

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

Krankheitsverlauf bei jungen Patienten mit einem  
Harnblasenkarzinom - eine retrospektive Vergleichsstudie

Dissertation  
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
An der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Markus Kemper

aus  
München

Jahr  
2007

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
Der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. D. Zaak

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. K. Adelhard

## Mitbetreuung durch den

## Promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2007

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite:</b>
1. Einleitung	6
1.1 Ätiologie und Epidemiologie	6
1.2 Pathogenese	8
1.3 Risikofaktoren	9
1.3.1 Industrielle Faktoren	10
1.3.2 Zivilisatorische Ursachen	11
1.3.3 Medizinische Faktoren	12
1.3.4 Genetische Faktoren	13
1.4 Klassifizierung der Harnblasentumore	14
1.4.1 WHO-Klassifikation/ Grading	14
1.4.2 Staging	15
1.5 Symptomatik	18
1.6 Diagnostik	19
1.7 Therapie	22
1.7.1 Chirurgie	22
1.7.2 Chemotherapie	24
1.7.3 Strahlentherapie	26
1.8 Rezidivverhalten, Progression und Nachsorge	27
1.8.1 Rezidivverhalten, Progression und Nachsorge bei nichtinvasiven Blasentumoren	27
1.8.2 Rezidivverhalten, Progression und Nachsorge bei invasiven Blasentumoren	29
2. Ziel der Arbeit	31
3. Material und Methoden	32
3.1. Patienten	32
3.1.1 Junge Harnblasentumorpatienten	32
3.1.2 Kontrollkollektiv	32
3.1.3. Literatur	33
3.2 Methode	33
3.3 Statistik	35

4.	<b>Ergebnisse</b>	36
4.1	Alter bei Erstmanifestation	36
4.1.1	Alter bei Erstmanifestation (PG 45)	36
4.1.2	Alter bei Erstmanifestation (KK 65)	36
4.2	Geschlechtsverteilung	37
4.3	Tumorstadium bei Erstdiagnose	38
4.3.1	Tumorstadium bei Erstdiagnose (PG 45)	38
4.3.2	Tumorstadium bei Erstdiagnose (KK 65)	39
4.4	Differenzierungsgrad bei Erstdiagnose	40
4.4.1	Differenzierungsgrad bei Erstdiagnose (PG 45)	40
4.4.2	Differenzierungsgrad bei Erstdiagnose (KK 65)	41
4.5	Low-risk - / intermediate-risk/ High-risk Tumore	43
4.6	Initiale Symptomatik	45
4.6.1	Initiale Symptomatik (PG 45)	45
4.6.2	Initiale Symptomatik (KK 65)	45
4.7	Primärtherapie	46
4.7.1	Primärtherapie (PG 45)	46
4.7.2	Primärtherapie (KK 65)	46
4.8	Risikofaktoren (PG 45)	47
4.8.1	Tabakkonsum(Zigaretten)	47
4.8.2	Tabakkonsum und Tumorstadium bei Erstdiagnose (Raucherstatus bekannt)	47
4.8.3	Berufliches Risiko, chemische Exposition, therapiebedingte Risikofaktoren/-Medizinische Ursachen und Erkrankungen	48
4.9	Rezidive	49
4.9.1	Rezidivverhalten	49
4.9.2	Rezidiv-freie Zeit	51
4.9.3	Rezidivanzahl (PG 45)	52
4.9.4	Rezidivaufreten / Stadium des Primärtumors	53
4.9.4.1	Rezidivaufreten / Stadium des Primärtumors (PG 45)	53
4.9.4.2	Rezidivaufreten / Stadium des Primärtumors (KK 65)	53
4.9.4.3	Signifikanz (Unabhängig von der Zeit)	53
4.9.5	Rezidivaufreten / Differenzierung des Primärtumors	54
4.9.5.1	Rezidivaufreten / Differenzierung des Primär-	54

	tumors (PG 45)	
4.9.5.2	Rezidivaufreten / Differenzierung des Primär-tumors (KK 65)	54
4.9.5.3	Signifikanz (Unabhängig von der Zeit)	54
4.10	Tumorprogression (PG 45)	55
4.10.1	Tumorprogression – Literatur	58
4.11	Rezidiv- und Progressionsverhalten in Bezug auf Nikotinkonsum	59
4.12	Zystektomie	60
4.12.1	Zystektomie (PG 45)	60
4.12.2	Zystektomie (KK 65)	60
4.13	Entwicklung eines Urothelkarzinom des oberen Harntraktes, Lokalrezidiv, Metastase und zusätzliche Neoplasien (PG 45)	62
4.14	Sterberate	63
4.14.1	Sterberate (PG 45)	63
4.14.2	Sterberate (KK 65)	63
5.	Diskussion	64
5.1	Klinische Daten	66
5.2	Fazit	78
6.	Literaturverzeichnis	79
7.	Zusammenfassung	104
8.	Curriculum vitae	106

## **1. Einleitung**

### **1.1 Ätiologie und Epidemiologie**

Rund 3 % aller Krebserkrankungen des Menschen sind Karzinome der Harnblase (American Cancer Society 2004).

Das Harnblasenkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Harntraktes und nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste des Urogenitaltraktes.

Die Anzahl der Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner pro Jahr steigt von 0,2 bei unter 20 jährigen bis auf 200 bei den über 80 jährigen Männern. Die altersunabhängige Inzidenz beträgt etwa 20, wobei das Verhältnis Männer zu Frauen in der Literatur mit 3:1 angegeben wird. Die einzige kausal-unklare Ausnahme sind die Maori aus Neuseeland mit einer männlich zu weiblichen Inzidenz von 0,9 zu 3 (Wynder and Goldsmith 1977, Rübben et al 2001, De Vita VT jr 1993, Bonadonna G und Robustelli della Cuna G 1988).

Die Häufigkeit bei weißen Amerikanern ist doppelt so hoch wie bei schwarzen Amerikanern (Wynder und Goldsmith 1977).

Die höchste Inzidenz haben Engländer bzw. Waliser mit 21,1 pro 100000 Einwohner bei den Männern und 3,5 pro 100000 Einwohner bei den Frauen (Wynder and Goldsmith 1977). Im Gegensatz dazu beträgt die Inzidenz in Indien nur zwischen 1,8 und 3,5 bei Männern und 0,5 und 0,9 bei Frauen (WHO 1992).

Ca. 3,5 % aller Krebstodesfälle sind dem Blasentumor zuzurechnen, wobei die Mortalität geographisch erheblich variiert. Pro Jahr treten bei 100000 Einwohnern in Südafrika etwa 8, in Mitteleuropa 5,5 und in Japan nur 2,4 Todesfälle auf (Morrison and Cole 1976).

Das Altersmaximum beim Harnblasentumor liegt überwiegend im höheren Lebensalter mit einer deutlich ansteigenden Inzidenz jenseits des 50. Lebensjahres bzw. einen Altersgipfel um die 65 Jahre.

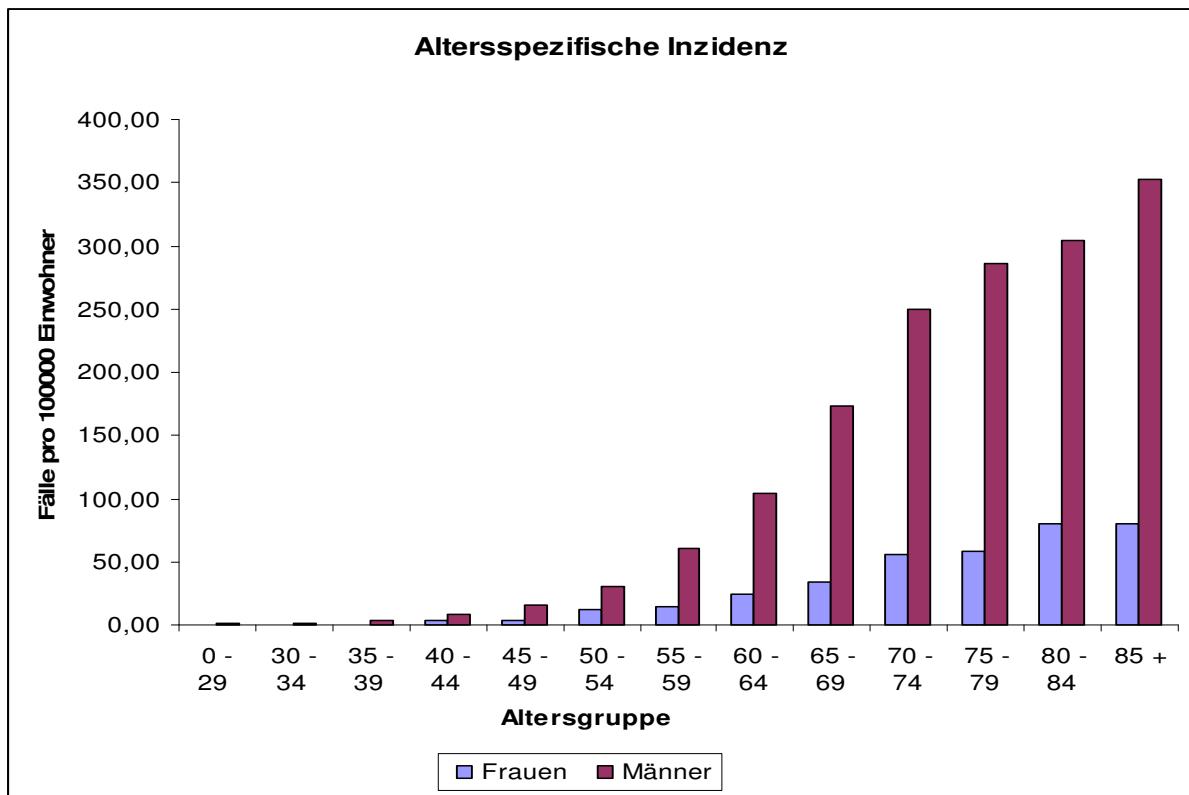


Abbildung 1 Altersspezifische Erkrankungsraten je 100.000 der Bevölkerung im Zeitraum 1991 bis 2000 (Krebsregister-Saarland 2005)

Bei Patienten unter 45 Jahren ist das Harnblasenkarzinom mit 0,4 – 1 % relativ selten.

Nach Johnson und Hillis (1979) treten nur 1 % aller Blasenneoplasien bei Patienten unter 45 Jahren auf. McCarthy et al. stellten 1979 in einer retrospektiven Analyse von mehr als 10000 Blasenkarzinomfällen fest, dass hierbei nur 0,8 % der Patienten unter 30 Jahre alt waren.

Die Prognose eben dieser Blasenneoplasien bei jungen Menschen war schon mehrfach Grundlage wissenschaftlicher Publikationen.

Javadpour und Mostofi (1969), McGuire und Weiss (1973) und Benson et al (1983) berichten über einen klinisch und morphologisch weniger aggressiven Tumor mit einem prognostisch benignen Verlauf bei unter 21 jährigen.

## **1.2 Pathogenese**

95 % aller Blasentumore in Europa sind urothelialen Ursprungs (Rübben, Otto 2001), weniger als 3 % sind Plattenepithel- und weniger als 2 % sind Adenokarzinome (Gillenwater 1991). Bei den sekundären Blasentumoren handelt es sich um Infiltrationen (weibliches Genital, Prostata, Kolon) und um Metastasen anderer Tumore wie zum Beispiel des Mamma- und Bronchialkarzinoms. Diese sekundären Tumore sind mit unter 1 % ausgesprochen selten.

Ebenfalls selten vorkommende nicht-epitheliale, mesenchymale Tumore der Harnblase können sowohl benigner (Leiomyom, Fibrom, Hämagiom) als auch maligner (Leiomyosarkom, Fibrosarkom, Rhabdomyosarkom) Natur sein (Mostofi et al 1999). In der Literatur sind einige wenige Fälle von primären malignen Melanomen (Willis et al 1980, Anichkov and Nikonov 1982), sowie vereinzelt Karzinoide der Harnblase (Colby 1980, Ordonez et al 1986) beschrieben.

### 1.3 Risikofaktoren

Wesentliche Risikofaktoren sind Alter und Geschlecht, gefolgt von Rasse und geographischen Gesichtspunkten.

