiert. Für die Befunde der einzelnen Kalenderjahre 2004-2008 wurde die Sensitivität und Spezifität getrennt voneinander errechnet. Diese Ergebnisse wurden der Sensitivität und Spezifität der zytologischen Befunde dieser Patienten aus dem Referenzlabor der Pathologie der RWTH Aachen gegenübergestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patienten- und Tumordaten

In der vorliegenden Arbeit wurden 1705 Patientendaten untersucht und in die Berechnungen einbezogen, die sich im Zeitraum vom 08.01.2004 bis zum 17.09.2008 einer Weißlichtendoskopie oder auch einer zusätzlichen Fluoreszenzendoskopie unterzogen. Von diesen Patienten wurden sowohl histologische als auch zytologische Präparate gewonnen. Die durchgeführten Untersuchungen wurden wegen des Verdachts auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms vorgenommen. Bei 948 (55,6%) Patientendaten handelt es um einen Erstbefund. 757 (44,4%) Patienten wurden zum wiederholten Male im Sinne einer Nachsorge bzw. Kontrolle untersucht.

3.1.1 Alter der Patienten

Abbildung 4:

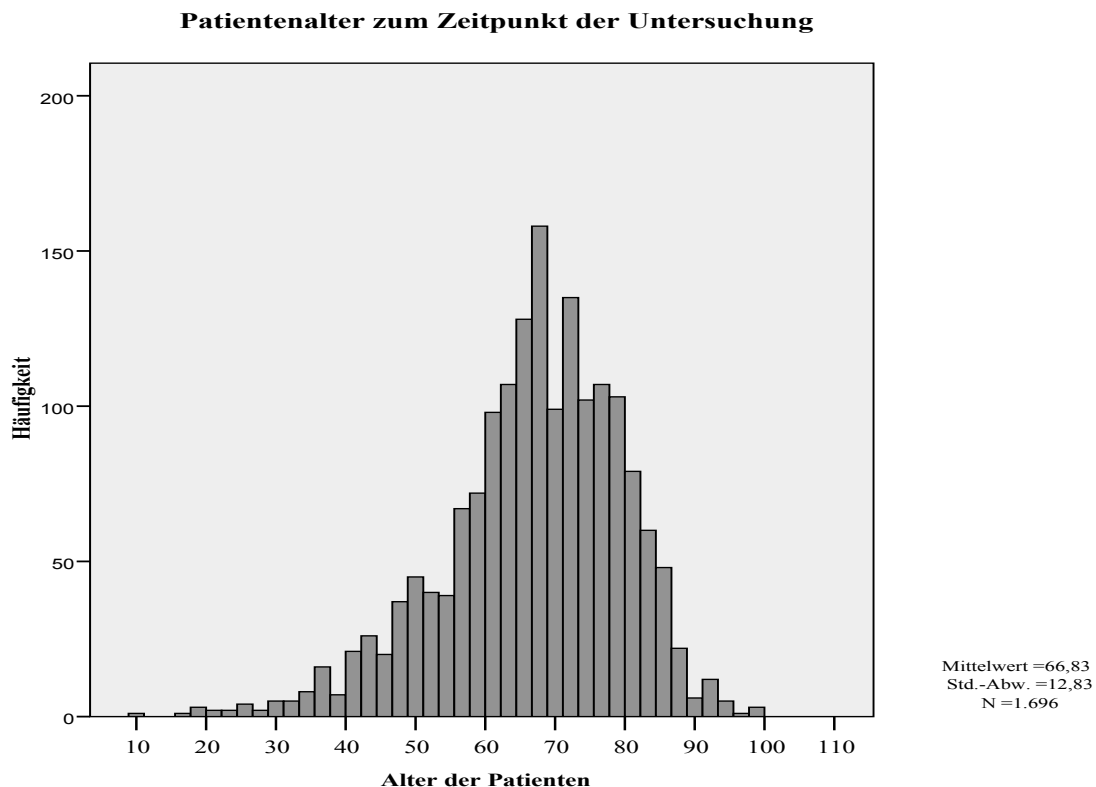


Abbildung 4 zeigt die Häufigkeit des Patientenalters zum Zeitpunkt der endoskopischen Harnblasenuntersuchung. Das durchschnittliche Lebensalter liegt bei 66,8 Jahren und das Medianalter bei 67,9 Jahren. Der jüngste Patient war 9 und der älteste Patient 99 Jahre alt. In dem Histogramm wird deutlich, dass sich das Gros der Untersuchten im senioren Lebensabschnitt befindet. Neun Geburtsdaten konnten nicht erfasst werden.

3.1.2 Patienten mit rezidivierendem Tumor

Insgesamt wiesen 26% der untersuchten Patienten (n=444) zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits in ihrer Vergangenheit ein Harnblasenkarzinom auf, so dass der Verdacht auf eine Rezidivkrankung vorlag. Davon konnte bei dem Hauptteil ein oberflächliches, nichtinvasives Karzinom diagnostiziert werden (14,4% Tis (n=64), 51% Ta (n=226), 29% T1 (n=129), 2,7% T2 (n=12)) (siehe Abb. 5). Das Tumorstadium von 13 (2,9%) Patienten war nicht bekannt. Bei 74% aller untersuchten Patienten (n=1261) war anamnestisch noch nie ein Harnblasentumor eruierbar.

Abbildung 5: Tumorstadium des vorangegangenen Tumors

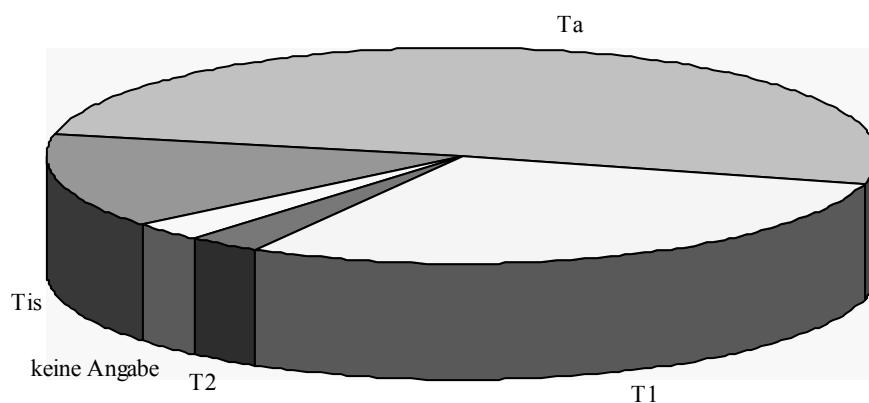
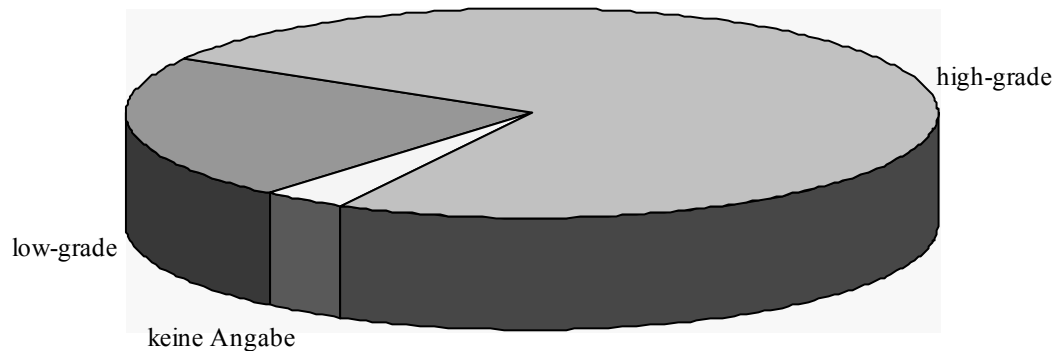


Abbildung 6: Tumorgrad des vorangegangenen Tumors



In Abbildung 6 sind die Häufigkeiten der verschiedenen Tumorgrade aufgezeigt, die bei den vorangegangenen Harnblasentumoren der 444 Patienten diagnostiziert wurden. Bei 3,4% (n=15) konnte kein Tumorgrad erfasst werden. Nur bei 22,5% (n=100) fanden sich gering gradige (Low-grade) Tumore (21,8% Grad 1, 0,7% Low-grade). Bei über 74,1% der Patienten (n=329) zeigte sich ein vorangegangenes, mäßig bis schlecht differenziertes, bösartiges Gewebe.

3.1.3 Angaben zur Klinik und zum zytoskopischem Befund bei der zytologischen Untersuchung

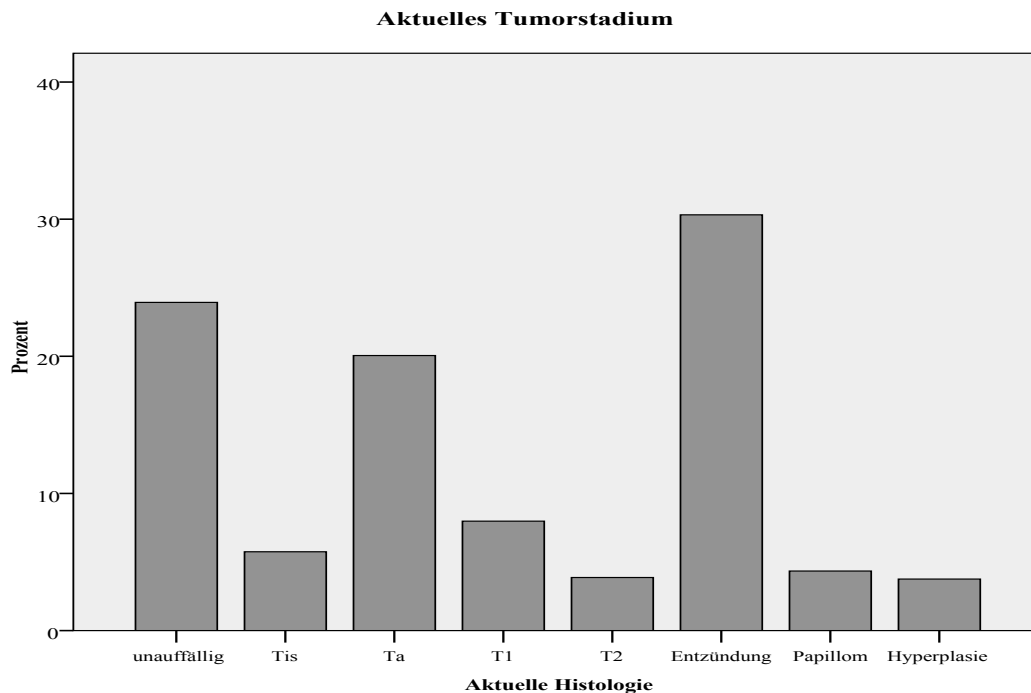
Bei n=963 Patienten lagen dem zytologischen Untersucher bei der Präparatebeurteilung keine klinischen Angaben vor. Von den 742 Untersuchten mit bekannter Anamnese wurden 303 Patienten (40,8%) wegen einer Hämaturie vorstellig. Jeweils ein Patient zeigte eine Leukozyturie und einer eine Urolithiasis. 20 der urinzytologisch Untersuchten wiesen einen verdächtigen Sonographiebefund der Harnblase auf und bei 6 Personen konnte ein auffälliges Röntgenbild eruiert werden. 411 Patienten zeigten einen Komplex aus verschiedenen Symptomen und anamnestischen Daten. Insgesamt konnten 1635 endoskopische Befunde

ermittelt werden. Es zeigte sich in 7,5% (n=122) eine „Entzündung“, „Narben“ in 12,2% (n=199), „Exophyten“ bei 7,6% (n=124), „flache Areale“ bei 3,3% (n=54), „Erytheme“ bei 7,4% (n=121) und „Ödeme“ in 0,9% (n=15). Als „verdächtig“ wurden 56,9% (n=930) der Endoskopien gewertet. („flaches Areal“, „Exophyt“, „V.a.Tumor“).

3.1.4 Aktuelle Harnblasenhistologie

Insgesamt konnte bei 641 Patienten (37,6%) das Vorliegen auf einen malignen Harnblasentumor histologisch verifiziert werden. Bei 1064 Patienten (62,4%) konnte kein maligner Harnblasentumor gefunden werden. Abbildung 7 zeigt die prozentuale Verteilung der histologischen Diagnosen: Von den 641 malignen Tumoren (37,6%) entsprachen 20,1% (n=341) dem pTa-Stadium. Es folgen das T1-Stadium mit 8% (n=136), Tis-Stadium mit 5,7% (n=98) und das T2-Stadium mit 3,9% (n=66). Kollektiv betrachtet war der entzündliche Befund mit 30,3% (n=517) von allen histologischen Präparaten und 48,6% von allen nicht-malignen Diagnosen der häufigste. Papillome (4,3%) und Hyperplasien (3,8%) wurden selten beobachtet.