In diesem „Risikofaktoren-Ranking“ folgen noch die chemischen Substanzen und Umwelteinflüsse so wie die Genussmittel.

Die wesentlichen Risikofaktoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

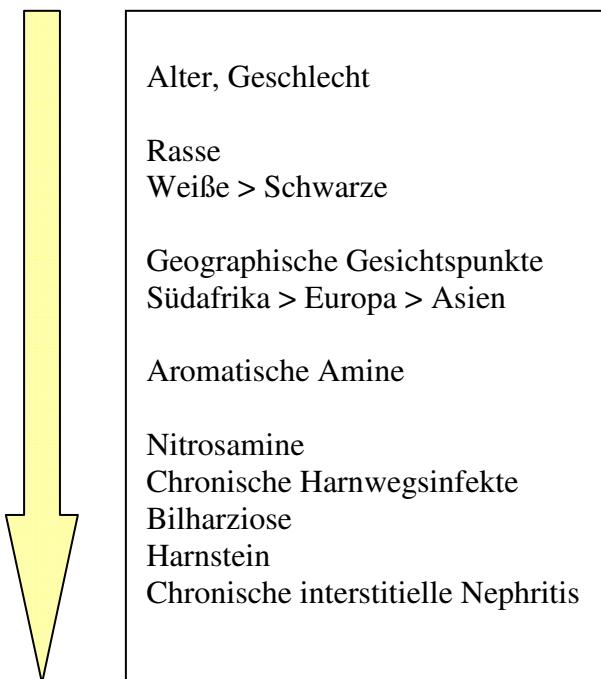


Abb.2 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Urothelkarzinoms (Zaak et al 2003)

Die Latenzzeit bei der Entstehung eines Blasenkarzinoms beträgt bis zu 30 Jahre. Dadurch wird die Suche nach ätiologischen Faktoren erschwert (De Vita VT jr. 1993, Bonadonna 1988).

### **1.3.1 Industrielle Faktoren**

Bereits im Jahre 1895 wurde von Ludwig Rehn bei Fabrikarbeitern, die mit Anilinfarbstoffen in Berührung kamen, eine auffallende Häufigkeit an Blasentumorerkrankungen beobachtet.

1898 wurde die Verantwortlichkeit des Naphthylamins für die Tumorentstehung entdeckt. In den Jahren 1954-61 fanden Case, R.A.M. durch Studien an Arbeitern der chem. Industrie eine Reihe von kanzerogenen Substanzen (Azofarbstoffe), die als Auslöser für die Tumorerkrankung in Frage kommen. Diese Substanzen werden auf der Basis der aromatischen Amine Benzidin, 2-Naphthylamin und 4-Aminobiphenyl synthetisiert, für die eine gesicherte Harnblasenkarzinogenität mit einer durchschnittlichen Latenzzeit von 20-30 Jahren nach Expositionsdauer von teilweise unter 1 Jahr besteht (Stasik 1988).

Konsekutiv wurden die angeschuldigten Agenzien in den folgenden Jahren verboten.

Besonders gefährdet sind nach Rübben und Otto (2001) folgende Berufe bzw. Beschäftigte in den aufgelisteten Industriebereichen:

- Farbindustrie
- gummiverarbeitende Industrie
- Gasproduktion in der Kohleindustrie
- Kammerjäger
- Laboratoriumsangestellte
- Aluminiumindustrie
- Textilfärbung, Textilindustrie
- Kimonomaler
- Druckindustrie
- Friseure
- Strahlenindustrie
- Kunststoffindustrie

Eine weitere chemische Substanz, die zur Erhöhung der Blasenkarzinominzidenz beiträgt, ist das Arsen (Moore 2002). Chronische Arsenexposition steht in epidemiologischen Zusammenhang zum Auftreten von Urothelkarzinomen. An der taiwanesischen Südküste hat das Trinkwasser aus artesischen Brunnen eine Arsenkonzentra-

tion von 0,35-1,14 mg/kg. Die Küstenbewohner haben ein bis zu 20fach erhöhtes Blasenkarzinomrisiko im Vergleich zur Restbevölkerung Taiwans (Chen et al 1985). Schätzungen in den USA gehen davon aus, dass 7 % aller Blasenkarzinomtoten durch das Trinkwasser verursacht sind (Smith et al 1998).

### **1.3.2 Zivilisatorische Faktoren**

Zigarettenrauch und die darin enthaltenen aromatischen Amine, vor allem 2-Naphthylamin (Hoffmann 1976), ist neben der beruflichen Exposition ein Hauptrisikofaktor für das Blasenkarzinom (Wynder u. Goldsmith 77, Thompson et al 1987). Den entscheidenden Einfluss auf die Tumorentstehung haben polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Pacchioni 1997). Raucher haben ein bis zu 6fach erhöhtes Blasentumorrisiko (Cole et al 1971, Claude 1986).

Ein regelmäßiger Zigarettenkonsum wird bei bis zu 50 % der Blasenkarzinompatienten nachgewiesen (Kunze et al 1992, Cole 1973, Wynder et al 1977), wobei das Risiko mit der Zahl der gerauchten pack-years korreliert (Folsom 2002). Bei Pfeifen- und Zigarrenrauchern konnte bislang kein erhöhtes Risiko belegt werden (Cole et al 1971).

Nach Beendigung des Zigarettenkonsums bleibt ein erhöhtes Risiko bestehen, welches im Laufe der Jahre abnimmt (Slattery et al 1988, Lopez-Abente et al 1991, Fleshner et al 1999, Smith 1999).

Für Süßstoffe wie Cyclamat und Saccharin ergaben epidemiologischen Studien keinerlei Hinweis für eine Blasenkarzinogenität beim Menschen (Ahmed et al 1992, Armstrong 1985, Nakanishi et al 1980).

Kaffeegenuss wurde in zahlreichen epidemiologischen Studien unterschiedlichst bewertet. Die Ergebnisse reichen von einem protektiven Effekt des Kaffees bis zu einer 12-fachen Erhöhung des Blasentumorrisikos. In Summation ist das Risiko für das weibliche Geschlecht nicht und für den Mann ist es um den Faktor 1,1 erhöht (Viscoli et al 1993).

### **1.3.3 Medizinische Faktoren**

Cyclophosphamid führt neben einer chemischen, hämorrhagischen Zystitis auch zu einem erhöhten Blasentumorisiko (Pearson 1978, Fairchild 1979). Bis zu 5 % der mit diesem alkylierenden Chemotherapeutikum behandelten Patienten entwickeln dosis- und zeitabhängig Harnblasenkarzinome mit einer überwiegend schlechten Prognose (Baker et al 1987, Pedersen-Bjergaard et al 1988). Der Cyclophosphamidmetabolit Acrolein wurde als Harnblasenkarzinogen diagnostiziert (Schmähle et al 1982), er kann heute jedoch durch den Uroprotektor Mesna antagonisiert werden.

Phenacetinabusus führte bei zirka 10 % der Patienten zu einem Urothelkarzinom des gesamten Harntraktes. Proportional zur Dosis stieg auch das Erkrankungsrisiko (McGredie et al 1983). Angesichts dieser Daten wurde Phenacetin in Deutschland vom Markt genommen.

Bei Nierentransplantierten Patienten mit konsekutiver Immunsuppression ist das Harnblasenkarzinom häufiger als in der Normalbevölkerung. Die Inzidenzen betragen zwischen 0,4 und 1,1 % (Kälble et al 1988). Eine Erhöhung der Inzidenz auf 10 % tritt insbesondere bei der durch Analgetikanephropathie verursachten terminalen Niereninsuffizienz auf.

Patientinnen, die wegen eines Zervixkarzinoms bestrahlt wurden, haben ein 4fach erhöhtes Risiko an einem Blasentumor zu erkranken. Das Risiko steigt bis auf das 16fache an, wenn die Patientinnen bei der Bestrahlung unter 55 Jahre alt waren (Sel-la et al 1989, Kleinermann et al 1995).

Chronische Infekte unterschiedlicher Lokalisation führen zu einer Häufung von Urothel-, Adeno- und Plattenepithelkarzinomen. Die Inzidenz von Tumoren ist bei diesen Patienten gegenüber der Normalbevölkerung um das 2- bis 4fache erhöht. Bei Paraplegikern mit einer permanenten Katheterableitung und chronischer Bakteriurie werden in der Literatur diffuse Plattenepithelkarzinome mit einer Inzidenz von bis zu 20 % angegeben (Kaufman et al 1977, Locke et al 1985, Tricker et al 1991).

In Bilharzioseendemiegebieten (z.B. Ägypten) kommt es zu einem gehäuften Vorkommen von Blasentumoren (Lucas 1982). Bei den hier entstehenden Karzinomen

handelt es sich in der Regel um Plattenepithelkarzinome. In Ägypten sind schätzungsweise 16 % aller Blasenkarzinome durch Bilharziose induziert (Bedwani et al 1998). Neben der chronisch entzündlichen Urothelirritation durch Schistosomaeier wird dabei wiederum Dimethylnitrosamin als Ursache diskutiert. Im Urin von Patienten mit *Schistosoma hematobium* und *Schistosoma mansoni* konnten flüchtige Nitrosoverbindungen nachgewiesen werden (Mostafa et al 1994).

Die Balkannephropathie erhöht das Risiko der Harnblasenkarzinomentstehung gegenüber der Normalbevölkerung auf das 12fache. Das Risiko von Tumoren im oberen Harntrakt wie z.B. Nierenbecken- oder Uretertumoren erhöht sich sogar auf das 57fache. Die Ursache für die Urothelneoplasien ist noch nicht geklärt. Tierexperimentell konnte allerdings eine Karzinogenität von Mykotoxin Ochratoxin A, das für die Entstehung der Balkannephropathie ursächlich ist, nicht nachgewiesen werden (Huff 1991, Petkova-Bocharova et al 1991).

#### **1.3.4 Genetische Faktoren**

Die Bedeutung von Erbfaktoren ist zu vernachlässigen, obwohl über einige Fälle von familiär gehäuften Blasentumoren berichtet wurde (Kantor et al 1985). Ein Zusammenhang mit dem häufigsten familiären Krebssyndrom, dem hereditären nichtpolyposen Colorektalen Carzinom-Syndrom (HNPCC) konnte ausgeschlossen werden (Blaszcyk 2002).

## **1.4 Klassifizierung der Harnblasentumore**

Das am häufigsten verwendete System zur Klassifizierung von Harnblasentumoren ist das TNM System der Union International Contre Le Cancer (UICC). Die Beschreibung der Tumorausbreitung (TNM) der Harnblasentumore in dieser Arbeit geschieht gemäß den Richtlinien der UICC von 2002.

### **1.4.1 WHO – Klassifikation/ Grading**

Das Tumorgrading beschreibt den Differenzierungsgrad eines Tumors. Ein Karzinom, welches dem Gewebe dem es entstammt noch weitgehend ähnelt und hoch differenziert ist erhält die Bezeichnung G 1. Die Malignität steigt mit Erhöhung der „Gradingzahl“ (Mostofi 1973):

- G 1 Gut differenziert
- G 2 Mäßig differenziert
- G 3 Schlecht differenziert
- G 4 Undifferenziert

Die histologische WHO-Klassifikation urothelialer Harnblasentumore und abnormer flacher Urothelläsionen wurde letztmals 2004 aktualisiert.

Die folgende Tabelle dient der Gegenüberstellung bzw. dem Verständnis der alten Befunde in die aktuelle Systematik.

<b>WHO 1973</b>	<b>WHO 2004</b>
Papillom	Papillom
Grad I	PUNLMP Low-grade-Karzinom
Grad II	High-grade-Karzinom Low-grade-Karzinom
Grad III	High-grade-Karzinom

*Tabelle 1 Gradingsysteme (Busch et al 2002)*

Die WHO-Klassifikation von 2004 zeigt sich durch ihre terminologische Beschränkung des Gradings auf „low grade“ und „high grade“ vorteilhaft. Die „PUNLMP = pa-

pillary urothelial neoplasm of low malignant potential“ wurde 1998 als Gruppe von papillären Urotheltumoren definiert.

Das Grading richtet sich klinisch wie auch in dieser Arbeit nach der WHO von 1973.

### 1.4.2 Staging

Für das TNM-System ist die getrennte Beurteilung der Größe bzw. Infiltrationstiefe des Primärtumors (T), der Lymphknoten (N) und der Fernmetastasen (M) charakteristisch. Mit Zahlen werden die Ausdehnung bzw. die Lokalisation von Tumor und regionaler Lymphknotenmetastase angegeben (Sabin et al. 2002).

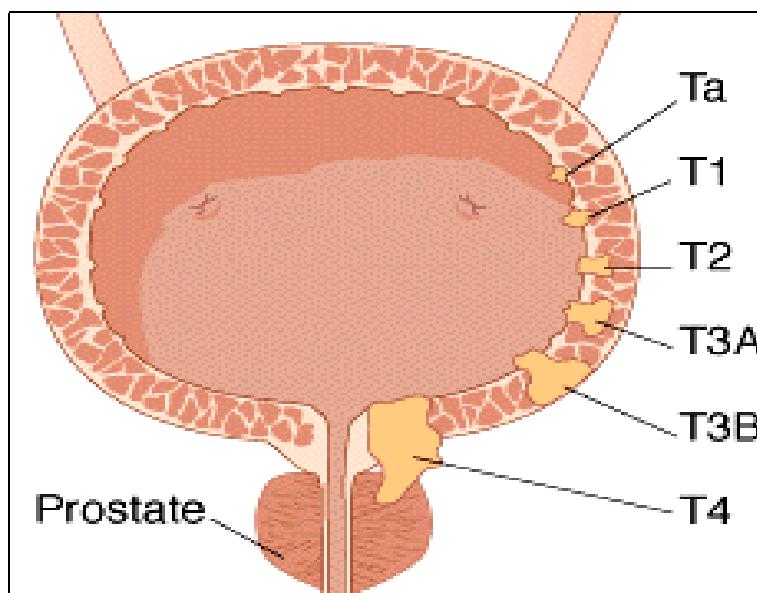


Abb.3 Eindringtiefe des Blasenkarzinoms (von CancerHelp UK)

### Tumorausbreitung T = lokale Ausdehnung des Primärtumors

- T X Primärtumor nicht beurteilbar
- T 0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T is Carcinoma in situ: „flacher Tumor“, d.h. nicht exophytisch, nicht infiltrierend
- T a Nicht-invasives papilläres Karzinom
- T 1 Invasion der Lamina propria
- T 2 Invasion in die Blasenmuskulatur
- T 2a Infiltration der inneren Muskulatur

- T 2b Infiltration der äußeren Muskulatur
- T 3 Infiltration des perivesikalen Fettgewebes
- T 3a Mikroskopisch
- T 3b Makroskopisch
- T 4 Invasion in Nachbarorgane
- T 4a Prostata, Uterus, Vagina, Rektum
- T 4b Bauchdecke, Beckenwand

## **N = Lymphknotenbefall**

Befallen werden die regionären Lymphknoten des kleinen Beckens und der iliakalen Region, Lymphknoten oberhalb der Bifurkation der Arteriae iliacaе werden als extra-regionär bzw. Fernmetastasen definiert. Die Lateralität beeinflusst die Klassifikation nicht.

- N X Lymphknotenstatus unbekannt
- N O kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
- N 1 Metastase in solitären LK, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N 2 Metastase in solitären LK, mehr als 2cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder multiple LKn, keiner mehr als 5cm
- N 3 Metastasen in LKn mehr als 5cm in größter Ausdehnung

## **M = Fernmetastasen**

Fernmetastasen finden sich vor allem in Lunge, Leber und Knochen.

- M X Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M O Keine Evidenz für Fernmetastasen
- M 1 Fernmetastasen vorhanden

Klinisch unterscheidet man nach dem TNM-System oberflächlich wachsende (Tis, Ta, N0, M0), infiltrierende (T1-4, N0, M0), lymphogen (T1-4, N1-3, M0) und hämatogen metastasierte (T1-4, N0-3, M1) Harnblasenkarzinome.

Die prätherapeutische T-Klassifikation weicht häufig von der postoperativen pathologisch-anatomischen Begutachtung des Pathologen ab. Nach dieser Begutachtung werden den T-Stadien ein kleines „p“ vorangestellt (pTa, pT1 etc.).

## **1.5 Symptomatik**

Das Kardinalsymptom bzw. das häufigste Primärsymptom ist die schmerzlose Mikro-/ Makrohämaturie (Lee et al 1953, Froom et al 1984, Horstmark et al 1984, Talbot et al 1984).

Schmerzlose Hämaturien können jedoch auch durch andere Tumore im Urogenitaltrakt verursacht werden.

Das zweithäufigste Zeichen ist die Irritation der Harnblase. Die irritativen Miktionsbeschwerden wie Urgesymptomatik, Pollakisurie und Dysurie verleiten zu klinischen Fehldiagnosen wie der Cystitis oder der Annahme einer Obstruktion des unteren Harntraktes (Utz et al 1974).

Bei Verschluss eines Ureterotiums kann es zu Flankenschmerzen im Sinne einer Harnstauungsniere kommen.

Die typische B-Symptomatik wie Gewichtsverlust und Nachtschweiß tritt selten und in der Regel nur bei weit fortgeschrittenem Tumorleiden auf.

## **1.6 Diagnostik**

Die obligaten Untersuchungsverfahren umfassen eine exakte **Anamnese** mit Fragen nach früheren Tumorerkrankungen, nach Zweitumoren, nach Risikofaktoren und Fragen zur klinischen Symptomatik.

Die **klinische Untersuchung** umfasst die Palpation der Nierenlager und des Abdomens, so wie die digitale rektale Untersuchung und die vaginale Untersuchung bei der Frau.

Weitere Untersuchungen sind:

### **Urinuntersuchung:**

Teststreifen und Sediment, Urinkultur zum Ausschluss eines Harnwegsinfektes.

### **Blutchemische Laboruntersuchungen:**

Retentionswerte als Parameter der Nierenfunktion, Blutbild- und Gerinnung im Rahmen der Operationsvorbereitung.

### **Sonographie des Abdomens:**

Zum Ausschluss einer Harnstauungsniere bzw. zur Detektion größerer Blasentumore.

### **Urethro-Zystoskopie:**

Die Zystoskopie ist die einfachste Möglichkeit sichtbare Veränderungen des Urothels zu erkennen. Jedoch ist das zystoskopische Bild nicht immer beweisend für das Vorliegen eines Harnblasentumors, so dass bei Verdachtsfällen eine weitere zytologische und histologische Abklärung durch transurethrale Resektion oder Biopsie erfolgen sollte.

### **Photodynamische Diagnostik (PDD):**

Die PDD ist ein Verfahren, das auf der Wechselwirkung von selektiv im Tumorgewebe angereicherten Farbstoffen und Licht beruht. Dieses Verfahren ermöglicht eine bessere Kontrastierung zwischen Tumor und Normalgewebe. Es weist gegenüber der konventionellen Weißlichtendoskopie eine höhere Sensitivität in der Diagnostik der urothelialen Tumoren auf. Insbesondere flache urothiale Läsionen grenzen sich mit hohem Kontrast gegenüber der normalen Schleimhaut ab. In mehreren prospektiven Studien konnte eine Sensitivität von 90-95 % nachgewiesen werden (Kriegmaier et al 1996, Jichlinski et al 1997, Kriegmaier

et al 1999, Filbeck et al 1999, König et al 1999, Zaak et al 2001, Hungerhuber et al 2002).

Darüber hinaus zeigten zwei multizentrische randomisierte Phase-III-Studien eine signifikante Reduktion der Residualtumorraten nach TUR (Transurethrale Elektroresektion) unter fluoreszenzkontrollierten Bedingungen gegenüber der Resektion unter Weißlicht (Riedl 2001, Kriegmaier 2002).

#### **Ausscheidungsurogramm:**

Das Ausscheidungsurogramm dient zum Ausschluss von Harnstauungsnieren und Tumoren der oberen Harnwege. Mit diesen begeleitenden Tumoren im oberen Harntrakt ist in 2 – 5% der Fälle zu rechnen (Brauers et al. 1999).

#### **Urinzytologie:**

Erfolgt vor Durchführung der transurethralen Resektion (TUR-B). Die klinische Relevanz ist bedingt durch die hohe Sensitivität beim Carcinoma in situ, die bis zu 94 % beträgt (Rübben 2001).

Nach Rübben beträgt die Treffsicherheit 94 %.

Nach Jichlinski (2003) stellt die Kombination der beiden komplementären Methoden Standardzystoskopie und Urinzytologie den diagnostischen „Goldstandard“ für den Tumornachweis dar.

#### **Transurethrale Elektroresektion (TUR):**

Die TUR hat bei oberflächlichen Tumoren sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung. Hierbei werden getrennte Biopsien aus dem Tumorgrund und aus den Tumorrändern genommen. Die Tumorgrundresektion muss die Blasenmuskulatur mit einschließen.

#### **Biopsie der prostatischen Harnröhre:**

Bei Verdacht auf ein Carcinoma in situ der Harnblase oder bei V.a. auf ein muskelinfiltrierendes Karzinom ist die Biopsie obligat (DGU 1998).

#### **Systematische Blasenschleimhautbiopsie:**

Das so genannte Mapping (systematische Blasenschleimhautbiopsie aus 4-6 Quadranten) aus unauffällig erscheinenden Schleimhautarealen kann nach Auswertung großer Fallzahlen nicht mehr als obligates Untersuchungsverfahren empfohlen werden (Kiemeney et al 1994).

May et al. widersprechen in ihrer 2003 veröffentlichten Studie dieser Empfehlung und raten eine Blasenschleimhautbiopsie routinemäßig durchzuführen.

### **Nichtinvasive Blasentumorteste:**

Durch den Nachweis spezifischer molekularer Marke (z.B. NMP 22, BTA, Telomerase etc.) im Urin wird versucht die Anzahl unnötiger Zystoskopien in der Tumornachsorge oder im Screening zu reduzieren. Zurzeit stellen diese nichtinvasiven Testverfahren anhand der publizierten Sensitivitäten oder Spezifitäten noch keine Alternative zur Endoskopie dar (Simon MA et al 2003)

### **Bimanuelle Untersuchung:**

Diese Palpation in Narkose hat aufgrund der hohen Sensitivität der bildgebenden Verfahren in der Ausbreitungsdiagnostik deutlich an Stellenwert verloren.

### **CT:**

Die Computertomographie ist die bildgebende Methode der Wahl für die Ausbreitungsdiagnostik. Dieses Verfahren dient zu allererst der Ausbreitungsdiagnostik. Die Sensitivität und Spezifität wird in der Literatur relativ hoch mit 80 % beschrieben (Barentsz et al 1996, Brauers et al 1999, MacVicar 2000).

Die Sensitivität des CT zur Verifizierung von Lymphknotenmetastasen ist zu gering (Beer et al 1989, Voges et al 1989), das Hauptproblem liegt dabei in der Erfassung von mikroskopischen Tumorabsiedelungen in nicht vergrößerte Lymphknoten.

### **MRT:**

Die Magnetresonanztomographie kann die diagnostische Aussagekraft erhöhen und ist bei nicht eindeutigen Befunden der radiologischen Verfahren hilfreich (Jager et al 1996, Barentsz et al 1996, 1999).

### **Skelettszintigraphie:**

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU 1998) sollte eine Knochenszintigraphie bei erhöhter alkalischen Phosphatase, bei symptomatischen Patienten und bei muskelinvasiven Tumoren (>T1) durchgeführt werden.

## 1.7 Therapie

### 1.7.1 Chirurgie

Die Behandlungsmethode des Harnblasentumors wird in Abhängigkeit von dem prätherapeutischen TNM-Stadium, dem histologischen Differenzierungsgrad, der Behandlung eines eventuellen Ersttumors oder eines Rezidives und des Allgemeinzustandes des Patienten gewählt.

Die **transurethrale Elektroresektion (TUR)** ist die Standardtherapie bei allen lokal begrenzten oberflächlichen, einschließlich T1-Stadium, Harnblasentumoren. Bei der TUR wird mit einer hochfrequenzstromführenden Schlinge der Tumor fraktioniert abgetragen. Hierbei sollte zunächst der exophytische Anteil des Tumors, dann die Tumorbasis mit Anteilen der Blasenwandmuskulatur und die Tumorränder getrennt reseziert und histopathologisch beurteilt werden. Zusätzlich hierzu können aus anderen Blasenregionen Probebiopsien entnommen werden, um eventuelle Präkanzerosen bzw. begleitende Dysplasien zu entdecken.