Abbildung 7:

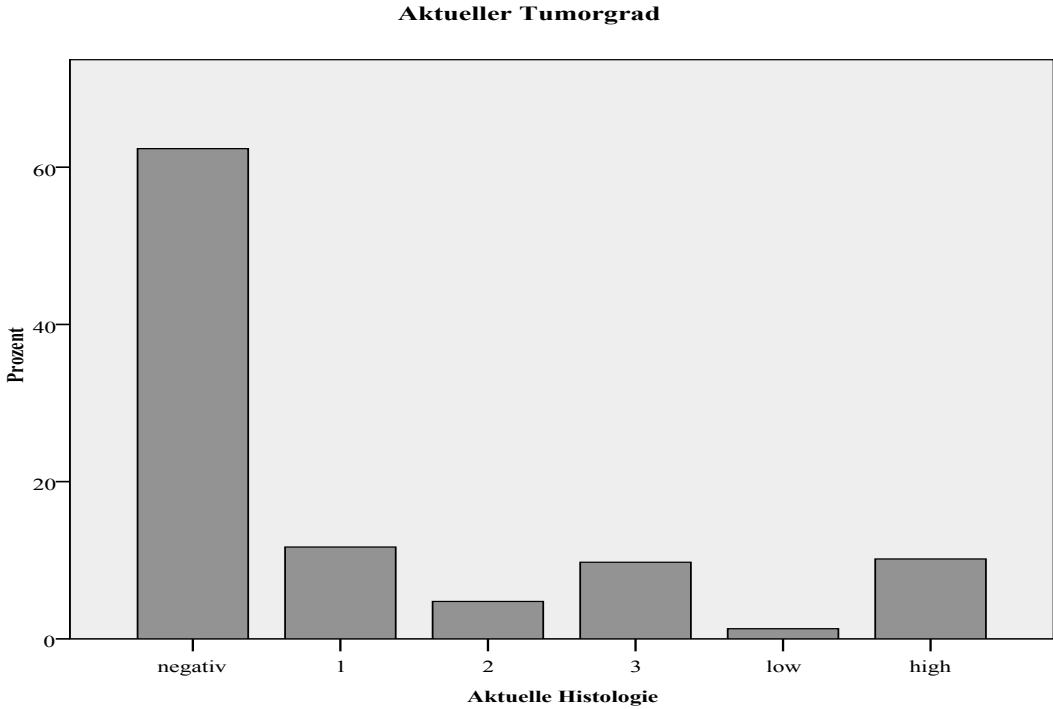


Von den 444 Patienten, die bereits schon einmal an einem Harnblasenkarzinom litten, wurde bei 148 Untersuchten (33,3%) erneut ein Harnblasenkarzinom festgestellt. Somit handelt es sich in der Summe von den 641 nachgewiesenen malignen Harnblasentumoren in 23,1% um eine Rezidiverkrankung und bei 76,9% (n=493) um eine Erstdiagnose. Von den 1064 gesunden Patienten mit einer negativ befundenen Histologie waren 296 (27,8%) bereits schon einmal an einem Karzinom der Harnblase erkrankt und der Verdacht auf eine erneut aufgetretene, bösartige Harnblasenerkrankung konnte nicht bestätigt werden.

Abbildung 8 veranschaulicht das Grading der histologischen Präparate. Von den 1705 Patienten konnte zweimal kein Tumorgrad detektiert werden. In 13% (Grad 1: n=199, Low-grade: n=22) aller histologischen Dokumentationen zeigte sich gut differenziertes, malignes Gewebe. High-grade (n=173) und Grad 3 Tumorbefunde sind in 19,9% gefunden worden. Mäßig differenzierte, maligne Zellen traten nur in 4,8% (n=81) der Fälle auf. Da in der Datenerhebung der vorliegenden Arbeit mit zwei Klassifikationssystemen gearbeitet wurde,

ergibt dies in der Summe allein für die neue WHO-Klassifikation 302 Low-grade (Low-grade + Grad 1 + Grad 2) und 339 High-grade Karzinome (High-grade + Grad 3).

Abbildung 8:

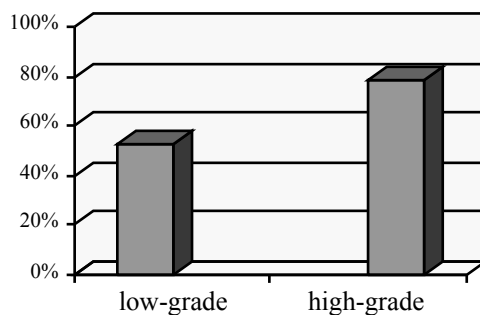


3.2 Validität der Urinzytologie

3.2.1 Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der Urinzytologie München

Von den insgesamt 641 histologisch gesicherten Harnblasenkarzinomen erkannten die Untersucher der Urinzytologie München 426 der Fälle richtig. 215 der Tumoren waren in der Zytologie falsch-negativ. Somit resultiert für die Zytologie eine Gesamtsensitivität von 66,5%. Der positive prädiktive Wert war 63,7%. Die Sensitivität für Low-grade und High-grade Tumore war 53% und 78,5% (n=339 High-grade Tumore insgesamt) (Abb. 9). Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,001$).

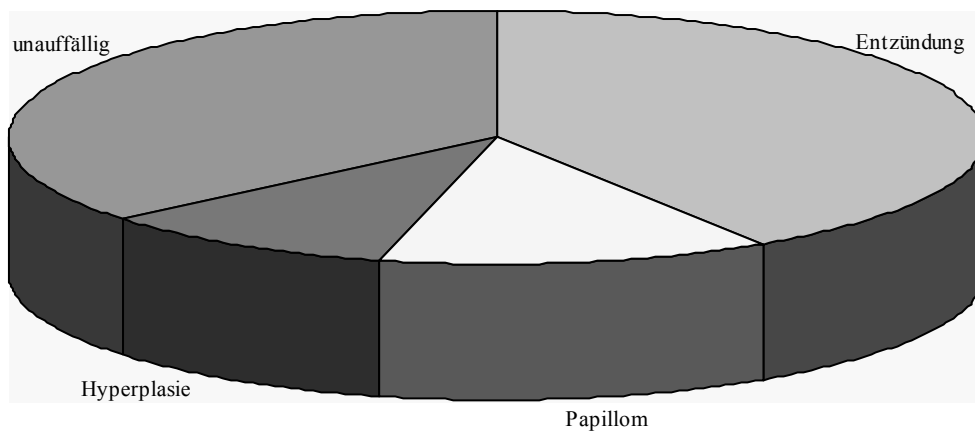
Abbildung 9: Sensitivität der Urinzytologie München in Abhängigkeit des Tumorgrades



In der Patientengruppe (n=1064) ohne histologischen Tumornachweis wurden 821 Urinproben von den Zytologen korrekterweise als „negativ“ und 243 fälschlicherweise als „positiv“ erkannt. Die Gesamtspezifität kann folglich mit 77,2% berechnet werden. Der negative Vorhersagewert liegt bei 79,2%.

Betrachtet man gesondert die Histologien der „falsch-positiven“ Zytologie-Befunde, so zeigte sich in 40,9% eine „Entzündung“, in 36% ein „unauffälliges Gewebe“, in 13,2% ein „Papillom“ und in 9,9% eine „Hyperplasie“ (siehe Abb.10). 38% (n=92) dieser Patienten hatten zuvor schon einmal ein Harnblasenkarzinom. 78,9% der „Falsch-positiven“ wurden als Low-grade Tumore befundet.

Abbildung 10: Histologie der „falsch-positiven“ Zytologie-Befunde München

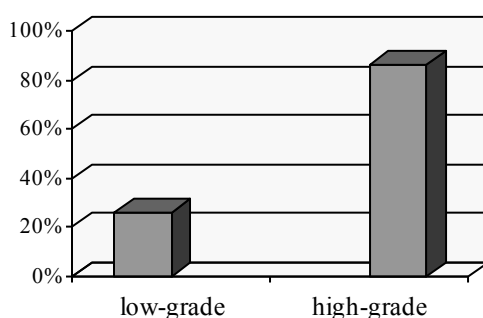


3.2.2 Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der Urinzytologie Aachen

In der Summe konnten von der Urinzytologie Aachen 1034 Patientendaten gewonnen werden. Von diesen wurden 36% (n=372) histologisch als Harnblasenkarzinom identifiziert. 64% (n=662) wiesen eine gutartige Histologie auf. Die Gesamtsensitivität in Aachen beträgt 58,4% und der positive prädiktive Wert 90,6%. Die Gesamtspezifität erreicht mit 640 richtig-„negativen“ Befunden einen Wert von 96,7%. Der negative prädikiv Wert, liegt bei 80,8%.

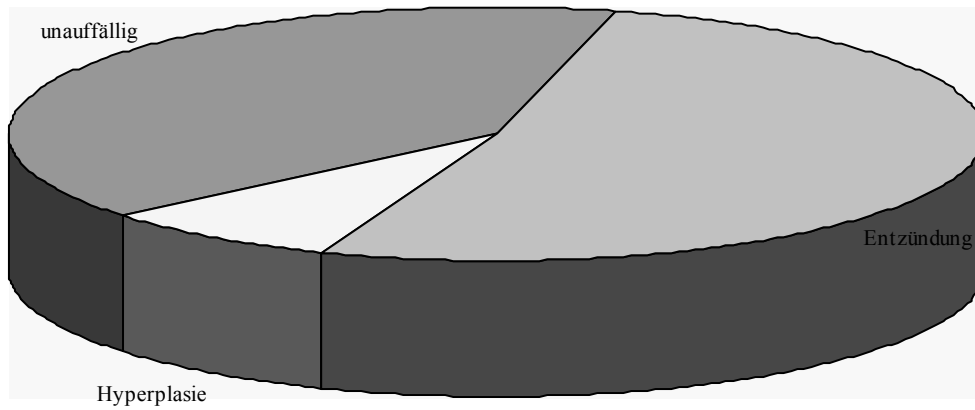
Die Sensitivität bei Low- und High-grade Karzinome war 25,3% und 85,5% (siehe Abb. 11). Es besteht ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) in der Sensitivität der Zytologie von Low- und High-grade Karzinomen.

Abbildung 11: Sensitivität der Urinzytologie Aachen in Abhängigkeit des Tumorgrades



Histologisch waren 52% der „falsch-positiven“ Zytologie-Befunde „entzündlich“, 40% „unauffällig“ und 8% „hyperplastisch“ verändert. (Abb.12)

Abbildung 12: Histologie der „falsch-positiven“ Zytologie-Befunde



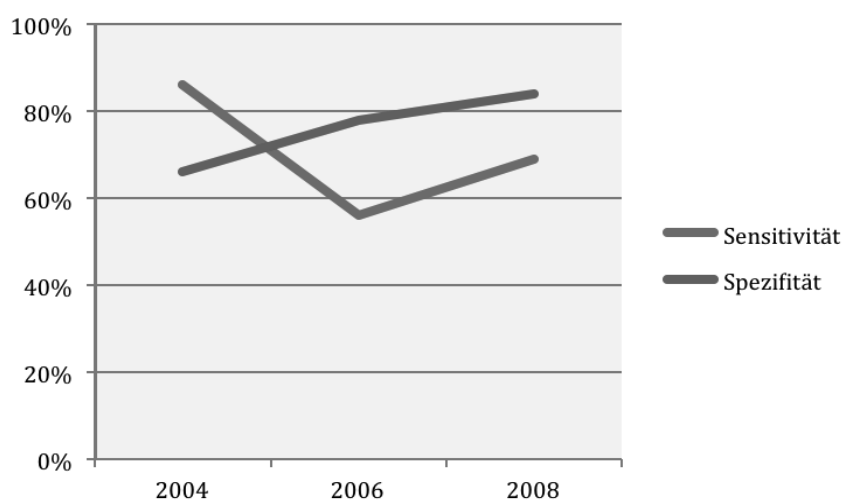
3.3 Individuelle Lernkurve

Insgesamt erfolgte bei 1034 Patientendaten eine unabhängige Untersuchung der Präparate sowohl in München durch einen einzelnen Untersucher am Beginn seiner selbständigen Befundungstätigkeit als auch durch die Referenzzytologie in Aachen. Davon wurden 185 zytologische Präparate im Jahr 2004, 198 im Jahr 2005, 308 im Jahr 2006, 232 im Jahr 2007 und 111 Präparate im 2008 untersucht. Die Abbildung 13 zeigt den Verlauf von Sensitivität und Spezifität der Präparatebeurteilung in diesem Zeitraum. Insgesamt sinkt die Sensitivität von 86% im Jahr 2004 auf 69% im Jahr 2008, die Spezifität steigt von 66% auf 84%.