Die schon weiter oben angesprochene Nachresektion ist bei einer histopathologisch gesicherten Infiltration, bei einem mäßig, schlecht oder undifferenzierten Tumor oder bei einer unvollständigen Resektion indiziert. In bis zu 30 % findet sich bei der Zweit- bzw. Nachresektion noch vitales Tumorgewebe (Klän et al 1991, Köhrmann et al 1994, Herr 1999).

Die Therapie der Wahl bei infiltrierenden Tumoren ist die radikale Zystoprostatektomie.

Als Indikationen gelten:

- Muskelinvasives Blasenkarzinom (T2-4)
- Rezidivierende oberflächliche, einschließlich T1-, Tumore / Carcinoma *in situ*
- nach fehlgeschlagener lokaler Therapie (Stein 2000, Oosterlinck et al 2002, Soloway et al 2002)

Die Technik der radikalen Zystektomie ist weitgehend standardisiert. Beim Mann umfasst die so genannte vordere Extneration neben der pelvinen Lymphadenektomie die en-bloc Resektion der Harnblase inklusive Prostata und Samenblasen, bei der Frau unter Mitnahme von Adnexen, Gebärmutter und der vorderen Scheidenwand.

Die Komplikationsrate der radikalen Zystektomie liegt bei ca. 30 %, die Mortalitätsrate bei 1 bis 4 % (Skinner et al 1988, Hautmann et al 1999, Jimenez et al 2002).

Die Indikation zur simultanen Entfernung der Urethra wird seit längerem kontrovers diskutiert. Als gesichert gelten der biopsische Nachweis von Tumor oder Carcinoma in situ in der prostatischen Harnröhre sowie bei Mann und Frau gleichermaßen der Nachweis von Tumorzellen in der proximalen Harnröhre, der positive Absetzungsrand sowie die Tumorinfiltration des Blasenauslasses.

Nach einer solchen radikalen Operation stehen verschiedene Varianten der kontinентen aber auch inkontinenten Harnableitung zur Verfügung.

Zu den inkontinenten Varianten gehören die Ureterkutaneostomie, bei der die Ureteren entweder bi- oder unilateral durch die Bauchwand ausgeleitet werden, wie auch das Kolon- oder Ileum - Conduit, bei dem ein kurzes Darmsegment aus der Darmkontinenz ausgeschaltet wird.

Die Ureteren werden mit dem oralen Ende des Conduits anastomosiert, das dann mit dem aboralen Ende durch die Bauchdecke abgeleitet wird.

Die älteste kontinente Harnableitung ist die Ureterosigmaoideostomie. Die Ureteren werden nach Entfernung der Harnblase antirefluxiv in das Sigma eingepflanzt. Hierbei kann der Analsphinkter kontinenzerhaltend wirksam sein.

Heutzutage ist jedoch die am häufigsten angewandte Form die Ileumneoblase. Hierbei handelt es sich um ein Niederdruckreservoir, das direkt an den Harnröhrenstumpf anastomosiert wird (Hautmann et al 1988, 1993, 1999, Turner et al 1997, Otto et al 1999, Kleinschmidt et al 2000, Hautmann 2001, Rübben 2001).

Die 5-Jahresüberlebensraten nach radikaler Zystektomie liegen im Stadium T2NXM0 zwischen 44 und 64 % und für das lymphknotennegative Stadium T2N0M0 zwischen 64 und 74 %. Im Stadium T3 sinkt die Überlebensrate auf 20-36 % und liegt im Stadium T4 noch zwischen 6 und 25 % (Rübben, Otto 2001).

## **1.7.2 Chemotherapie**

Eine Chemotherapie in Form von topischer oder systemischer Gabe eines Zytostatikums wird als adjuvante Maßnahme und besonders als Rezidivprophylaxe bei oberflächlichen Tumoren oder als Therapie des Carcinoma in situ angesehen.

Die Instillation von Medikamenten in die Blase ist bei der Behandlung von nichtinvasiven Harnblasenkarzinomen gegenüber der systemischen Applikation von Vorteil, da unter Verringerung unerwünschter Nebenwirkungen eine hohe Medikamentenkonzentration an der Blasenoberfläche erreicht wird. Zu den in Deutschland üblicherweise verwendeten Substanzen gehören: Mitomycin und Doxorubicin.

Als Alternative zur Zytostatikatherapie bietet sich die intravesikale Immuntherapie mit dem Tuberkuloseimpfstoff BCG (Bacillus Calmette-Guerin) und seinen Stämmen Connaught, Tice und RIVM an. Diese ist vor allem bei Tumoren mit einem hohen Progressionsrisiko (GIII- und Rezidivtumore) der Chemotherapie indiziert (Oosterlinck 2002).

Patienten mit primären unifokalen pTa GI Tumoren bedürfen aufgrund ihres niedrigen Rezidiv- und Progressionsrisikos keiner Prophylaxe, in diesen Fällen wird eine einmalige Frühinstallation innerhalb von 6 Stunden post TUR empfohlen (Oosterlinck et al 1993, Tolley et al 1996, Kaasinen et al 2000).

Bei einem Rezidiv des pTa GI Tumors und ebenso bei allen anderen Differenzierungen der Tumore des pTa oder pT1-Stadiums ist zur Verlängerung der rezidivfreien Zeit eine intravesikale Installationstherapie zu empfehlen (Herr 2000).

Eine Ausnahme ist der mit einer hohen Progressionsneigung und der Gefahr der Metastasierung behaftete pT1 GIII Tumor. Hierbei werden die Therapieoptionen einer intravesikalen Therapie oder der radikalen Zystektomie kontrovers diskutiert (Stöckle et al 1986, Oosterlinck et al 2002). Bei einem Rezidiv innerhalb von 3-6 Monaten ist jedoch die sofortige radikale Operation indiziert (Soloway et al 2002).

Die Wirksamkeit der intravesikalen Therapie beschränkt sich nach Rübben auf die Reduktion der Rezidivhäufigkeit um 10 - 20 % (Rübben 2001) und einer Verlängerung des rezidivfreien Intervalls.

Eine Senkung des Progressionsrisikos ist zumindest für die intravesikale Chemotherapie nicht belegt und für die BCG-Behandlung bislang nur in einer Metaanalyse nachgewiesen (Sylvester et al 2002).

Als Sonderfall ist das Carcinoma in situ (Cis/ Tis) zu betrachten: Nach alleiniger TUR beträgt das Rezidiv- und Progressionsrisiko bis zu 80 %, so dass die intravesikale Instillation mit BCG obligat ist. In den publizierten BCG- Instillationstudien liegt die komplette Remissionsrate bei ca. 70 % der Fälle, in einigen Veröffentlichungen sogar bei über 80 % (Reitsma 1989, Lamm et al 1991). Versagt diese Therapie ist auch hier die radikale Zystektomie indiziert.

Einige Fälle nichtinvasiver Blasentumore rezidivieren trotz TUR, BCG oder Chemotherapie.

Hierbei kann alternativ zur sofortigen Zystektomie der Versuch einer photodynamischen Therapie (PDT) unternommen werden. Die Remissionsraten reichen bis 70 % (Kriegmaier et al 1996).

Die bisher aufgetretenen Nebenwirkungen, wie eine kutane Photosensibilierung und die Bildung einer Schrumpfblase, werden dem als Photosensitizer wirkenden synthetischen Porphyringemisch zugeordnet. Ein nebenwirkungsfreier Ersatz ist die Substanz 5-Aminolävulinsäure (Steinbach et al 1994, Kriegmair et al 1995).

Bei Therapie der invasiven Harnblasenkarzinome unterscheidet man zwischen der präoperativ neoadjuvanten, bei der das Benefit jedoch nicht belegt ist, und der postoperativ adjuvanten systemischen Chemotherapie. Aufgrund der unzureichenden Ergebnisse der Monochemotherapie haben sich für beide Therapieoptionen Kombinationsregime etabliert (Trasher et al 1993). Am verbreitesten ist hierbei die M-VAC-Polychemotherapie (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cyclophosphamid). Die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabine hat die bisherigen Standardtherapieregime (M-VAC, CMV) aufgrund der günstigeren Nebenwirkungsprofile abgelöst (Von der Maase et al 2000, Lehmann et al 2002).

Eine alleinige Chemotherapie mit dem Ziel des Blasenerhaltes ist keine Alternative zur Zystektomie, ebenso hat die Kombination von neoadjuvanter Chemotherapie und Zystektomie keine verbesserten Überlebensraten im Vergleich zur alleinigen Zystektomie gezeigt (Martinez-Pineiro et al 1990, DGU-Leitlinie 1998).

Einzig der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie bei Risikopatienten (lokal fortgeschrittenes Tumorstadium T3b/4, positive Absetzungsränder, regionale Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen) wird weiterhin kontrovers diskutiert (Logothetis et al 1988, Skinner et al 1991, Trasher 1993, Freiha et al 1996, Stöckle et al 1996, Scher 1996).

### **1.7.3 Strahlentherapie**

Die externe transkutane Hochvoltbestrahlung mit 50-60 Gy in Kombination mit einem Chemotherapeutikum (z.B. 5FU) wird in einigen Fällen, z.B. für Patienten, die invasive Maßnahmen ablehnen oder nicht dafür geeignet sind, als Alternative zur Zystektomie angesehen. Das Risiko schwerwiegender Komplikationen liegt bei Einhaltung der Toleranzdosen unter 5 % (Rübben, Otto 2001).

Gehört ein Patient jedoch nicht zu der 45 % starken Gruppe der Responder, so muss post radiationem eine "Salvage"- Zystektomie durchgeführt werden. Ein zusätzlicher Nachteil neben der geringen lokalen Ansprechrate ist die hohe Rezidivneigung nach Strahlentherapie zu nennen. Sie liegt bei organbegrenzten invasiven Tumoren (T2, 3) bei ca. 55 % und bei organüberschreitenden Tumoren (T4) sogar bei 94 % (Blandy 1980).

Die 5-Jahreüberlebensraten liegen nach alleiniger Strahlentherapie für das Stadium T2 zwischen 24 und 41 %, für das Stadium T3 zwischen 13 und 38 % und für das Stadium T4 zwischen 0 und 9 % (Rübben, Otto 2001).

## **1.8. Rezidivverhalten, Progression und Nachsorge**

Die Prognose bzw. die Rezidiv- und Progressionshäufigkeit des Harnblasenkarzinoms korreliert in erster Linie mit der Infiltrationstiefe (Tumorstadium), dem Differenzierungsgrad (Amling et al 1995), der Multifokalität (Rübben et al 1998), und dem Anteil eines Carcinoma in situ (Cis) (Utz et al 1984).

Bei Fitzpatrick und Reda (1986) wird ebenso wie bei Witjes und Debruyne (1989) und Wan et al (1989) eine gesteigerte Aggressivität jenseits des 30 Lebensjahres festgestellt. Die Prognose bei Chang und Ma (1987) verschlechtert sich sogar erst jenseits des 40. Lebensjahres.

Nach anderen Studien ist jedoch bezüglich der Rezidivrate und der Progression der Tumore kein Unterschied zwischen jungen Patienten, d.h. unter 40 Jahre, und alten Patienten über 40 Jahren festzustellen (McCarthy et al. 1979, Cherrie et al. 1982, Kurz et al. 1987, Flamm 1990, Kutarski et al. 1993, Iori et al. 2001, Yossepowitch et al. 2002).

### **1.8.1 Rezidivverhalten, Progression und Nachsorge bei nichtinvasiven Blasentumoren**

Die nichtinvasiven Tumore lassen sich in Risikogruppen mit unterschiedlichen Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeiten einteilen (Oosterlinck 2002):

Low-risk: pTa G1 Tumore, unifokal, kleiner als 3 cm mit einer Rezidivwahrscheinlichkeit von unter 40 % und einer Progressionsrate unter 4 %

Intermediate-risk: Alle übrigen histologischen Klassifikationen, multifokale Tumore; papilläre Rezidivtumoren mit einer Rezidivwahrscheinlichkeit zwischen 50 und 70 % und einer Progressionsrate von 20 %

High-risk: Carcinoma in situ, pTa GIII, pT1 G III Tumore mit einer Rezidivwahrscheinlichkeit von 80 % und einer Progressionsrate über 30 %

Tumorrezidive der primär oberflächlichen Blasentumoren werden am häufigsten in den ersten 2 Jahren nach TUR diagnostiziert (Apel 1993).