Betrachtet man die Sensitivität getrennt die Low-grade- und High-grade-Tumoren, so zeigt sich über die Jahre kein signifikanter Unterschied ($p>0,05$) bei den High-grade-Tumoren mit einer Sensitivität von 86% im Jahr 2004 und 77% im Jahr 2008. Bei den Low-grade-Tumoren hingegen war die Sensitivität nach 4 Jahren signifikant ($p<0,05$) schlechter (2004: 86% vs. 2008: 56%).

Im Referenzcenter Aachen blieb die Sensitivität mit 58,4%, und die Spezifität mit 96,7% über den Zeitraum unverändert.

Abbildung 13: Vergleich der Gesamt-Sensitivität und -Spezifität über die Jahre 2004 bis 2008



Übereinstimmung zwischen Urinzytologie München und Urinzytologie Aachen

Um die Reproduzierbarkeit der Urinzytologie zu überprüfen, wurden von 1034 Patientendaten, von denen jeweils der urinzytologische Befund der Münchener als auch der Aachener Zytologen vorliegt, hinsichtlich ihrer Übereinstimmung untersucht. In 74,4% (n=770) der Fälle haben die Untersucher übereinstimmend geurteilt. Bei 200 zytologischen Präparaten lag gleichzeitig ein positiver Befund vor und in 570 Fällen wurde deckungsgleich ein negatives Ergebnis beschrieben. In 25,6% der Urteile waren sich die Untersucher nicht einig. Der Anteil der rein zufällig zu erwartenden Übereinstimmungen liegt bei 54,7% (n=566). Daraus resultiert ein κ -Wert von 0,42. Der Grad der Übereinstimmung ist also insgesamt (über den Zeitraum von 4 Jahren und 8 Monaten) relativ schwach.

Tabelle 4: Übereinstimmung der Urinzytologie München und Aachen insgesamt (2004-2008)

			Zytologie Aachen		Gesamt
			negativ	Positiv	
Zytologie München	Negativ	Anzahl	570	37	607
		% der Gesamtzahl	55,1%	3,6%	58,7%
	Positiv	Anzahl	227	200	427
		% der Gesamtzahl	22,0%	19,3%	41,3%
Gesamt		Anzahl	797	237	1034
		% der Gesamtzahl	77,1%	22,9%	100,0%

Betrachtet man die Reliabilität der Urinzytologie im Hinblick auf die individuelle Lernkurve über die Jahre hinweg, so lässt sich feststellen, dass die Übereinstimmungen der Zytologen von München und von Aachen 2004 bei nur 68% lag, der κ -Wert lag bei 0,355. Nach mehr als vier Jahren konnte mit 77,8% eine signifikant größere Übereinstimmung verzeichnet werden ($p=0,03$), die Reliabilität mit einem κ -Wert von 0,515 war im Jahr 2008 signifikant höher.

3.4 Einfluss der endoskopischen Bedingungen auf die Validität der Urinzytologie

3.4.1 Sensitivität und Spezifität der Weisslichtendoskopie und Fluoreszenzendoskopie

Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Weißlichtendoskopie konnten alle 1635 endoskopischen Befunde herangezogen werden (bei 70 Patienten existierte keine endoskopische Angabe), da alle Patienten, obgleich bei ihnen im Anschluss eine Photodynamische Diagnostik durchgeführt wurde, zuvor eine endoskopische Begutachtung unter Weißlichtbedingungen bekommen haben. „Verdächtige“ Resultate („flaches Areal“, „Exophyt“, „Verdacht auf Tumor“) wurden zur Überprüfung der Korrelation mit der Histologie als „positiv“ gewertet. Als „negativ“ wurden „nicht verdächtige“ („unauffällig“, „Entzündung“, „vermehrte Gefäßzeichnung“, „Narbe“, „Ödem“) Befunde angesehen. Die Gesamtsensitivität beträgt 86,3%. Speziell wurden Low-grade-Tumore mit einer Sensitivität von 95,2% (n= 279 von insgesamt n=293 Low-grade-Tumoren) und hochgradige Harnblasentumore mit einer Sensitivität von 78,3% (n= 256 von insgesamt n=328) detektiert. Es konnte ein positiver Vorhersagewert von 57,6% errechnet werden. Von der WLE wurden 48 Tis-, 314 Ta-, 112 T1- und 61 T2-Tumore aufgespürt.

Von 1014 gesunden Personen sind 620 richtig als „nicht verdächtig“ beurteilt worden. Die Spezifität bemisst 61,1% und der negative Vorhersagewert berechnet sich auf 87,9%.

Weiterhin wurde die Treffsicherheit der Photodynamischen Diagnostik im Detail analysiert. Von 540 malignen Harnblasenbefunden wurden von der FE 509 detektiert. Davon wurden 243 von 256 Low-grade-Tumoren und 266 von 284 High-grade-Tumoren als „positiv“ detektiert. Infolgedessen bemisst sich die Gesamtsensitivität auf 94,3%, der positive Vorhersagewert auf 43,8%, die Sensitivität für Low-grade-Tumore auf 95,3% und schließlich die Sensitivität für High-grade-Tumore auf 93,7%.

Von der FE wurden 77 Tis-, 275 Ta-, 107 T1- und 50 T2-Tumore diagnostiziert.

Die Gesamtspezifität lag bei 29,6%. 274 von 926 der Patienten ohne Tumor wurden von der FE als unauffällig beurteilt. Der negative Vorhersagewert beträgt 89,8%.

Die Tabellen 5 und 6 zeigen die in der Endoskopie (WLE und FE) übersehenen, aber von der Zytologie diagnostizierten Tumoren.

Betrachtet man explizit den Anteil der „falsch-negativen“ Befunde der Weisslichtendoskopie (n=85), so lässt sich berechnen, wie viele von diesen von der Urinzytologie hingegen erkannt wurden. Die Urinzytologen entdeckten 53 kranke Patienten, welche von der Weißlichtendoskopie übersehen wurden. Davon waren 88,7% (n=47) hochgradig maligne und 11,3% (n=6) niedriggradige Tumoren. Unter diesen befanden sich 34-mal (64,1%) ein Carcinoma in situ, 6 (11,3%) Ta-, 11 (20,8%) T1- und 2 (3,8%) T2-Tumore.

Aufgrund der hohen Sensitivität der Photodynamischen Diagnostik war die Anzahl, der durch die PDD übersehenen, aber von der Urinzytologie erkannten, malignen Harnblasenkarzinomen gering. Die Urinzytologie entdeckte 20 (64,5%) der 31 „falsch-negativen“ Befunde, welche den Untersuchern der PDD entgangen sind. Dies entspricht 3,7% aller malignen Tumoren. Von den 20 bösartigen Tumoren waren 8 (40%) niedrig maligne, sowie 12 (60%) hochgradig maligne. Davon konnten 8 (40%) Ta-, 5 (25%) Tis-, 5 (25%) T1- und 2 (10%) T2-Tumore nachgewiesen werden. Die folgenden Tabellen (Tab. 5 und 6) zeigen diese Aufteilung.

Tabelle 5: Tumorstadium der Tumore, die von der Weißlichtendoskopie und der Fluoreszenzendoskopie übersehen und von der Urinzytologie erkannt wurden

	Tis	Ta	T1	T2
Anzahl der Tumore, die von der WLE übersehen und von der Urinzytologie erkannt wurden	<u>34</u>	<u>6</u>	<u>11</u>	<u>2</u>
Anzahl der Tumore, die von der FE übersehen und von der Urinzytologie erkannt wurden	<u>5</u>	<u>8</u>	<u>5</u>	<u>2</u>

Tabelle 6: Tumorgrad der Tumore, die von der Weißlichtendoskopie und der Fluoreszenzendoskopie übersehen und von der Urinzytologie erkannt wurden

	<u>Low-grade</u>	<u>High-grade</u>
Anzahl der Tumore, die von der WLE übersehen und von der Urinzytologie erkannt wurden	<u>6</u>	<u>47</u>
Anzahl der Tumore, die von der FE übersehen und von der Urinzytologie erkannt wurden	<u>8</u>	<u>12</u>

3.4.2 Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der Urinzytologie unter Weisslichtbedingungen (WLE)

Von 1705 Patienten wurde bei 238 (14%) ausschließlich eine Weisslichtendoskopie/-Resektion durchgeführt. Es fanden sich in dieser Gruppe 102 maligne Tumoren. Die Gesamtsensitivität der Urinzytologie Großhadern für diese Tumoren war 61,8%, der PPV 65,6%. Die Spezifität war 75,7%. Der negative Vorhersagewert ergibt 72,5%. Die Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie Aachen war 57,1% und 94,7%.

3.4.3 Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der Urinzytologie unter Bedingungen der Fluoreszenzendoskopie (FE)

Die Fluoreszenzendoskopie wurde bei 86% (n=1467) der 1705 Begutachteten angewendet. Innerhalb dieses Patientenkollektivs fanden sich 540 maligne Tumoren. Die Gesamtsensitivität der Urinzytologie München für diese Tumoren lag bei 67,4%, der PPV bei 63,5%. Die Spezifität betrug 77,5%. Der negative Vorhersagewert liegt bei 80,3%. In der Urinzytologie Aachen waren die Sensitivität 58,5% und die Spezifität 96,9%.

3.4.4 Gegenüberstellung der Validität von WLE und FE

Die konservative Weißlichtendoskopie unterscheidet sich hinsichtlich ihrer Sensitivität mit 86,3% signifikant von der Fluoreszenzendoskopie mit 94,3% (p=0,036). Wird das Augenmerk

auf den Vergleich der Spezifität (61,1% versus 29,6%) zwischen WLE und FE gelenkt, so kann überdies ein hochsignifikanter Unterschied, mit einem p-Wert kleiner 0,01, berechnet werden.

Tabelle 7: Validität von WLE und FE

	WLE	FE	Signifikanz (p-Wert)
Sensitivität	86,3%	94,3%	p=0,036
Spezifität	61,1%	29,6%	p<0,01

Von der WLE wurden insgesamt 256 High-grade-Tumore richtig erkannt. Darunter befanden sich 48 Tis-Tumore. Von der FE konnten 266 High-grade-Karzinome ausfindig gemacht werden, unter denen sich 77 Tis-Tumore verbargen.

3.5 Einfluss der Kenntnis über klinische Daten auf die Validität der Urinzytologie

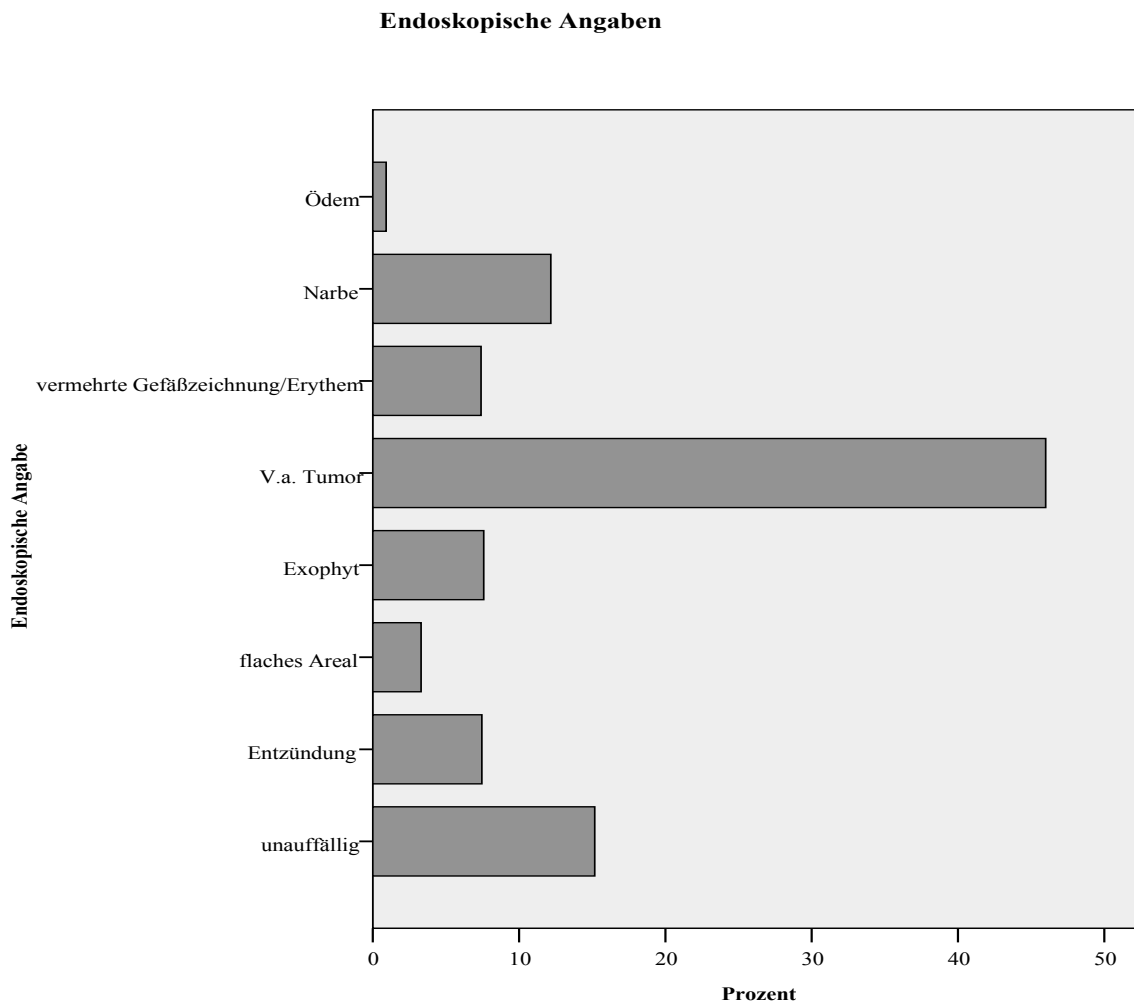
Zu den klinischen Daten zählen Informationen des untersuchenden Zytologen zum Zeitpunkt der Befundung über:

- Anamnese des Patienten (z.B. Mikro- oder Makrohämaturie, Dysurie, vorangegangene Therapie)
- Befunde der WLE
- Befunde der FE
- stattgehabtes Harnblasentumorleiden (Vor-Tumor ja/nein)

3.5.1 Endoskopische Angaben

Von den 1705 Patienten konnten 1635 endoskopische Befunde ermittelt werden. In Abbildung 14 wird der prozentuale Anteil der gewonnenen endoskopischen Angaben dargestellt.

Abbildung 14: Prozentualer Anteil der endoskopischen Angaben



Mit insgesamt 46 Prozent (n=752) wurde endoskopisch am häufigsten ein Ergebnis beobachtet, welches den „Verdacht auf einen Tumor“ aufwirft. Eine „unauffällige“ Harnblase diagnostizierten die Untersucher lediglich bei 248 Patienten (15,2%). „Entzündungen“ wurden in 7,5% (n=122), „Narben“ in 12,2% (n=199), „Exophyten“ bei 7,6% (n=124), „flache Areale“ bei 3,3% (n=54), „Erytheme“ bei 7,4% (n=121) und „Ödeme“ in 0,9% (n=15) der Fälle beschrieben. Dementsprechend sind 56,9% (n=930) der Endoskopien als „verdächtig“ zu werten („flaches Areal“, „Exophyt“, „V.a.Tumor“).

3.5.2 Validität aufgeschlüsselt nach den endoskopischen Befunden

Im Folgenden wird die Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie im Zusammenhang mit den verschiedenen endoskopischen Befunden insgesamt dargestellt. Zusätzlich soll explizit auf die Veränderung der Validität eingegangen werden, welche sich mit dem Informationsstatus des untersuchenden Zytologen ergeben. Die Aufteilung der endoskopischen Befunde und die Anzahl der „informierten“ und „nicht-informierten“ Fälle, stellt sich wie folgt dar:

Tabelle 8: Fallzahlen der endoskopischen Befunde allgemein, mit und ohne Kenntnis des Zytologen über den Befund

Endoskopische Angabe	Fallzahl Allgemein	Fälle, in denen der Zytologe über den Befund <i>informiert</i> ist	Fälle, in denen der Zytologe <i>nicht</i> über den Befund <i>informiert</i> ist
unauffällig	n=248	n=84 (33,9%)	n=164 (66,1%)
Entzündung	n=122	n=63 (51,6%)	n=59 (48,4%)
flaches Areal	n=54	n=24 (44,4%)	n=30 (55,6%)
Exophyt	n=124	n=63 (50,8%)	n=61 (49,2%)
V.a. Tumor	n=752	n=342 (45,5%)	n=410 (54,5%)
Erythem	n=121	n=53 (43,8%)	n=68 (56,2%)
Narbe	n=199	n=80 (40,2%)	n=119 (59,8%)
Ödem	n=15	n=10 (66,7%)	n=5 (33,3%)

Die anschließende Tabelle 9 zeigt die Abhängigkeit der Sensitivität und Spezifität der Zytologie in Abhängigkeit des endoskopischen Befundes mit der höchsten Spezifität bei Patienten mit „unauffälligem“ endoskopischen Befund, und der geringsten Spezifität beim klinischen Befund „Exophyt“.

Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität der Zytologie in Abhängigkeit vom endoskopischen Befund

Endoskopischer Befund	Zahl der Patienten	Tumoranzahl	Sensitivität in %	Spezifität in %
Unauffällig	248	32	59,4	88,4
Entzündung	122	13	53,8	88,1
flaches Areal	54	21	78,9	71,4
Exophyt	124	87	70,1	51,4
V.a. Tumor	752	430	65,8	62,4
Erythem	121	13	76,9	86,1
Narbe	122	25	65,4	83,8
Ödem	15	1	-	78,6

3.5.3 Validität bei „verdächtigen“ und „nicht-verdächtigen“ endoskopischen Angaben

Werden die Befunde „Exophyt“, „flaches Areal“ und „Verdacht auf Tumor“ zusammengefasst als „tumorverdächtige“ Befunde, so ergeben sich für die Sensitivität und Spezifität bei Kenntnis bzw. Unkenntnis des Zytologen die in den Tabellen 10 und 11 dargestellten Befunde.

Tabelle 10: Sensitivität der Urinzytologie bei „verdächtigen“ und „nicht-verdächtigen“ endoskopischen Befunden allgemein, mit und ohne Kenntnis des Zytologen über den Befund

Endoskopische Angabe	Sensitivität allgemein	Sensitivität, wenn der Zytologe über den Befund informiert ist	Sensitivität, wenn der Zytologe <i>nicht</i> über den Befund informiert ist	Signifikanz (p-Wert)
Verdächtig	67,0%	71,5%	63,1%	p=0,039
nicht-verdächtig	62,4%	58,5%	65,9%	p=0,483

Tabelle 11: Spezifität der Urinzytologie bei „verdächtigen“ und „nicht-verdächtigen“ endoskopischen Befunden allgemein, mit und ohne Kenntnis des Zytologen über den Befund

Endoskopische Angabe	Spezifität allgemein	Spezifität, wenn der Zytologe über den Befund informiert ist	Spezifität, wenn der Zytologe <i>nicht</i> über den Befund informiert ist	Signifikanz (p-Wert)
Verdächtig	62,2%	58,3%	65,4%	p=0,148
nicht-verdächtig	86,5%	82,3%	89,2%	p=0,014

Die Spezifität bei Patienten, welche endoskopisch als „verdächtig“ angesehen werden können, ist mit einem p-Wert von unter 0,001 hochsignifikant niedriger als bei denen, welche „nicht-verdächtig“ sind. Das heißt, Gesunde werden häufiger richtig erkannt, wenn die Endoskopie nicht verdächtig ist (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie mit „verdächtigem“ und „nicht-verdächtigem“ endoskopischem Befund, wenn der Untersucher über den Befund informiert ist

	Verdächtig	nicht verdächtig	Signifikanz (p-Wert)
Sensitivität	71,5%	58,5%	p=0,095
Spezifität	58,3%	82,3%	p<0,001

3.5.4 Validität mit und ohne vorangegangenen Tumor

In der Patientengruppe, in der die Untersuchten in ihrer Historie bereits schon einmal an einem Harnblasentumor erkrankten, ist die Sensitivität mit 72,3% höher als in der Gruppe mit tumorfreier Historie (64,8%). Des Weiteren sinkt die Trefferquote in beiden Gruppen, sobald dem Zytologen diese Informationen, zu vorhandenen oder nicht vorhandenen Vorerkrankungen, verwehrt bleiben (Tabelle 13).

Tabelle 13: Sensitivität der Urinzytologie mit und ohne vorangegangenem Tumor allgemein sowie mit und ohne Kenntnis des Zytologen über den Befund

Vorangegangener Tumor	Sensitivität allgemein	Sensitivität, wenn der Zytologe über den Befund informiert ist	Sensitivität, wenn der Zytologe nicht über den Befund informiert ist	Signifikanz (p-Wert)
Ja	72,3%	72,6%	71,4%	p=0,882
Nein	64,8%	68,1%	62,7%	p=0,228

In der folgenden Tabelle 14 wird die Spezifität dargestellt. Hieraus ist ersichtlich, dass die Spezifität insgesamt (80,3% vs. 69,3%), aber auch bei informierten (78,3% vs. 66,8%) und nicht informierten Urinzytologen (81,2% vs. 75,0%) generell innerhalb der Untersuchten

ohne vorangegangenen Tumor höher ist als bei Personen, die früher bereits ein Harnblasenkarzinom aufwiesen. Des Weiteren ist die „Richtig-Negativ-Rate“ stets größer, wenn dem zuständigen Zytologen nicht bekannt ist, ob der Patient zuvor keinen oder einen malignen Harnblasentumor zeigte.

Tabelle 14: Spezifität der Urinzytologie mit und ohne vorangegangenem Tumor allgemein sowie mit und ohne Kenntnis des Zytologen über den Befund

Vorangegangener Tumor	Spezifität allgemein	Spezifität, wenn der Zytologe über den Befund informiert ist	Spezifität, wenn der Zytologe <i>nicht</i> über den Befund informiert ist	Signifikanz (p-Wert)
ja	69,3%	66,8%	75,0%	p=0,164
nein	80,3%	78,3%	81,2%	p=0,352

In Tabelle 13 und 14 wird deutlich, dass sich das Wissen oder die Unkenntnis über einen eventuell vorangegangenen, beziehungsweise nicht vorangegangenen, Tumor weder signifikant auf „Richtig-Positiv-Rate“ noch auf die „Richtig-Negativ-Rate“ auswirkt ($p > 0,05$). Zusammenfassend konnte bei 444 Patienten ein vorangegangener Tumor nachgewiesen werden. Hier ist die Sensitivität (72,3%) größer als die Spezifität (69,3%). Bei 1261 wurde in der Vergangenheit noch nie ein Harnblasenkarzinom festgestellt. In diesem Kollektiv ist die Spezifität mit 80,3% der Sensitivität mit 64,8% überlegen. Die Spezifität ist bei negativer Tumorphorie hochsignifikant höher als bei positiver (80,3% vs. 69,3%; $p < 0,001$) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie mit und ohne vorangegangenem Tumor

	<i>mit vorangegangenem Tumor</i>	<i>ohne vorangegangenem Tumor</i>	Signifikanz (p-Wert)
Sensitivität	72,3%	64,8%	p=0,089
Spezifität	69,3%	80,3%	p<0,001

Von den insgesamt 444 Patienten mit einem vorangegangenem Tumor war dem Zytologen in 70,7% (n=314) der Fälle diese Informationen bekannt und in 29,3% (n=130) nicht bekannt. Bei den 1261 Personen ohne ein Harnblasentumor in der Vergangenheit waren es 428 (33,9%) mit und 833 (66,1%) urinzytologische Befundungen ohne Einblick in die Patientenhistorie.

In Tabelle 16 und 17 wird gezeigt, dass der Spezifitätsunterschied zwischen positiver und negativer Tumorgeschichte nur in dem Kollektiv signifikant ist, in welchem der Urinzytologe über diese klinische Angabe informiert war. Erhält der Untersucher also keinerlei klinische Informationen, so macht es keinen signifikanten Unterschied, ob der Patient bereits schon einmal an einem Harnblasenkarzinom erkrankte.

Tabelle 16: Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie mit und ohne vorangegangenem Tumor, wenn der Untersucher über den Befund informiert ist

	<i>mit vorangegangenem Tumor</i>	<i>ohne vorangegangenem Tumor</i>	Signifikanz (p-Wert)
Sensitivität	72,6%	68,1%	p=0,414
Spezifität	66,8%	78,3%	p=0,006

Tabelle 17: Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie mit und ohne vorangegangenem Tumor, wenn der Untersucher nicht über den Befund informiert ist

	<i>mit vorangegangenem Tumor</i>	<i>ohne vorangegangenem Tumor</i>	Signifikanz (p-Wert)
Sensitivität	71,4%	62,7%	p=0,272
Spezifität	75,0%	81,2%	p=0,175

3.5.5 Validität mit und ohne klinische Angaben

Im Gesamten wurde die Urinzytologie von den 1705 Patienten in 963 (56,5%) Untersuchungen ohne und in 742 (43,5%) mit Zugang zu klinischen Informationen durchgeführt. Die Sensitivität der Zytologie mit klinischen Informationen (69,7%) ist höher als die Sensitivität ohne klinische Informationen (63,8%). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (p=0,131). Mit einem p-Wert kleiner als 0,01, und somit hochsignifikant, unterscheiden sich hingegen die Spezifitäten. Erhält der Urinzytologe keine klinischen Informationen, so verbessert sich die „Richtig-Negativ-Rate“ signifikant von 73,0% auf 80,3% (Tabelle 18).