Patienten mit einem oberflächlichen Harnblasentumor sollten alle 3 Monate endoskopisch für mindestens 2 Jahre kontrolliert werden.

Daneben haben systematische Schleimhautbiopsie, Urogramm, Urinzytologie, Tumormarker und Sonographie eine untergeordnete Rolle.

Bei low-risk Blasentumoren kann bei fehlendem Tumorrezidiv die Kontrolle mittels Zystoskopie nach dem 5. Jahr beendet werden (Morris et al 1995). Rezidive bei diesen Tumoren mit ursprünglich guter Prognose sollten in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate, im 3. und im 4. Jahr alle 6 Monate und anschließend jährlich für mindestens 10 Jahre kontrolliert werden (Oosterlinck et al 2000).

Bei intermediate oder high-risk Tumoren empfiehlt sich eine lebenslange engmaschige Kontrolle in 3-, 6- und 12 monatigen Zyklen (Thompson et al 1993, Holmang et al 1995).

Zystoskopisch entdeckte Rezidive sollten wieder in kurzen 3-monatigen Intervallen kontrolliert werden (Oosterlinck et al 2000).

Die folgende Tabelle stellt das Nachsorgeschema bei oberflächlichen Harnblasenkarzinomen noch einmal kompakt zusammengefasst vor:

Untersuchung	1.Jahr	2.Jahr	3.-5.Jahr	Lebenslang
Körperliche Untersuchung	3	$3^1 - 6^2$	$6^1 - 12^2$	$12^4$
Zystoskopie, Zytologie, ggf. PDD	3	$3^1 - 6^2$	$6^1 - 12^2$	$12^4$
Abdomen-Sonografie	3	$3^1 - 6^2$	$6^1 - 12^2$	$12^4$
Ausscheidungsurografie (Tumoren im oberen Harntrakt?)	12	$12^{1+3}$	$12^{1+3}$	$12^{3+4}$

<sup>1</sup>bei mittlerem und hohem Risiko

<sup>2</sup> bei niedrigem Risiko

<sup>3</sup> obligat bei

- pathologischem Sonogramm
- Symptomen
- Pathologischer Zytologie und unauffälliger Zystoskopie und panurothelialer Erkrankung

<sup>4</sup> bei hohem Risiko oder Symptomen

*Tab.2 Nachsorge bei oberflächlichen Harnblasenkarzinomen (Zeitintervall in Monaten) (Liedl et al 2003)*

## 1.8.2 Rezidivverhalten, Progression und Nachsorge bei invasiven Blasentumoren

Die invasiven Harnblasentumore haben ihre höchste Progressionsrate innerhalb der ersten 24 Monate nach radikaler Zystektomie, deshalb sollten insbesondere in diesem Zeitrahmen engmaschige Verlaufskontrollen erfolgen (Pagano et al 1991). Diese Kontrolluntersuchungen sollten die möglichen Lokalrezidive ebenso wie die Lymphknoten- und Fernmetastasen in Lunge, Knochen und Leber erfassen (Oosterlinck et al 2000).

Zu einem solchen umfassenden Nachsorgeprogramm gehören (Roth et al 1993, DGU 1998, Oosterlinck et al 2000):

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Sonographie
- Thorax-Röntgen
- CT oder MRT des Abdomens und Beckens
- Urinzytologie des oberen Harntraktes
- Urinspülzytologie bei verbleibender Urethra
- Urinstatus
- Laboruntersuchung inkl. Blutgasanalyse
- Endoskopie (Zystoskopie, Pouchoskopie bzw. Rektosigmoidoskopie)
- Knochenszintigramm bei Knochenschmerzen oder bei Erhöhung der Alkalischen Phosphatase

Die folgende Tabelle illustriert dieses Nachsorgeschema.

Untersuchung	1.und 2.Jahr	3.-5.Jahr	Lebenslang
Anamnese, körperliche Untersuchung	3	6	12
Sonografie	3	6	12
Rö.-Thorax, CT/ NMR Abdomen/ Becken, ggf. Thorax	6	6	*
Infusionsurogramm	12	12	12
Urethroskopie, Zytologie	12	12	*
Routinelabor, Blutgasanalyse	3	6	12
Vitamin B12/ Folsäure		12+	12
Endoskopie (Darmsegmente im Harntrakt)		12+	12

\* symptomorientiert      + ab 4.Jahr

*Tab.3 Tumornachsorge nach Zystektomie bei invasiven Harnblasentumoren (Zeitintervall in Monaten) (Liedl et al 2003)*

## **2. Ziel der Arbeit**

Weniger als 1 % der Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase sind bei Erstdiagnose jünger als 45 Jahre.

Die Prognose dieser Patienten ist nur unzureichend an größeren Fallzahlen oder unzureichenden Nachbeobachtungsintervallen dokumentiert und wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Langzeitverlauf der Erkrankung dieser Patienten anhand des Patientengutes der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München und der Urologischen Klinik der St. Josef-Klinik in Regensburg gegenüber einem Kontrollkollektiv älterer Patienten mit einem Harnblasenkarzinom und der Fachliteratur zu validieren.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

##### **3.1.1 Junge Harnblasentumorpatienten**

Alle Patienten, die vom 1.1.1990 bis zum 31.12.2002 zur Behandlung eines Harnblasentumors in der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München und der Urologischen Klinik des Krankenhauses St. Josef in Regensburg aufgenommen worden waren und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht älter als 45 Jahre waren, wurden in dieser retrospektiven Untersuchung erfasst.

57 Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasentumor (<T2) und 3 Patienten mit muskelinvaskivem Harnblasentumor wurden in diese Studie eingeschlossen. Die genaue histopathologische Klassifizierung ergab bei 23 Patienten einen pTa GI-, bei 18 einen pTa GII-, bei 1 einen pT1 GI-, bei 8 einen pT1 GII-, bei 3 einen pT1 GIII-Tumor und 4 pTis-Karzinome. Aufgrund der geringen Anzahl der T2-Karzinome wurden diese aus der weiteren statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Die Nachbeobachtungszeiten bzw. das Follow-up variierten zwischen 1 Monat und 25 Jahren.

Es ergab sich für das 57 Personen umfassende Patientengut, ein durchschnittliches Follow-up von 7,58 Jahren.

##### **3.1.2 Kontrollkollektiv**

Das Kontrollkollektiv umfasst 217 Patienten aus dem Tumorregister München mit nicht-muskelinvaskivem (<T2) Harnblasentumor, die bei Erstdiagnose älter als 65 Jahre alt waren.

Die histopathologische Klassifizierung ergab in diesem Patientengut 47 Fälle eines pTa GI-Karzinoms, 44 pTa GII-, 7 pTa GIII-, 22 pT1 GI-, 54 pT1 GII-, 36 pT1 GIII und 7 pTis- Tumore.

Das Follow-up liegt zwischen 1 Monat und 18 Jahren. Das Kontrollkollektiv wies eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 4,86 Jahren auf.

Zur besseren Differenzierung dieser beiden Gruppen verwendeten wir folgende bei-de Einteilungen:

- **PG 45** für die Patienten mit einer Erstdiagnose bis 45 Jahre.
- **KK 65** für das Kontrollkollektiv mit einer Erstdiagnose über 65 Jahre.

### **3.1.3 Literatur**

Für einen Literaturvergleich unserer Studienergebnisse zogen wir die in den letzten 40 Jahren publizierten Daten, welche über PubMed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) erreichbar waren, heran.

### **3.2. Methode**

Aus den Op-Büchern und Arztbriefen wurden alle Patienten ermittelt, welche an ei-nem Harnblasentumor erkrankt waren. Die entsprechenden Patientenunterlagen wurden wie folgt ausgewertet:

#### **Dokumentation von:**

- Kenndaten der Patienten
- Adresse der jeweiligen Urologen bzw. Hausärzte
- Einteilung der Stadien und Differenzierungsgrade. Wenn die Erstbehandlung von einer an deren Klinik bzw. von einem niedergelassenen Urologen erfolgte, wurden die jeweiligen pathologischen Befunde übernommen
- Erstsymptomatik (z.B. Makrohämaturie, Cystitis, Dysurie und Lymphknotenschwellung), ebenso wurde die Dauer der Initialsymptomatik bis zur Diagnose eruiert und ausgewertet
- Erhebung möglicher Risikofaktoren (z.B. Nikotinabusus, berufliche Exposition etc.)
- Art der Therapie
- Krankheitsverlauf (Rezidiv- und Progressionsintervall, d.h. die Zeit zwischen Erstdiagnose und Rezidiv bzw. Progress, wobei Veränderungen der Infiltrationstiefe und des Differenzierungsgrades besonders berücksichtigt wurden)

Weitere Informationen zur Vervollständigung dieser Daten wurden persönlich, telefonisch oder schriftlich von den Patienten und den behandelnden Urologen bzw. Hausärzten abgefragt.

Die Daten des Kontrollkollektives wurden aus dem Tumorregister München (TRM) bezogen.

Das Tumorregister München ist eine Einrichtung des Tumorzentrums der Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Technischen Universität München und wird am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie geführt.

In den Ersterhebungsfragebögen des TRM zu Harnblasentumoren werden Name, Geschlecht, Alter und Wohnort eines Patienten, das Datum von Erstdiagnose und Operation, der Befund, Methoden der Diagnose, Stadium, Histologie und Grading, die Art der Therapie und unter Umständen auch das Datum des Todes und seine Ursache erfasst.

Für die Übermittlung von Daten aus Follow-Up-Untersuchungen wurde ein Folgeerhebungsbogen ausgearbeitet. Neben den Daten des Patienten wird darin nach dem Datum eines eventuellen Rezidivs, dem Todesdatum und der Todesursache gefragt.

### **3.3. Statistik**

Die Berechnungen zur Rezidivwahrscheinlichkeit wurden mit Hilfe der Methode von Kaplan und Meier durchgeführt.

Der Log-Rank-Test, die Vierfeldertafel – Analyse und der Chi-Quadrat-Test für Kontingenztafeln dienten zur Prüfung einer eventuellen Übereinstimmung bzw. eines signifikanten Unterschiedes unserer beiden Patientengruppen.

Als Software verwendeten wir XLSTAT-Life, MS-Excel und SPSS.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Alter bei Erstmanifestation

#### 4.1.1 Alter bei Erstmanifestation (PG 45)

Das Durchschnittsalter des Patientengutes betrug 37,42 Jahre (18 – 45 Jahre).

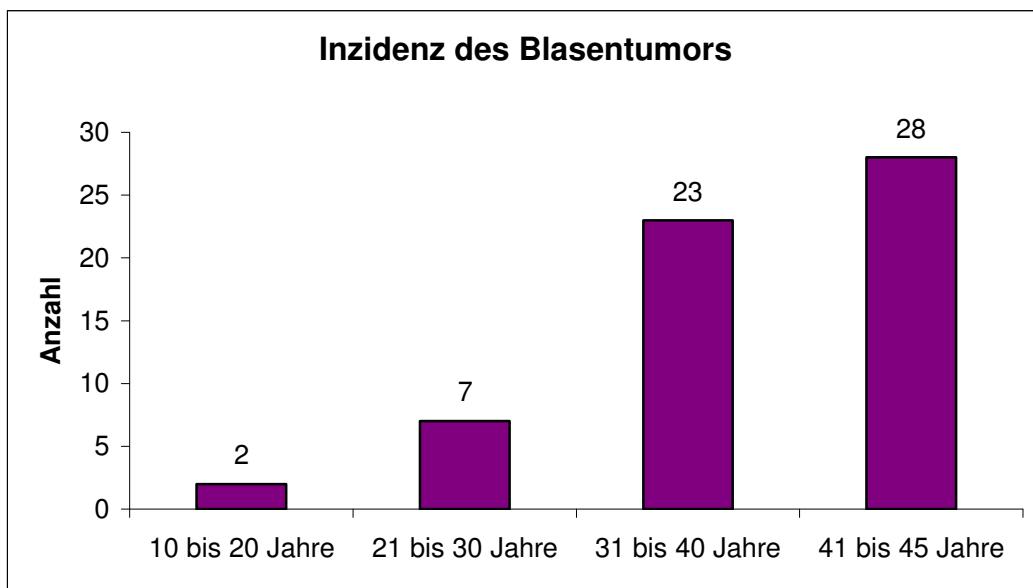


Abb.3 Altersverteilung bei Erstmanifestation (PG 45)

In Abb.3 lässt sich eine deutlich erhöhte Inzidenz von Harnblasentumoren ab dem 30. Lebensjahr erkennen.

Da in diesem Patientenkollektiv lediglich 3 Patienten einen muskelinvasiven Harnblasentumor (> T1) aufwiesen, wurden diese Patienten, wie bereits ausgeführt, von der weiteren statistischen Auswertung ausgeschlossen. Somit verbleiben noch 57 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 39,6 Jahren.

#### 4.1.2 Alter bei Erstmanifestation (KK 65)

Das Kontrollkollektiv umfasste 217 Patienten, in einer Altersverteilung von 65 bis 98 Jahren. Das Durchschnittsalter bei dieser Gruppe betrug 73,4 Jahre.

## 4.2 Geschlechtsverteilung

Von den 57 Patienten, die in dieser Studie analysiert worden sind, waren 45 bzw. 79 % Patienten männlich und 12 bzw. 21 % Patientinnen weiblich. Somit lag das Geschlechtsverhältnis bei 3,75 zu 1.

Das Kontrollkollektiv umfasste 217 Patienten mit 162 Männer und 55 Frauen. Die prozentuale Verteilung war bei 3 zu 1 zu Gunsten der Männer.

Der Unterschied in der Geschlechtsverteilung war nicht signifikant ( $p>0,05$ ).

	männlich	Weiblich
PG 45 (< T2)	45	12
KK 65	162	55

Tab.4 Geschlechtsverteilung bei Erstdiagnose

## 4.3 Tumorstadium bei Erstdiagnose

### 4.3.1 Tumorstadium bei Erstdiagnose (PG 45)

Um den Verlauf der Tumorerkrankungen zu analysieren, wurden zunächst die Tumorstadien nach der TMN-Klassifikation der UICC der 57 „jungen“ Patienten untersucht.

Bei 41 Patienten wurde primär ein pTa Stadium, bei 12 ein pT1 Stadium und bei 4 ein pTis diagnostiziert.

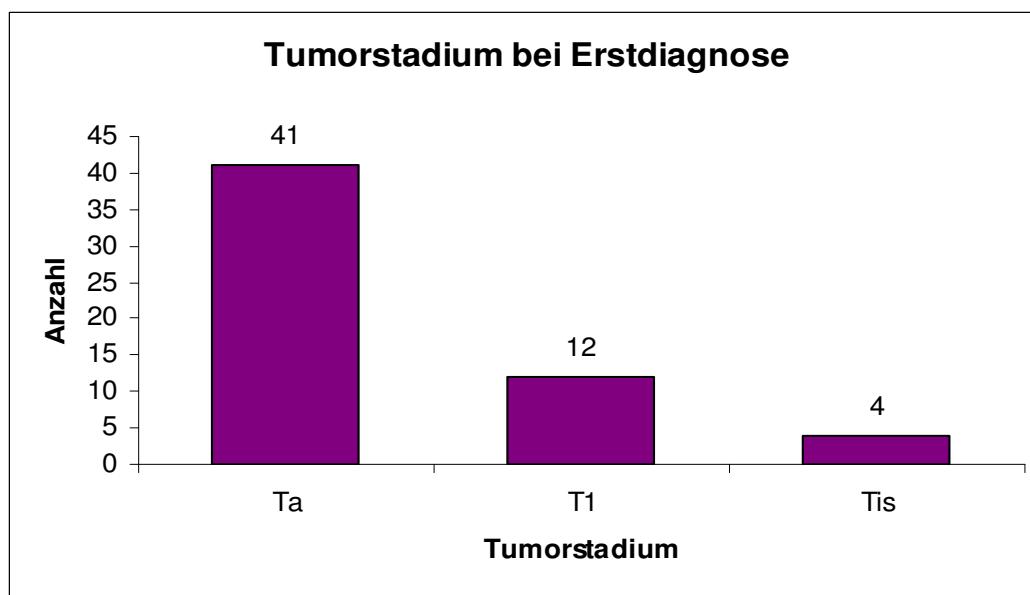


Abb.4 Tumorstadien bei Erstdiagnose (PG 45)

In der Patientengruppe 45 fanden sich in 72 % der Fälle eine Neoplasie im Stadium pTa ( $n = 41/57$ ), in 21 % ein pT1 Tumorstadium ( $n = 12/57$ ) und in 7 % ein Tis ( $n = 4/57$ ).

#### 4.3.2 Tumorstadium bei Erstdiagnose (KK 65)

In dem 217 Patienten umfassenden Kontrollkollektiv wurden 98 (= 45 %) Fälle primär als pTa Neoplasien klassifiziert, 112 (= 52%) wurden als pT1 Tumore eingestuft und 7 (= 3 %) als Carcinoma in situ. In Abbildung 5 wird diese Verteilung grafisch verdeutlicht.

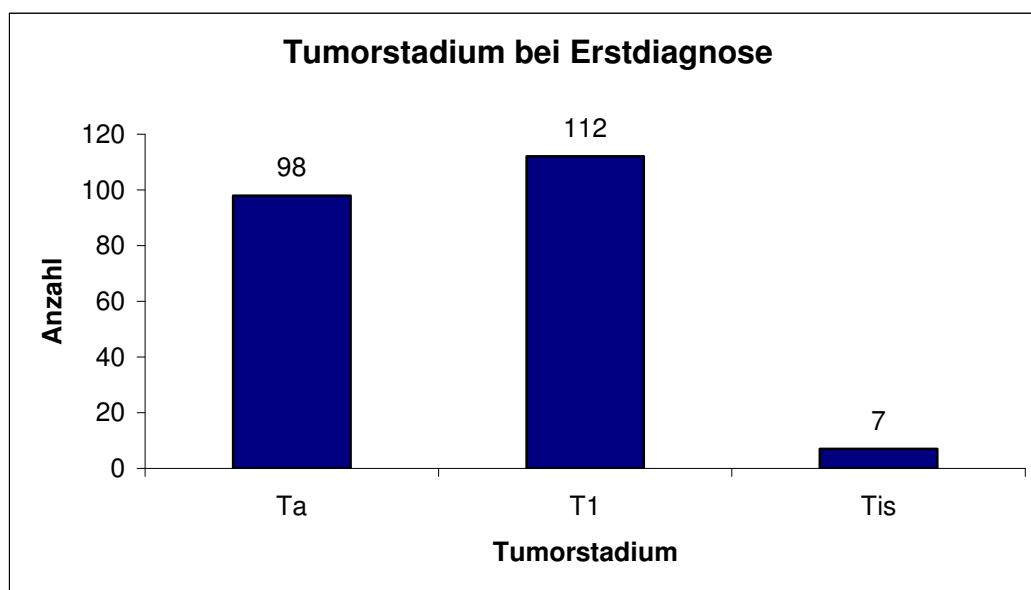


Abb.5 Tumorstadium bei Erstdiagnose (KK 65)

Beim Vergleich der Tumorstadien innerhalb der beiden Patientenkollektive PG 45 und KK 65 zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Stadiums ( $p<0,05$ ).

Tumorstadium	PG 45	KK 65
Ta	41	98
T1	12	112
Tis	4	7

Tab. 5 Tumorstadium bei ED

## 4.4 Differenzierungsgrad bei Erstdiagnose

### 4.4.1 Differenzierungsgrad bei Erstdiagnose (PG 45)

Die exakte Verteilung des Grading bzw. des Differenzierungsgrades der 57 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sieht folgendermaßen aus:

In unserer Gruppe wurden bei 24 (42 %) gut differenzierte Urothelkarzinome (G I), bei 26 (46 %) mäßig differenzierte Karzinome(G II), bei 3 (5 %) schlecht differenzierte Neoplasien (G III) und bei 4 Patienten (7 %) Carcinoma in situ (Tis) diagnostiziert. (Vgl. Abb.6,8)

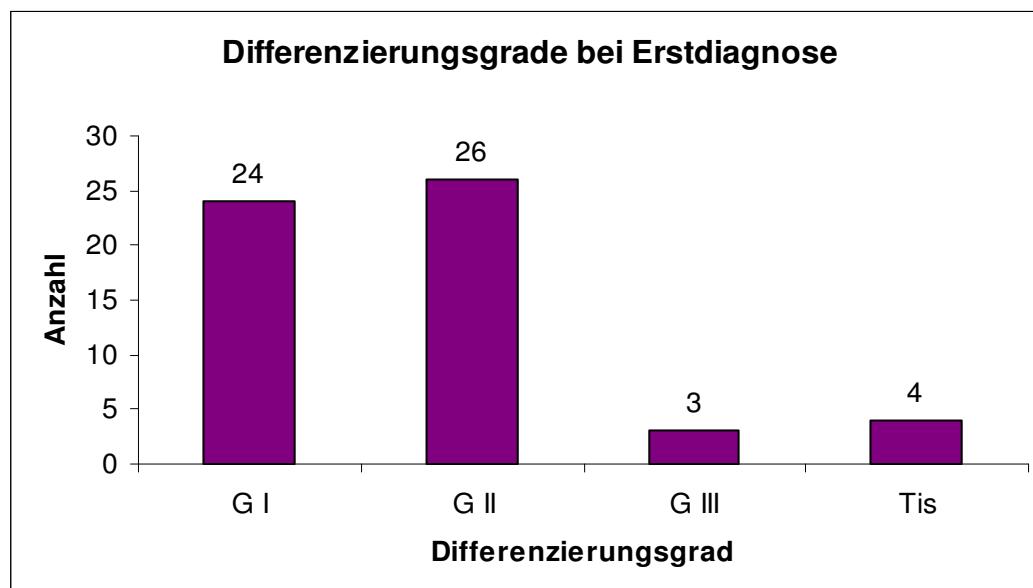


Abb.6 Differenzierungsgrad bei Erstdiagnose (PG 45)

#### 4.4.2 Differenzierungsgrad bei Erstdiagnose (KK 65)

Die 217 Harnblasenkarzinomfälle unseres Kontrollkollektives wiesen bei Erstdiagnose 69 (32 %) gut- (G1), 98 (45 %) mäßig- (G2) und 43 (20 %) schlecht (G3/4) differenzierte Tumore auf.

7 (3 %) wiesen ein Carcinoma in situ auf. (Vgl. Abb.7,8)

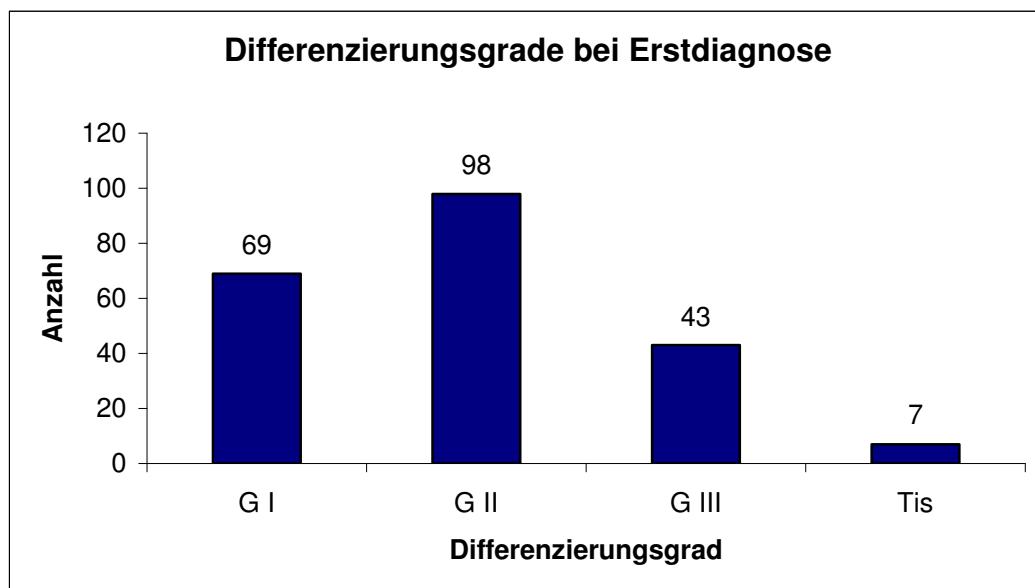


Abb.7 Differenzierungsgrad bei Erstdiagnose (KK 65)

Der Vergleich zum Patientenkollektiv 45 ist in Abb. 8 dargestellt.