Tabelle 18: Validität der Urinzytologie mit und ohne klinische Angaben

	mit klinischer Information	ohne klinische Information	Signifikanz (p-Wert)
Sensitivität	69,7%	63,8%	p=0,112
Spezifität	73,0%	80,3%	p=0,005

4. Diskussion

Bis jetzt konnte das ideale Diagnostikum für das Harnblasenkarzinom noch nicht gefunden werden. Im besten Falle wäre dies eine nichtinvasive, untersucherunabhängige, einfach durchführbare, kostengünstige, hoch sensitive und hoch spezifische Untersuchungsmethode [38,58,59]. Der diagnostische Goldstandard beinhaltet die Zystoskopie und die Urinzytologie, doch zeigt dieser Goldstandard in zahlreichen Studien einige Einschränkungen: Die Weisslichtzystoskopie ist ein technisch aufwendiges, für den Patienten als unangenehm empfundenenes, teures und ebenso invasives Untersuchungsverfahren [59]. Sie erkennt sehr zuverlässig papilläre, solide und gestielte Harnblasentumoren. Jedoch wird das Carcinoma in situ, das eine Progressionswahrscheinlichkeit von 50% aufweist, mit ca. 25% - 43,4% häufig übersehen [58,60,61,62,63]. Durch die Fluoreszenzendoskopie konnte eine signifikante Verbesserungen in der Primärdiagnostik als auch eine Reduktion der Rezidivraten von Harnblasenkarzinomen erreicht werden [49,64,65,66,67].

Die nichtinvasive Urinzytologie stellt ebenfalls ein Teil des Goldstandards dar. Sie ergänzt die Zystoskopie mit einer exzellent hohen Spezifität und einer hohen Detektionsrate von entdifferenzierten urothelialen (High-grade) Karzinomen, speziell für das Carcinoma in situ (CIS), das eben für die Zystoskopie so schwierig zu entdecken ist [58,68,69,103,105]. Neben der Diagnose des CIS der Harnblase, unterstützt die Zytologie die Diagnose von Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes [99].

Suggestibilität des Untersuchers

In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass neben den bekannten Nachteilen der Zytologie (Inter-Observer-Variabilität, hoher technischer Aufwand) der subjektive Charakter der Untersuchung mit unscharfen morphologischen Grenzen zwischen Normalbefunden, entzündlichen und tumorbedingten Veränderungen, zu einer Suggestibilität des Untersuchers führt. Dies hat zur Folge, dass bei Kenntnis des endoskopischen Befundes

durch den zytologischen Untersucher die Tendenz besteht, häufiger zytologische Tumordiagnosen zu stellen, wenn der zystoskopische Befund einen malignen Tumor suggeriert. Die Spezifität der Zytologie sinkt so bis auf 51 % bei Untersuchungen, in denen der endoskopische Befund „Exophyt“ gestellt wurde. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist der subjektive Charakter der Untersuchung mit unscharfen Grenzen zwischen benignen und malignen Befunden insbesondere bei Low-grade-Tumoren. Der Untersucher scheint bei uneindeutigen Befunden durch den endoskopischen Befund verleitet zu werden, eine Tumordiagnose zu stellen. Ein weiterer Ausdruck dieser Uneindeutigkeit zytologischer Befunde ist die bekannte hohe Inter-Observer-Variabilität [62], die auch im Rahmen dieser Untersuchung im Vergleich der Zytologien in München und Aachen bestätigt werden konnte ($\kappa=0,42$). Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, ist diese Unsicherheit insbesondere bei unerfahrenen Zytologen ein relevantes Problem.

Definition der Lernkurve

Neben der erwiesenen hohe Inter- und Intra-Observer-Variabilität wird allgemein angenommen, dass ebenso ein langsamer Wissenserwerb (flache Lernkurve) der Zytologen den diagnostischen Wert der Urinzytologie erheblich senken kann [62,81,82]. Das Erlangen der Fähigkeit, zytologische Präparate adäquat zu beurteilen ist für die Untersucher oft schwer und die Ausbildung nimmt mehrere Jahre in Anspruch [107]. Bisher gibt es keine einheitliche Meinung darüber, wie viel Erfahrung, bzw. welcher Zeitraum der Lernphase, für einen Untersucher nötig ist, um eine zufriedenstellende Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie zu erzielen. Nun ist in der vorliegenden Arbeit erstmals eine Quantifizierung dieser Lernkurve gelungen.

Es konnte gezeigt werden, dass sich sowohl Sensitivität als auch Spezifität eines einzelnen, individuellen Untersuchers am Anfang seiner zytologischen Tätigkeit über ein Zeitraum von fünf Jahren wesentlich ändern. Es zeigte sich über die Jahre eine stetige Verbesserung der

Spezifität von 66% auf 84%. Die Gesamtsensitivität sank von 86% auf 68%, wobei die Reduktion der Sensitivität zu Lasten der Diagnose von Low-grade-Tumoren geschah. Die Veränderungen bei der Diagnostik der aggressiven High-grade-Tumoren war über den beobachteten Zeitraum nicht signifikant (86% vs. 77%). Das unterstreicht, dass die Diagnose von High-grade-Tumoren aufgrund der deutlicheren Ausprägung der Malignitätskriterien sehr sicher ist und auch vom unerfahrenen Untersucher bewerkstelligt werden kann. Das ist wichtig, da nur High-grade-Tumoren einen Einfluss auf die Lebenserwartung der Patienten haben, Low-grade-Tumoren haben aufgrund ihres fehlenden Progressionsverhaltens (Progressionswahrscheinlichkeit <1%) keinen Einfluss auf das Überleben. Deshalb, und weil der Versuch, solche Tumoren zytologisch zu diagnostizieren, zu einer hohen Anzahl von falsch positiven Tumorbefunden mit allen Konsequenzen für den Patienten führt, kann die Reduktion der zytologischen Diagnostik auf folgende Frage den Wert des Verfahrens steigern: Liegt ein High-grade-Karzinom vor oder nicht?

In den Befunden der Pathologie Aachen, in der die individuellen Befunde durch eine international anerkannte Referenzpathologin für Uropathologie erstellt werden, konnte kein Unterschied zwischen den verschiedenen Untersuchungsjahren verzeichnet werden: Die Spezifität als entscheidendes Qualitätskriterium der Zytologie lag über den gesamten Untersuchungszeitraum konstant über 90% und die Sensitivität für Low-grade-Karzinome war niedrig.

Um überdies die Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit der Urinzytologie durch einen entsprechenden Erfahrungsschatz des Untersuchers über einen bestimmten Zeitraum zu verifizieren, wurde in dieser Arbeit die Übereinstimmung der Ergebnisse der Urologen in Großhadern mit den Ergebnissen des Referenzinstituts Aachen im Jahr 2004 und dem Jahr 2008 verglichen. Der Nachweis eines signifikanten Unterschiedes des kappa-Wertes (0,355 vs. 0,515) mit signifikant höherer Übereinstimmung zwischen den Befunden in München und

Aachen am Ende der Lernkurve untermauert zum einen die Notwendigkeit einer langjährigen Lernphase eines Zytologen, zum anderen den Nutzen von Referenz - Vergleichszentren.

Stellenwert der Zytologie unter den Bedingungen der PDD

Zunächst ist es auch in dieser Arbeit gelungen, den zuvor beschriebenen Vorteil erhöhter Sensitivität der photodynamischen Diagnostik bei der Diagnose von Harnblasenkarzinomen zu zeigen: Die Weißlichtendoskopie alleine hat die Tumoren dieser Serie mit einer Sensitivität von 86,3% entdeckt. Davon 95,2% bei Low-grade- und 78,3% bei High-grade-Tumoren. Die Spezifität betrug 61,1%. Die Fluoreszenzzystoskopie hingegen wies eine signifikant bessere Sensitivität mit 94,3% ($p=0,036$) auf, aber auch eine signifikant schlechtere Spezifität (29,6%, $p<0,01$). Ähnliche Daten zeigen vergangene Studien. Die PDD mit einer Sensitivität von 92-97%, steigert die Harnblasenkarzinomdiagnostik auch in diesen Arbeiten signifikant im Vergleich zur WLE [60,63,65,71,72]. Witjes und Kollegen betonten speziell die Überlegenheit der Fluoreszenzendoskopie gegenüber der Weißlichtendoskopie im Aufspüren von den oberflächlichen Tis-Tumoren [61,70,73]. Zusätzlich können dadurch ca. 28-50% mehr von diesen Karzinomen entdeckt werden [63,71,72,74]. Gegenzug behaupten hingegen Ohlmann und Stöckle. Ihre Ergebnisse zeigten, dass mit 5-ALA weniger In-situ-Karzinome gefunden wurden als mit herkömmlichem Weißlicht (4% vs. 13%) [75]. Von der Fluoreszenzzystoskopie des Klinikums Großhadern konnten 91,6% der Tis- und 93,7% der High-grade-Tumore diagnostiziert werden. In einer Gegenüberstellung mit der WLE zeigt sich, dass unter Zuhilfenahme dieser Methode dadurch 14,5% hochgradige und 39,2% Tis-Tumore mehr erkannt werden können. Es ist hingegen ebenso bekannt, dass die Falsch-positiv-Rate der PDD sehr hoch ist [76], dementsprechend fiel auch in dieser Serie die Spezifität der PDD mit 29,6% niedrig aus.

Nun stellt sich die Frage, ob die Zytologie zusätzlich zu der hohen Sensitivität der PDD noch einen diagnostischen Benefit erbringt. Obwohl die Fluoreszenzzystoskopie, im Gegensatz zur

Standard-Weißlichtzystoskopie, eine entscheidende Verbesserung in der zystoskopischen Detektion von Harnblasenkarzinomen zur Folge hat, gibt es immer noch Karzinome, die hierunter unentdeckt bleiben. Die Urinzytologie als zusätzlich unterstützendes Diagnostikum, vor oder während einer transurethralen Resektion, verbesserte in dieser Arbeit die Detektion von High-grade-Tumoren. 31 maligne Geschwülste sind vom Untersucher unter photodynamischen Bedingungen mit dem Endoskop nicht bemerkt worden. Davon konnte die Urinzytologie immerhin 20 aufspüren. Hierunter verbergen sich 8 Low-grade- und 12 High-grade-Tumoren (eingeschlossen 5 In-situ-Karzinome). Folglich sind es insgesamt 3,5% aller hochmalignen Tumore und 5,1% aller In-situ-Karzinome, die der PDD entgangen sind und einzig und allein von der Urinzytologie entdeckt wurden. Obgleich diese Prozentzahlen auf den ersten Blick gering erscheinen, so ist es doch für das Schicksal und die Langzeitprognose des einzelnen Patienten stets entscheidend. Von den 98 CIS (Carcinoma in situ) wurden bei den Patienten, welche allein unter Standardbedingungen zystoskopiert wurden, 32 (33 %) von der Weißlichtendoskopie übersehen und allein von der Urinzytologie erkannt. Betrachtet man alle Tumore, die der Betrachtung unter Weißlichtbedingungen entgangen sind, so waren es insgesamt 53 kranke Patienten, von denen 47 hochgradig und 6 niedriggradig maligne waren.

Kritikpunkt an der vorliegenden Arbeiten ist die im Vergleich mit vorangegangenen Studien (Tabelle 19) geringere Spezifität (77,2%) in der Münchener Zytologie.

Tabelle 19: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der Urinzytologie im Literaturvergleich

Studie	Sensitivität in %	Spezifität in %	PPW in %	NPW in %
Sánchez et al. [88]	35,4	97,2	85,2	72,5
Pfister et al. [83]	27,3 – 68	88,5 – 100	k. A.	87
Bravaccini et al. [87]	39	83	k. A.	k. A.
Shariat et al. [86]	49	95	89	68
Talwar et al. [78]	21,1	98,9	k. A.	k. A.
Srivastava et al. [84]	76,2	76,5	94,1	76,5
Elijah et al. [85]	28 – 33	95	84,9 – 86,8	58,6 – 84,1
Eissa et al. [89]	50	100	k. A.	k. A.
Tritschler et al. [77]	44	78	58	68
Wiener et al. [80]	59	100	100	78
Placer et al. [90]	63,8	86,1	85,7	73,5
Srivastava et. al [106]	66,7	95,95	k.A.	k.A.