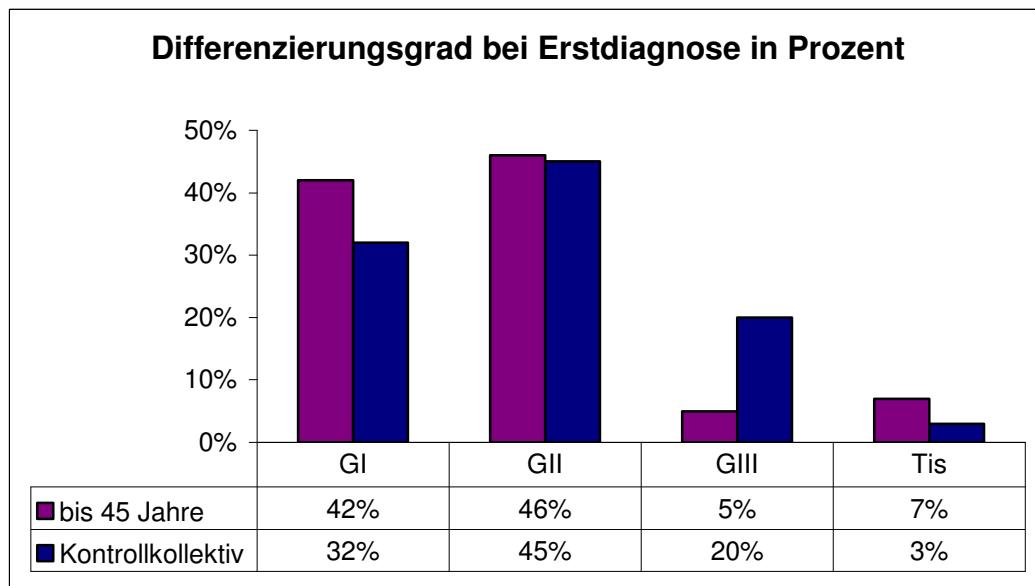


Abb.8 Grading bei Erstdiagnose(PG 45, KK 65)

Zwischen den beiden Patientengruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Grading bei Erstdiagnose ( $p<0,05$ ).

<b>Tumorgrading</b>	<b>PG 45</b>	<b>KK 65</b>
GI	24	69
GII	26	98
GIII	3	43
Tis	4	7

Tab. 6 Tumorgrading bei ED

## 4.5 Low-risk - / Intermediate-risk-/ High-risk Tumore

Eine weitere Einteilung ermöglicht die Differenzierung in oberflächliche gut differenzierte (pTaGI) so genannte „low-risk Tumore“, in „intermediate-risk Tumore“ (alle übrigen histologischen Klassifikationen bis auf Tis, pTaGIII, pT1GIII) und in Tumore mit Anzeichen von aggressivem Wachstum (Tis, pTaGIII, pT1GIII) die so genannten „high-risk Tumore“.

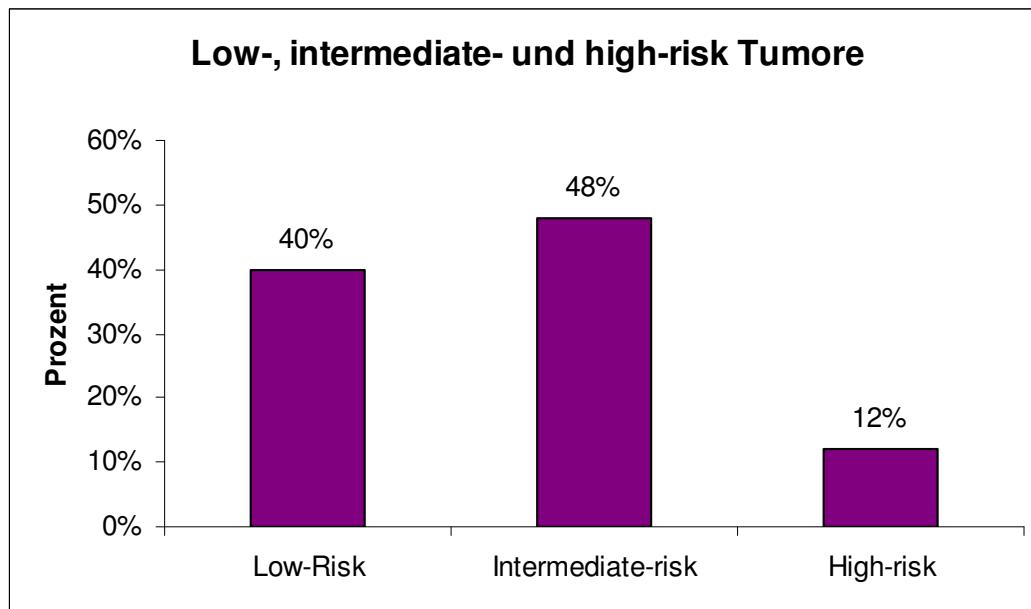


Abb.9 Low- / Intermediate-/ High-risk - Tumore bei ED (PG 45)

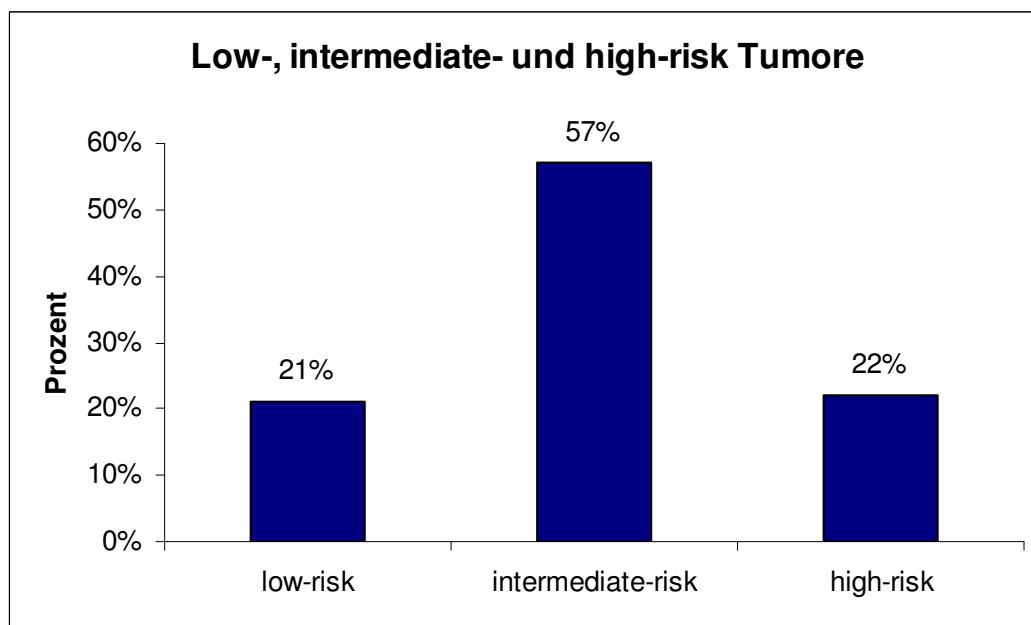


Abb.10 Low- /Intermediate-/ High-risk - Tumore bei ED (KK 65)

Das entspricht einer Verteilung von 23 low-risk Tumoren, 27 intermediate-risk Tumoren und 7 high-risk Tumoren bei Erstdiagnose bis 45 Jahre und von 47 low-risk-, 130 intermediate-risk- bzw. 50 high-risk Tumoren im Kontrollkollektiv.

Der Unterschied zeigt sich in den beiden Patientengruppen als signifikant ( $p<0,05$ ).

## **4.6 Initiale Symptomatik**

### **4.6.1 Initiale Symptomatik (PG 45)**

Die schmerzlose Makrohämaturie gilt als das Kardinalsymptom des Harnblasentumors.

Bei 46 Patienten (80 %) war die Makrohämaturie als Primärsymptom zu beobachten, über dysurische Beschwerden klagten 3 Patienten (5 %). Von den übrigen acht Patienten waren sechs (11 %) vollkommen beschwerdefrei, ein Patient (2 %) hatte eine Cystitis und bei einem Patienten (2 %) waren inguinale Lymphknotenschwellungen die Ursache für eine weiterführende Diagnostik.

### **4.6.2 Initiale Symptomatik (KK 65)**

Im Kontrollkollektiv verhält es sich ähnlich, jedoch war aufgrund der Datenlage eine Analyse nur eingeschränkt möglich. Angaben zur Primärsymptomatik konnten bei 46 Patienten ausgewertet werden.

Die Makrohämaturie war auch hier mit 82 % gefolgt von der Dysurie mit 11 % und der Cystitis mit 7 % das mit Abstand häufigste initiale Symptom.

In der Primärsymptomatik zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen PG 45 und KK 65 ( $p>0,05$ ).

<b>Primärsymptom</b>	<b>PG 45</b>	<b>KK 65</b>
Makrohämaturie	46	38
Dysurie	3	5
Cystitis	1	3
Lymphknoten	1	0
Beschwerdefrei	6	0

*Tab. 7 Primärsymptom bei ED*

## **4.7 Primärtherapie**

### **4.7.1 Primärtherapie (PG 45)**

Bei allen 57 Patienten wurde initial eine transurethrale Resektion durchgeführt. 39 wurden zunächst reseziert und anschließend mit einer Instillationstherapie behandelt. 12 Patienten wurden alleinig transurethral reseziert. Bei sechs Fällen sind keine weiteren zusätzlichen Therapiemaßnahmen bekannt.

Als Instillationstherapeutikum erhielten 23 Patienten Mitomycin, 14 Patienten wurde BCG instilliert und 2 Urothelkarzinomfälle wurden mit Adriblastin behandelt.

### **4.7.2 Angaben zur Primärtherapie (KK 65)**

Im Kontrollkollektiv wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Primärtherapien durchgeführt, wie in Tabelle 8 dargestellt:

Therapie	Anzahl
TUR	144
TUR + Chemotherapie	12
TUR + Immuntherapie	3
TUR + Bestrahlung	2
TUR + Chemo- + Immuntherapie	1
topische Chemotherapie	3
Immuntherapie	1
Bestrahlung	1
Lasertherapie	5
ohne Op.-Verfahren/ Therapie unbekannt	45

*Tab.8 Primärtherapie des Kontrollkollektives*

## **4.8 Risikofaktoren (PG 45)**

Die Ausarbeitung der Risikofaktoren umfasst den Tabakkonsum, das berufliche Risiko, die chemische Exposition, die Erkrankungen und die therapiebedingten Risikofaktoren/ Medizinischen Ursachen (Die Daten zu einigen Risikofaktoren liegen nicht komplett vor, so dass die Analyse nur mit Einschränkung erfolgen kann).

Bei den Risikofaktoren konnte, aufgrund der Datenlage, nur auf die Patientengruppe 45 eingegangen werden.

### **4.8.1 Tabakkonsum (Zigaretten)**

Unter den 57 Urothelkarzinompatienten waren 35 Raucher und 15 Nichtraucher. Bei den übrigen 7 Fällen sind keine Informationen vorhanden.

Von den 35 Rauchern konnten in 32 Fällen genauere Angaben in Bezug auf die Länge und der Intensität des Rauchens erhoben werden. Dieser kumulative Zigarettenkonsum wird in „pack-years“, der Zahl der täglich gerauchten Packungen bezogen auf die Raucherjahre, angegeben.

Eine Schachtel Zigaretten täglich über zehn Jahre entspricht demnach 10 pack-years.

Bei unseren Patienten reicht die Spanne von 0,5 bis zu 66 pack-years. Der Mittelwert liegt bei 22 pack-years.