Die Richtig-negativ-Rate für den Campus Aachen erzielte mit 96,7% bessere Werte und kann an das obere Ende eingeordnet werden. Das ist unter anderem mit der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Lernkurve zu erklären. Die Zytologen in München tendieren eher dazu, zweifelhafte Befunde als „positiv“ zu bewerten. Weiterhin war der Anteil der Patienten mit einem vorangegangenen Tumor in unserem Kollektiv mit 26% (n=444) hoch und wir konnten

zeigen, dass das Vorhandensein eines Vortumors die Spezifität signifikant senkt (80,3% vs. 69,3%, $p < 0,001$). Die Urinzytologie ist und bleibt, im Vergleich zu anderen nichtinvasiven Markern, ein Untersuchungsverfahren mit einer sehr hohen Spezifität. Dies ist der Hauptgrund dafür, dass die Urinzytologie weiterhin ein fester Bestandteil in der Diagnostik von Harnblasenkarzinomen bleiben sollte. Eine hohe Richtig-negativ-Rate ist sehr wichtig, um sowohl den Patienten als auch den behandelnden Arzt vor einer unnötigen Angst und Unsicherheit zu bewahren [91].

Um weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit für die Urinzytologie aufzudecken, wurde untersucht, ob das Wissen über klinische Angaben den Untersucher beeinflusst, und wie sich das auf die Validität auswirkt. Typischerweise sollten klinische Informationen – wie Patientenanamnese und endoskopische Ergebnisse – für den untersuchenden Arzt (z.B. Urinzytologen, Pathologen, Radiologen...) frei zugänglich sein. Das Gros der Studien, die die Urinzytologie bisher untersuchten, haben die zytologische Diagnose von Zytologen durchführen lassen, die verblindet gegenüber klinischen Informationen waren [80,87,91,92]. Dies könnte ein weiterer Grund für die vergleichsweise niedrige Spezifität der Daten in der vorliegenden Arbeit sein. Immerhin hatten die Zytologen in unserer Untersuchung in 43,5% der beurteilten Präparate Zugang zu diesen klinischen Informationen. Die Spezifität war in diesen Fällen signifikant schlechter als bei den Zytologen, die keinen Zugang zu klinischen Informationen hatten (73% vs. 80,3%, $p = 0,005$). Betrachtet man beispielsweise gesondert den Zugang zu Diagnosen der FE so zeigte sich, dass allein der Informationsgewinn des Zytologen über eine „positive“ oder „negative“ PDD zu einer signifikanten Minderung der Spezifität führt. Sehr eindrücklich wirkte sich auch der Informationsstatus bezüglich eines eventuell vorangegangenen Tumors auf die diagnostische Genauigkeit aus. Wie oben schon einmal erwähnt, konnte hinsichtlich der Spezifität eine hochsignifikante Verschlechterung für Patienten mit einer positiven Tumorphistorie nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Erscheint der Patient also zur Verlaufskontrolle bei einem

bekanntem Vortumor und einer damit verbundenen höheren Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines Rezidivs, so ist die Wahrscheinlichkeit einer falsch positiven Tumordiagnose höher als bei Patienten, welche ihren Arzt zur Primärdiagnostik konsultieren. Die Richtig-positiv-Rate nahm hingegen bei wieder auftretenden Karzinomen zu. Diese Veränderung war jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). In den Daten von E.O. Kehinde und Kollegen konnte man ebenfalls eine höhere Sensitivität bei Rezidivtumoren im Vergleich zu erstmals diagnostizierten Tumoren eruieren (33% vs. 28%) [85]. Gegenteiliges zeigte sich in der Studie von Wiener et al., in der die Sensitivität bei erneut aufgetretenen Tumoren von 71,4% auf 44,1% sank. Hier konnte ebenfalls eine signifikante Minderung der Detektionsrate bei Patienten mit einem Rezidivtumor ermittelt werden [93]. Die schlechtere Trefferquote könnte unter anderem damit begründet werden, dass die Harnblase von Follow-up-Untersuchten aufgrund von stattgehabten, transurethralen Resektionen sowie eventuell durchgeführten Therapien entzündlich verändert ist und somit zu Fehlinterpretationen führen könnte. Zaak et al. wies darauf hin, dass „positive“ Befunde nur eingeschränkt gemacht werden sollten, wenn keine klinischen Informationen vorliegen, da z.B. Hochdosischemotherapien das zytomorphologische Bild verändern und Tumorzellen fingieren [49]. Das Harnblasenkarzinom ist eine Erkrankung mit einer hohen Rezidivrate [94]. Demnach ist es sehr wahrscheinlich, dass Patienten mit einem bereits vorangegangenen Tumorleiden zuvor einige transurethrale Resektionen erlebt haben, die eventuell entzündliche Reaktionen im Gewebe hervorgerufen haben. Raitanen et al. demonstrierten, dass die Inter-Observer-Variabilität bei Follow-up-Untersuchten stärker präsent war als bei primär Diagnostizierten [62]. Wiener und Kollegen stellten aber auch fest, dass die Art der Therapie (chirurgische Intervention, Strahlen- oder Chemotherapie) die Genauigkeit nur gering beeinflusst [80]. Placer et al. vermuteten, dass die geringere Sensitivität auf eine geringere Tumorgroße, Tumorgrad und ein geringeres Tumorstadium bei Rezidivtumoren zurückzuführen ist [90]. Weiterhin könnte die individuelle Suggestion des Zytologen dafür ursächlich sein. Immerhin

hatten 38% der Patienten, die fälschlicherweise als „positiv“ bewertet wurden, in der Vergangenheit bereits schon einmal ein Harnblasenkarzinom. Ein Zytologe könnte mit dem Wissen, dass der Patient eventuell der Gefahr eines Rezidivtumors ausgesetzt ist, eher dazu neigen, einen Befund als „positiv“ zu titulieren. Wir konnten nachweisen, dass sich die Spezifität vor allem dann signifikant bei einem vorangegangenen Tumor verschlechtert, wenn der Untersucher die Tumorgeschichte des Patienten kennt (73,3% vs. 66,8%, $p=0,006$). Wenn der Untersucher diese Information nicht hat, dann ist die Spezifitätsminderung nicht mehr signifikant (81,2% vs. 75%, $p=0,175$). Weiterhin zeigte sich in unseren Berechnungen, dass sich die Sensitivität signifikant verbessert, wenn der Zytologe über einen „verdächtigen“ endoskopischen Befund, insbesondere bei der Angabe „Verdacht auf Tumor“, informiert ist (71,8% vs. 60,5%, $p=0,014$). Diese Auswirkung kann ebenfalls teilweise mit der individuellen Beeinflussung des Zytologen begründet werden. Zunächst eher unklare zweifelhafte Befunde werden schneller zu „Positiven“, wenn schon ein „verdächtiger“ endoskopischer Befund vorliegt. William M. Murphy legte ebenfalls dar, dass Zytopathologen leider viel zu oft über die Auswirkungen ihrer Interpretationen nachdenken, wie zum Beispiel unnötige Behandlungen oder gehäufte Untersuchungen [95]. Für die Spezifität wurde hinsichtlich des Zugangs zu endoskopischen Angaben hingegen eine signifikante Verschlechterung ermittelt, wenn der Zytologe über einen „verdächtigen/nicht verdächtigen“ Befund informiert ist (89,2% vs. 82,3%, $p=0,014$).

Entgegen der Vermutung von Karakiewicz et al., die annahmen, dass klinische Patientencharakteristika die diagnostische Genauigkeit verbessern [96], konnten wir zusammenfassend bei allen klinischen Angaben (Endoskopiebefund, PDD-Befund, Tumorthistorie) feststellen, dass sich die Spezifität stets signifikant verschlechtert, wenn der untersuchende Zytologe Zugang zu diesen Informationen hat. Zwar wurde für die Sensitivität eine konträre Entwicklung beobachtet, hingegen blieb diese jedoch zumeist (Ausnahme: „verdächtige Endoskopie“) ohne statistische Signifikanz ($p>0,05$). Insgesamt scheint sich also

die diagnostische Genauigkeit der Urinzytologie zu steigern, wenn der Zytologe weder die klinische noch die endoskopische Situation kennt. Die Validität ist sowohl durch die Existenz klinischer Informationen (vorhanden/nicht vorhanden) als auch durch die Qualität der Information (z.B. „verdächtig/nicht verdächtig“, vorangegangener Tumor ja/nein) beeinflussbar. Auch William M. Murphy äußerte die Vermutung, dass es besser wäre, wenn ein Zytologe keine klinischen Informationen erhält und stattdessen „an sich selbst glaubt und die Zellen sprechen lässt“ [95]. Gegensätzliches kann man jedoch in anderen medizinischen Bereichen, wie bei der Mammographie oder der Computertomographie-Befundung durch den Radiologen, beobachten. Hier steigt die diagnostische Genauigkeit deutlich an, wenn der Untersucher die Klinik des Patienten kennt [97,98].

In der vorliegenden Arbeit konnten teilweise Einschränkungen verifiziert werden.

Die Daten dieser Arbeit wurden retrospektiv analysiert. Weiterhin wurde der einmalig betrachtete Befund von den zytologischen Präparaten für die Berechnung herangezogen. Es fand keine wiederholte Inspektion der Präparate statt, um eventuelle Befundungsfehler zu korrigieren. Bastacky et al. konnten durch wiederholte Überprüfungen von „falsch-negativen“ Befunden feststellen, dass in 39% der Fälle wenige maligne Zellen übersehen wurden [79]. Auch Ajit et al. mussten bei einer erneuten Durchsicht der Präparate einige Befunde revidieren und erzielten damit eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität [94]. Hinzukommend wurden „verdächtige“ Urinzytologien (1,5%) von uns als „positiv“ bewertet. Tatsächlich zeigte sich jedoch, dass nur rund ein Drittel der „Verdächtigen“ histologisch ein Karzinom aufwies. Da der Anteil jedoch sehr gering ist, soll hier von sehr kleinen Veränderungen auf die Ergebnisse ausgegangen werden.

5. Zusammenfassung

1. Klinische Informationen beeinflussen den Zytologen. Nicht nur die Existenz der Informationen sondern auch die Qualität der Information selbst können erhebliche Einbußen der diagnostischen Genauigkeit der Urinzytologie zur Folge haben. Das größte Potential der Urinzytologie – die hohe Spezifität – steigt signifikant, wenn der Untersuchende keinerlei Zugang zu klinischen Informationen erhält. Zur Verbesserung der Validität sollte demnach jeder Zytologe seine Präparate verblindet gegenüber klinischen Informationen befunden.

2. Die Sensitivität der Fluoreszenzendoskopie bei der Diagnose von Harnblasenkarzinomen ist höher als bei der Weißlichtendoskopie. Aber obwohl die Fluoreszenzendoskopie ein hochsensitives Diagnostikum darstellt, wurden immerhin 3,7% aller Tumore einzig und allein von der Urinzytologie erkannt. 60% dieser Tumore waren hochgradig maligne. Folglich spielt die Urinzytologie auch mit der Nutzung der Photodynamischen Diagnostik eine entscheidende Rolle in der Detektion von Harnblasenkarzinomen.

3. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität ändern sich entsprechend der individuellen Lernkurve über die Jahre, das konnte in dieser Arbeit erstmals quantifiziert werden. Die Spezifität steigt deutlich mit dem Zugewinn an Erfahrung im Laufe der Lernperiode eines Zytologen und kann somit unnötige weitere Kosten für zusätzliche Diagnostik verhindern und die Zufriedenheit des Patienten verbessern.

6. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb.1 : Gesundes Urothel	7
Abb. 2 : schematische Darstellung der Tumorstadien	7
Abb. 3 : Gliederung der Datenerhebung	19
Abb. 4 : Patientenalter zum Zeitpunkt der Untersuchung	24
Abb. 5 : Tumorstadium des vorangegangenen Tumors	25
Abb. 6 : Tumorgrad des vorangegangenen Tumors	26
Abb. 7 : Aktuelles Tumorstadium	28
Abb. 8 : Aktueller Tumorgrad	29
Abb. 9 : Sensitivität der Urinzytologie München in Abhängigkeit des Tumorgrades	30
Abb. 10: Histologie der „falsch-positiven“ Zytologie-Befunde München	31
Abb. 11: Sensitivität der Urinzytologie Aachen in Abhängigkeit des Tumorgrades	31
Abb. 12: Histologie der „falsch-positiven“ Zytologie-Befunde Aachen	32
Abb. 13: Vergleich der Gesamtsensitivität und –spezifität über die Jahre 2004 bis 2008	33
Abb. 14: Prozentualer Anteil der endoskopischen Angaben	39

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 : TNM-Stadieneinteilung: T-Primärtumor	6
Tab. 2 : TNM-Stadieneinteilung: N-Regionäre Lymphknoten	8
Tab. 3 : TNM-Stadieneinteilung: M-Fernmetastasen	8
Tab. 4 : Übereinstimmung der Urinzytologie München und Aachen insg. (2004-2008)	34
Tab. 5 : Tumorstadium der Tumore, die von der Weißlichtendoskopie und der Fluoreszenzendoskopie übersehen und von der Urinzytologie erkannt wurden	36
Tab. 6 : Tumorgrad der Tumore, die von der Weißlichtendoskopie und der Fluoreszenzendoskopie übersehen und von der Urinzytologie erkannt wurden	37
Tab. 7 : Validität von WLE und FE	38
Tab. 8 : Fallzahlen der endoskopischen Befunde allgemein, mit und ohne Kenntnis des Zytologen über den Befund	40
Tab. 9 : Sensitivität und Spezifität der Zytologie in Abhängigkeit vom endoskopischen Befund	41
Tab. 10: Sensitivität der Urinzytologie bei „verdächtigen“ und „nicht-verdächtigen“ endoskopischen Befunden allgemein, mit und ohne Kenntnis des Zytologen über den Befund	42
Tab. 11: Spezifität der Urinzytologie bei „verdächtigen“ und „nicht-verdächtigen“ endoskopischen Befunden allgemein, mit und ohne Kenntnis des Zytologen über den Befund	42
Tab. 12: Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie mit „verdächtigen“ und „nicht-verdächtigen“ endoskopischem Befund, wenn der Untersucher über den Befund informiert ist	43
Tab. 13: Sensitivität der Urinzytologie mit und ohne vorangegangenen Tumor Allgemein sowie mit und ohne Kenntnis des Zytologen über den Befund	43

Tab. 14: Spezifität der Urinzytologie mit und ohne vorangegangenen Tumor allgemein sowie mit und ohne Kenntnis des Zytologen über den Befund	44
Tab. 15: Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie mit und ohne vorangegangenen Tumor	45
Tab. 16: Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie mit und ohne vorangegangenen Tumor, wenn der Untersucher über den Befund informiert ist	45
Tab. 17: Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie mit und ohne vorangegangenen Tumor, wenn der Untersucher nicht über den Befund informiert ist	46
Tab. 18: Validität der Urinzytologie mit und ohne klinische Angaben	46
Tab. 19: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der Urinzytologie im Literaturvergleich	52

8. Literaturverzeichnis

01. **Schöffski P.**, Dunst J., Hörtl W., Schmoll H.-J.:

Harnblasenkarzinom

In: Schmoll, Höffken, Possinger (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, Teil II
Springer Verlag Heidelberg: S.4977-5018, 4. Auflage, 2006

02. **Kantor A.F.**, Hartge P., Hoover R.N., Fraumeni J.F. Jr.:

Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder

Cancer Research 48(13): 3853-5, 1988

03. **Robert-Koch-Institut:**

(http://www.rki.de/cln_162/nn_204124/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf

Krebs in Deutschland)

S.:12, 82-85, 7. Ausgabe, 2010

04. **Calle J.**, Rodriguez C.

(<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/500809webpdf.pdf>)

Cancer Facts & Figures 2009

American Cancer Society: S.12, 2009

05. **Lindemann K.**, Knüchel-Clarke R.

Histopathologie des Harnblasenkarzinoms

Urologe 47: 627-638, 2008

06. **Bichler K.-H.**, Becker G., Bokemeyer C., Braunwald H., Buck G., Damman F., Feil G., Krause F.S., Lahme S., Nelde H.J., Preßler H., Strohmaier W.L., Zumbrägel A.

(<http://www.medrapid.info/community/download/harnbl.pdf?mid=28236>)

Harnblasenkarzinom, Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge

Interdisziplinäres Tumorzentrum Universität Tübingen: S.8-11, 2000

07. **Abel P.D.**, Henderson D., Bennett M.K., Hall R., Williams G.
Differing interpretations by pathologists of the pT category and grade of transitional cell cancer of the bladder
British Journal of Urology 62: 339-342, 1988
08. **Kroft S.**, Oyasu R.
Biology of disease, urinary bladder cancer: mechanisms of development and progression
Laboratory Investigation 71: 158-174, 1994
09. **Anderström C.**, Johansson S.L., von Schultz L.
Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic and prognostic study
Cancer 52 (7): 1273-1280, 1983
10. **Serretta V.**, Pomara C., Piazza F., Gange E.
Pure squamous cell carcinoma of the bladder in western countries
Report on 19 consecutive cases
European Urology 37: 85-89, 2000
11. **Jones M.A.**, Bloom H.J.G., Williams G., Trott P.A., Wallance D.M.
The management of squamous cell carcinoma of the bladder
British Journal of Urology 52 (6): 511-514, 1998
12. **Vineis P.**, Magnani C.
Occupation and bladder cancer in males: a case control study
International Journal of Cancer 35: 599-606, 1985
13. **Boyko R.W.**, Cartwright R.A., Glashan R.W.
Bladder cancer in dye manufacturing workers
Journal of Occupational and Environmental Medicine 27: 799-803, 1985
14. **Zeegers M.P.**, Tan F.S.E., Dorant E., van Den Brandt P.A.
The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk
A meta-analysis epidemiologic studies

Cancer 89 (3): 630-639, 2000

15. **Lubin J.H.**, Kogevinas M., Silverman D., Malats N., Gracia-Closas M.
Evidence for an intensity-dependent interaction of NAT2 acetylation genotype and cigarette smoking in the Spanish Bladder Cancer Study
International Journal of Epidemiology 36 (1): 236-241, 2007

16. **Hauptmann**, Hulan
Urologie
Springer Verlag: S. 202-203, 3. Auflage, 2006

17. **Reulen R.C.**, Kellen E., Buntinx F., Brinkman M., Zeegers M.
A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation
Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Suppl. 218: 64-78, 2008

18. **Vineis P.**, Pirastu R.
Aromatic amines and cancer
Cancer Causes Control 8 (3): 346-355, 1997

19. **Koebnick C.**, Michaud D., Moore S.C., Park Y.
Body mass index, physical activity, and bladder cancer in a large prospective study
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 17 (5): 1214-1221, 2008

20. **Larsson S.C.**, Andersson S.C., Johansson J.E., Wolk A.
Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: a prospective cohort study
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 17 (9): 2519-2522, 2008

21. **Pelucci C.**, Tavani A., La Vecchia C.
Coffee and alcohol consumption and bladder cancer
Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Suppl. 218 (42): 37-44, 2008

22. **Wynder E.L.**, Goldsmith R.
The epidemiology of bladder cancer: a second look
Cancer 40: 1246-1268, 1977

23. Rübben H.

Uroonkologie

Springer Verlag Berlin Heidelberg: S. 305, 4. Auflage, 2007

24. Zaak D., Weiss M.

Harnblasenkarzinom

Tumorzentrum München – Manual: Urogenitale Tumoren, 2003

25. vom Dorp F., Schatzl G., Rübben H., Steiner H.

Harnblasenkarzinom

In: Gnant M., Schlag P.M. (Hrsg.), Chirurgische Onkologie

Springer Verlag Wien: S. 375-384, 1. Auflage, 2008

26. Riede U.-N., Rumpelt H.-J., Sauter G., Schmid O. Strökel

Uropoetisches System

In: Riede U.-N., Werner M., Schäfer H.-E. (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pathologie

Georg-Thieme-Verlag: S. 809-858, 2004

27. Zöller G., Ringert R.-H.

Harnblasenkarzinome und andere Urothelkarzinome

In: Hiddemann W., Huber H., Bartram C. (Hrsg.), Die Onkologie

Springer Verlag Berlin: S. 1203-1231, 1. Auflage, 2004

28. Seitz M., Zaak D., Knüchel-Clarke R., Stief C.

Harnblasentumoren – Die neue WHO-Klassifikation 2004

Onkologie 12: 181-194, 2006

29. Smith J.A., Whitmore W.F.

Regional lymphnode metastases from bladder cancer

Journal of Urology 126: 591-593, 1981

30. **Knüchel R.**, Hofstädter F., Lindemann K.
Morphologische und molekulare Charakteristika flacher Urothelveränderungen
In: Rathert P., Roth S. (Hrsg.), Urinzytologie – Praxis und Atlas
Springer Verlag: S. 31-37, 4. Auflage, 2007
31. **Stoehr R.**, Hartmann A.
Histopathologie und Molekulargenetik des Harnblasenkarzinoms
Onkologe 13: 1058-1066, 2007
32. **Karl A.**, Zaak D., Tilki D., Hungerhuber E., Staehler M., Denzinger S., Stanislaus P.,
Tritschler S., Schrittmatter F., Stief C., Burger M.
Diagnostik des Harnblasenkarzinoms
Urologe 47: 357-367, 2008
33. **Durek C.**, Rödel C., Jocham D.
Klinische Diagnostik und Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms
Onkologe 8: 929-939, 2002
34. **Jocham D.**
Maligne Tumoren der Harnblase
In: Jocham D., Miller K. (Hrsg.), Praxis der Urologie
Georg-Thieme-Verlag: S. 105-166, 2. Auflage, 2003
35. **Brandt H.**, Rathert P.
Diagnostik der malignen Tumore der Harnblase
Onkologe 3: 236-242, 1997
36. **Tritschler S.**, Zaak D., Knüchel R., Stief C.
Urinzytologie und Urinmarker – Bedeutung für die Praxis
Urologe 45: 1441-1448, 2006

37. **Mowatt G.**, Zhu S., Kilonzo M., Boachie C., Fraser C., Griffiths TRL., N'Dow J., Nabi G., Cook J., Vale L.

Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer

Health Technology Assessment 14 (4): S. 47-72, 2010

38. **Glas A.S.**, Roos D., Deutekom M., Zwinderman A.H., Bossuyt P.M.M., Kurth K.H.

Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review

The Journal of Urology 169 (6): 1975-1982, 2003

39. **Burger M.**, Wieland W.-F.

Transurethrale Resektion der Blase

In: Hofman R. (Hrsg.), Endoskopische Urologie

Springer Verlag Berlin: S. 152-162, 2. Auflage, 2009

40. **Uder M.**, Heinrich M., Grgic A.

Neue Möglichkeiten in der bildgebenden Diagnostik beim Harnblasenkarzinom

In: Lehmann J., Retz M., Stöckle M. (Hrsg.), Blasenkarzinom – Neue Perspektiven in der Behandlung

Springer Verlag Berlin: S. 11-16, ebook, German Edition, 2004

41. **Otto T.** Rübber H.

Lymphknotenmetastasen beim Harnblasenkarzinom.

Ist die radikale Zystektomie indiziert?

Urologe A 38: 323-325, 1999

42. **Karl A.**, Carroll P.R., Gschwend J.E.

The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer

European Urology 55: 826-835, 2009

43. **Prout G.R.**, Marshall V.E.

The prognosis with untreated bladder tumors

Cancer 9: 551-558, 1956

44. **Stenzl A.**, Cowan N.C., De Santis M.

The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer

European Urology 55: 815-825, 2009

45. **Rathert P.**

Geschichte der Urinzytologie

In: Rathert P., Roth S. (Hrsg.), Urinzytologie – Praxis und Atlas

Springer Verlag: S. 2-4, 4. Auflage, 2007

46. **Busch Y.**, Vom Dorp F., Schenck M., Rossi R., Witschier J., Rübben H.

Einfluss von Störfaktoren auf die Spezifität der exfoliativen Urinzytologie

Urologe 46: 1141-1144, 2007

47. **Rathert P.**, Roth S.

Urinzytologisches Grading von Urotheltumoren

In: Rathert P., Roth S. (Hrsg.), Urinzytologie – Praxis und Atlas

Springer Verlag: S. 39-45, 4. Auflage, 2007

48. **Klosterhalfen B.**, Röttger P., Hoppe J.H., Peter S.

Das nichtneoplastische Übergangsepithel der ableitenden Harnwege

In: Rathert P., Roth S. (Hrsg.), Urinzytologie – Praxis und Atlas

Springer Verlag: S. 15-22, 4. Auflage, 2007

49. **Zaak D.**, Tritschler S., Knüchel R., Vom Dorp F., Hakenberg O.W., Hauptmann S., Rübben H.

Die Urinzytologie – Möglichkeiten, Grenzen und Zukunft

Urologe 45: 97-101, 2006

50. **Mariani A.J.**, Mariani M.C., Macchioni C., Stams U.K., Hariharan A., Moriern A.
The significance of adult hematuria: 1000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis
The Journal of Urology 141 (2): 350-355, 1989
51. Deutsche Gesellschaft für Urologie
Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms
Urologe A 37: 440-457, 1998
52. **Niedworok C.**, Rembrink V., Hakenberg O.W., Börgermann C., Rossi R., Schneider T., Becker M., Szarvas T., von Ostau C., Swoboda A., Rübber H., vom Dorp F.
Stellenwert der Urinzytologie in der Diagnostik von High-grade-Urotheltumoren
Urologe 48: 1018-1024, 2009
53. **Wirth M.**, Fröhner M.
Urogenitale Tumoren
In: Siewert J.R., Rothmund M., Schumpelick V. (Hrsg.), Praxis der Viszeralchirurgie
Onkologische Chirurgie, IV
Springer Verlag Berlin: S. 841-861, 3.Auflage, 2010
54. **Stöver I.**, Feyer P.
Harnblasenkarzinom
In: Praxismanual Strahlentherapie
Springer Verlag: S. 265-270, 1.Auflage, 2010
55. **Heck M.M.**, Gschwend J.E., Retz M.
Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom Update 2010
Urologe A 49 (10): 1294-1300, 2010
56. **Stenzl A.**, Cowan N.C., De Santis M., Jakse G., Kuczyk M., Merseburger A.S., Ribal M.J., Sherif A., Witjes J.A.
Guidelines on bladder cancer muscle-invasive and metastatic
European Association of Urology 2009: S.50, 2009

57. **Weiß C.**

Basiswissen medizinische Statistik
Springer Verlag, 4. Auflage, 2007

58. **Vrooman O.P.J.**, Witjes J.A.

Urinary markers in bladder cancer
European Urology 53 (5): 909-916, 2008

59. **Proctor J.**, Stoeber K., Williams G.H.

Biomarkers in bladder cancer
Histopathology 57 (1): 1-13, 2010

60. **Lerner S.P.**, Liu H., Wu M.-F., Thomas Y.K., Witjes J.A.

Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder
Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, Article in Press, 2010
doi: 10.1061/j.urolonc.2010.09.009

61. **Grossman H.B.**, Gomella L., Fradet Y.

A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer
Journal of Urology 178: 62-67, 2007

62. **Raintanen M.-P.**, Aine R., Rintala E., Kallio J., Rajala P., Juusela H., Tammele T.L.J., Ala-Opas M., Tuhanen K.

Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis
European Urology 41 (3):284-289, 2002

63. **Hungerhuber E.**, Stepp H., Kriegmair M., Stief C., Hofstetter A., Hartmann A., Knüchel R., Karl A., Tritschler S., Zaak D.

Seven year's experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder

Urology 69 (2): 260-264, 2007

64. **Zaak D.**, Kriegmair M., Stepp H.

Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid – results of 1012 fluorescence endoscopies

Urology 57 (4): 690-694, 2001

65. **Karl A.**, Tritschler S., Stanislaus P., Gratzke C., Tilki D., Strittmatter F., Knüchel R., Stief C.G., Zaak D.

Positive urine cytology but negative white-light cystoscopy: an indication for fluorescence cystoscopy?

British Journal of Urology 103 (4): 484-487, 2008

66. **Raj G.V.**, Bochner B.H., Serio A.M.

Natural history of positive urinary cytology after radical cystectomy

Journal of Urology 176: 2000-2005, 2006

67. **Encina J.O.**, Sanz C.R.

Photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer. Literature review

Actas Urologicas Espanolas 33 (9): 965-975, 2009

68. **Hüppe P.**, Wawroschek F.

Methodik und aktueller Stellenwert der Mikrohämaturiediagnostik

Urologe A 50 (3): 287-291, 2011

69. **Rossi R.**, Jäger T., Börgermann C.

Comparison of perioperative methylene blue-stained and permanent Papanicolaou-stained urine cytology to detect patients with high-grade urothelial cancer of the urinary bladder, part 1

Urologe A 46 (9): 1145-1147, 2007

70. **Witjes J.A.**

Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art
European Urology 45 (2): 142-146, 2004

71. **Zaak D.**, Hungerhuber E., Schneede P.

Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions
Cancer 95 (6): 1234-1238, 2002

72. **Schmidbauer J.**, Witjes F., Schmeller N., Donat R., Susani M., Marberger M.

Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy
The Journal of Urology 171 (1): 135-138, 2004

73. **Fradet Y.**, Grossman H.B., Gomella L.

A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study
The Journal of Urology 178: 68-73, 2007

74. **Kriegmair M.**, Baumgartner R., Knüchel R.

Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence
The Journal of Urology 155: 105-109, 1996

75. **Ohlmann C.-H.**, Stöckle M.

Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Aktuelle Entwicklungen
Urologe A 49 (1): 172-177, 2010

76. **Encina O.**, Valdenebro M., Gabarro P., Sanz R.

Beyond the photodynamic diagnosis: searching for excellence in the diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer
Actas Urologicas Espanolas 34 (8): 657-668, 2010

77. **Tritschler S.**, Scharf S., Karl A., Tilki D., Knüchel R., Hartmann A., Stief C.G., Zaak D.
Validation of the diagnostic value of NMP22® BladderChek® Test as a marker for bladder cancer by photodynamic diagnosis
European Urology 51 (2): 403-408, 2007
78. **Talwar R.**, Sinha T., Karan S.C., Doddamani D., Sandhu A., Sethi G.S., Srivastava A., Narang V., Agarwal A., Adhalkha N.
Voided urinary cytology in bladder cancer: It is time to review the indications?
Urology 70 (2): 267-271, 2007
79. **Bastacky S.**, Ibrahim S., Wilczynski S.P., Murphy W.M.
The accuracy of urinary cytology in daily practice
Cancer Cytopathology 87 (3): 118-128, 1999
80. **Wiener H.G.**, Mian C.H., Haitel A., Pycha A., Schatzl G., Marberger M.
Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer?
The Journal of Urology 159 (6): 1876-1880, 1998
81. **Paez A.**, Coba J.M., Murillo N.
Reliability of the routine cytological diagnosis in bladder cancer
European Urology 35: 228-232, 1999
82. **Nabi G.**, Greene D.R., O'Donnell M.
How important is urinary cytology in the diagnosis of urological malignancies?
European Urology 43 (6): 632-636, 2003
83. **Pfister C.**, Chautard D., Devonec M., Perrin P., Chopin D., Rischmann P., Bouchot O., Beurton D., Coulange C., Rambeaud J.-J.
Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: Result of a french multicenter study
The Journal of Urology 169 (3): 921-924, 2003

84. **Srivastava R.**, Arora V.K., Aggarwal S., Bhatia A., Singh N., Agarwal V.
Cytocreatin-20 immunocytochemistry in voided urine cytology and its comparison with nuclear matrix protein-22 and urine cytology in the detection of urothelial carcinoma
Diagnostic Cytopathology 39 (4): 1-5, 2011
85. **Kehinde E.O.**, Al-Mulla F., Kapila K., Anim J.T.
Comparison of the sensitivity and specificity of urine cytology, urinary nuclear matrix protein-22 and multitarget fluorescence in situ hybridization assay in the detection of bladder cancer
Scandinavian Journal of Urology and Nephrology 45 (2): 113-121, 2011
86. **Shariat S.F.**, Casella R., Wians Jr. F.H., Ashfaq R., Balko J., Sulser T., Gasser T.C., Sagalowsky A.I.
Risk stratification for bladder tumor recurrence, stage and grade by urinary nuclear matrix protein 22 and cytology
European Urology 45 (3): 304-313, 2004
87. **Bravaccini S.**, Casadio V., Gunelli R., Bucchi I., Zoli W., Amadori D., Silvestrini R., Calistri D.
Combining cytology, TRAP assay, and FISH analysis for the detection of bladder cancer in symptomatic patients
Annals of Oncology: S.1-5, 2011
doi: 10.1093/annonc/mdp740
88. **Sanchez-Carbayo M.**, Urrutia M., Silva J.M., Romani R., Gonzalez de Buitrago J.M., Navajo J.A.
Comparative predictive values of urinary cytology, urinary bladder cancer antigen, CYFRA 21-1 and NMP22 for evaluating symptomatic patients at risk for bladder cancer
The Journal of Urology 165 (5): 1462-1467, 2001
89. **Eissa S.**, Swellam M., Amin A., Balbaa M.E., Yacout A., El-Zayat T.M.
The clinical relevance of urine-based markers for diagnosis of bladder cancer
Medical Oncology : S. 1-6, 2011
doi: 10.1007/s12032-010-9422-6

90. **Placer J.**, Espinet B., Salido M., Sole F., Gelabert-Mas A.
Clinical utility of a multiprobe FISH assay in voided urine specimens for the detection of bladder cancer and its recurrences, compared with urinary cytology
European Urology 42 (6): 547-552, 2002
91. **Bolenz C.**, West A.M., Ortiz N., Kabbani W., Lotan Y.
Urinary cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder – a flawed adjunct to cystoscopy?
Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, Article in Press, 2011
doi: 10.1016/j.urolonc.2011.01.017
92. **Maier U.**, Simak R., Neuhold N.
The clinical value of urinary cytology: 12 years of experience with 615 patients
Journal of Clinical Pathology 48: 314-317, 1995
93. **Wiener H.G.**, Vooijs G.P., van't Hof-Grootenboer B.
Accuracy of urinary cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer
Acta Cytologica 37 (2): 163-169, 1993
94. **Ajit D.**, Dighe S., Desai S.
Has urine cytology a role to play in the era of fluorescence in situ hybridization?
Acta Cytologica 54 (6): 1118-1122, 2010
95. **Murphy W.M.**
What's the trouble with cytology?
The Journal of Urology 176 (6): 2343-2346, 2006
96. **Karakiewicz P.I.**, Youn S.B., Zippe C., Lüdecke G., Boman H., Sanchez-Carbayo M., Casella R., Mian C., Friedrich M.G., Eissa S., Akaza H., Huland H., Hedelin H., Rupesh R., Miyanaga N.
Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder
British Journal of Urology 97 (5): 997-1001, 2006

97. **Houssami N.**, Irwig L., Simpson J.M., McKessar M., Blome S.
The influence of clinical informations on the accuarcy of diagnostic mammography
Breast Cancer Research and Treatment 85 (3): 223-228, 2004
98. **Jones L.A.J.**, Goddard P.R.
The influence of clinical information on the reporting of CT by radiologists
British Journal of Radiology 73: 1052-1055, 2000
99. **Patschan O.**, Horstmann M., Thomas C.
Diagnostic procedures in upper urinary tract urothelial carinoma
Urologe A 47: 1487-1496, 2008
100. **Roth S.**, Rathert P., Rathert I.
Urinzytologischer Atlas
In: Rathert P., Roth S. (Hrsg.), Urinzytologie – Praxis und Atlas
Springer Verlag: S. 108-122, 4. Auflage, 2007
101. **Tritschler S.**, Mosler C., Tilki D., Buchner A., Stief C., Graser A.
Interobserver Variability Limits Exact Preoperative Staging by Computed Tomography in
Bladder Cancer
Urology 79 (6) : 1317-1321, 2012
102. **Tritschler S.**, Mosler C., Straub J., Buchner A., Stief C., Graser A., Tilki D.
Staging of muscle-invasive bladder cancer: can computerized tomography help us to decide
on local treatment?
World Journal of Urology 30 (6) : 827-831, 2012
103. **Aiye Guo**, Xiuhua Wang, Juan Shi, Changyi Sun, Zhen Wan
Bladder tumor antigene (BTA STAT) test compared to the urine in the diagnosis of : a
meta-analysis
Canadian Urological Association Journal 8 (5-6) : 347-352, 2014

104. **Amatruda J.**, Dieckhaus K., Hegde P., Taylor 3rd J
Bladder Cancer versus Hemorrhagic Cystitis: A Case of Mistaken Identity in a 34-Year-Old Male Undergoing Therapy for Granulomatosis with Polyangiitis
Case Reports in Nephrology and Urology 4:120-125, 2014
105. **DeSouza K.**, Chowdhury S., Hughes S.
Prompt diagnosis key in bladder cancer
The Practitioner 258(1767): 23-27, 2014
106. **Srivastava A.**, Singh P., Singh D., Dalela D., Rath S., Bhatt M.
Clinical utility of urinary soluble Fas in screening for bladder cancer.
Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, doi: 10.1111/ajco.12165, 2014
107. **Murphy W.M.**, Soloway M.S., Jukkola A.F., Crabtree W.N., Ford K.S.
Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms
Cancer 53 (7): 1555-1565, 1984

9. Eidesstattliche Versicherung

Maria-Luisa, Knuth

Vorname, Name

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**„Stellenwert der Urinzytologie im Rahmen fluoreszenzgesteuerter
Blasentumorresektion“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

10. Danksagung

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie und Stefan Tritschler für die tolle Unterstützung und Begleitung.

11. Veröffentlichungen

Urinary cytology in era of fluorescence endoscopy: Redefining the role of an established method with a new reference standard.

Tritschler S, Sommer ML, Straub J, Hocaoglu Y, Tilki D, Strittmatter F, Zaak D, Stief C, Karl A.
Urology. 2010 Sep;76(3):677-80.

Influence of clinical information on the interpretation of urinary cytology in bladder cancer:
How suggestible is a cytologist?

Tritschler S, Karl A, Sommer ML, Straub J, Strittmatter F, Tilki D, Hocaoglu Y, Stief C, Zaak D.
BJU Int. 2010 Oct;106(8):1165-8.

Individual learning curve reduces the clinical value of urinary cytology.

Strittmatter F, Buchner A, Karl A, Sommer ML, Straub J, Tilki D, Hennenberg M, Knuechel R, Stief CG, Zaak D, Tritschler S.
Clin Genitourin Cancer. 2011 Sep;9(1):22-6. Epub 2011 Jul 1.