### **4.8.2 Tabakkonsum und Tumorstadium bei Erstdiagnose (Raucherstatus bekannt)**

Für die genauere Erstellung eines Zusammenhangs zwischen dem Zigarettenrauchen und dem Harnblasentumor haben wir den Tabakkonsum mit dem Tumorstadium bei Erstdiagnose korreliert.

Unter den pTa-Tumoren rauchten bei Erstdiagnose 63 % (n=22/35), bei den pT1-Karzinomen 82 % (n=9/11) und den pTis 100 % (n=4/4).

Der Unterschied zwischen Raucherstatus und Tumorstadium war statistisch nicht signifikant ( $p>0,05$ ).

	pTa	pT1	pTis
Raucher	22	9	4
Nichtraucher	13	2	0

Tab.9 T-Stadium/ Raucherstatus Signifikanz

#### **4.8.3 Berufliches Risiko, chemische Exposition, therapiebedingte Risikofaktoren/ Medizinische Ursachen und Erkrankungen**

Unter den 57 Urothelkarzinompatienten fehlen bei 10 Patienten die Angaben zu ihrem Beruf bzw. zu einer eventuellen chemischen Exposition, zu therapiebedingten Risikofaktoren/ Medizinischen Ursachen und zu Erkrankungen wie chronischen Infekt, Bilharziose und Balkannephropathie.

Unter den verbleibenden 47 Patienten konnte in drei Fällen ein beruflich assoziiertes Risiko beobachtet werden.

Bei einem Patienten wurde die Erkrankung mit 42 Jahren erkannt und der Tumor als pTa GII klassifiziert. Beschäftigt war dieser Patient in einer Pelzgerberei. In der 120 Monate langen Nachbeobachtung rezidierte der Tumor fünfmal, zeigte jedoch keine Progression.

Bei einem weiteren Patienten trat mit 44 Jahren ein pT1 GII Tumor auf. Als berufliches Risiko bei diesem Fall ist die Arbeit in der Textilherstellung anzusehen. Das Harnblasenkarzinom rezidierte während des 68 Monate langen Follow-up zweimal. Auch hier kam es zu keiner Progression.

Die Erstdiagnose beim dritten Patienten war ein pT1 GII Tumor im Alter von 45 Jahren. Dieser Patient hatte als Maler Umgang mit Risikostoffen. In der 34 Monate langen Nachbeobachtung kam es zu keinem Rezidiv.

Die restlichen Risikofaktoren waren bei den 47 Patienten unauffällig.

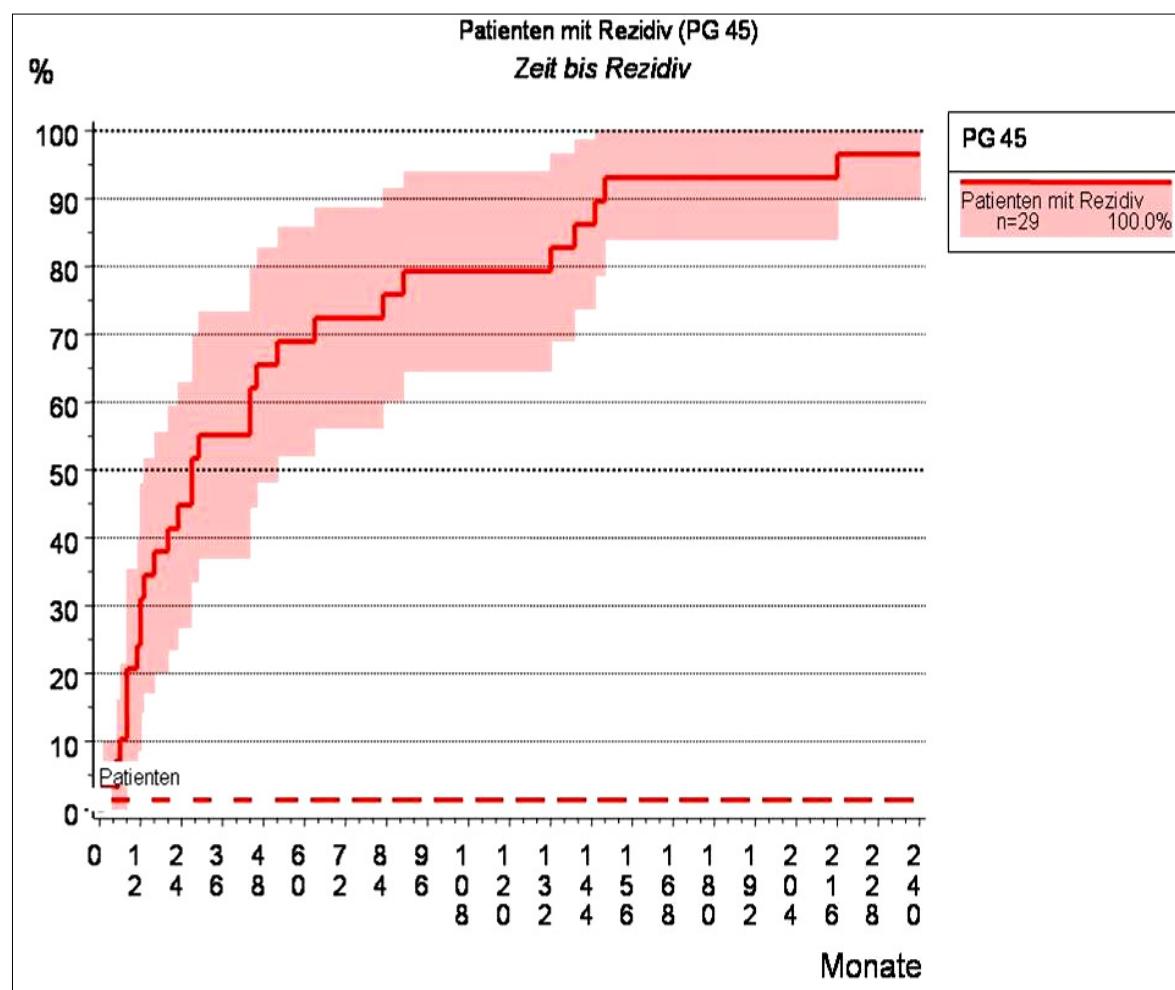
## 4.9 Rezidive

## 4.9.1 Rezidivverhalten

In 29 Fällen wurde in der PG 45 ein Rezidiv diagnostiziert.

28 Patienten blieben bis zum Ende der Untersuchung rezidivfrei, wobei der Follow-up-Zeitraum von wenigen Monaten bis zu 25 Jahren reicht. Die durchschnittliche Follow-up-Dauer lag bei 7,58 Jahren.

Die mediane zensierte Nachbeobachtungszeit, d.h. für die Patienten ohne Rezidiv, betrug 53 Monate.



*Abb. 11 Rezidivverhalten (PG 45)*

Die durchschnittliche Rezidivhäufigkeit bei der PG 45 lag bei 51%.

Von den 217 Patienten des Kontrollkollektivs erlitten 77 (35 %) ein Rezidiv, 140 (65 %) Patienten blieben im Rahmen des Follow-up rezidivfrei. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 4,86 Jahren (1-215 Monate).

Die median zensierte Nachbeobachtungszeit betrug 36,6 Monate.

Die PG 45 zeigte signifikant mehr Rezidive, unabhängig von der Zeit bis zum Auftreten, als das KK 65 ( $p<0,05$ ).

<b>Rezidiv</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
PG 45	29	28
KK 65	77	140

Tab. 10 Rezidiv

#### 4.9.2 Rezidiv-freie Zeit

Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 89 bei PG 45 versus 72 Monaten bei KK 65 (log rank 0,392).

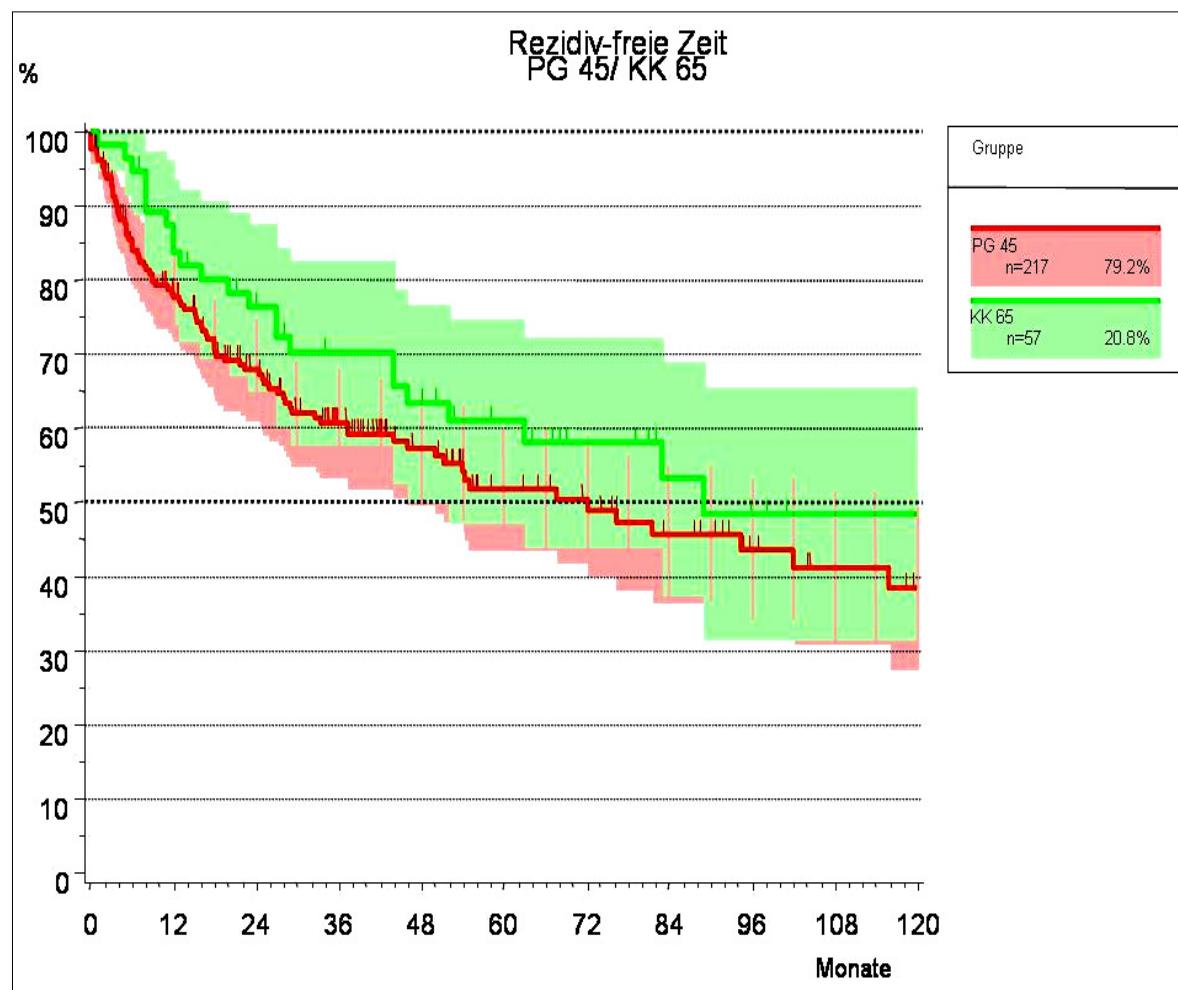


Abb.12 Vergleich der Rezidiv-freien Zeit in beiden Kollektiven (PG 45/ KK 65)

Von den Patienten, die bis zum 5. Jahr Tumorfrei waren, entwickelten laut Kaplan-Meier Schätzung nach weiteren 5 Jahren bei PG 45 noch 20,5 % und bei dem KK 65 noch 25,9 % ein Rezidiv.

Nach Kaplan-Meier Schätzung betrug die tumorspezifische Rezidivrate nach 10 Jahren für PG 45 51,6 % gegenüber 61,6 % bei KK 65.

#### **4.9.3 Rezidivanzahl (PG 45)**

Die Anzahl der Rezidive bei der PG 45 lag zwischen 1 und max. 10 Rezidiven. Der Mittelwert liegt bei 2,9 Rezidiven.

Aufgrund der Datenlage konnte für KK 65 keine Werte eruiert werden.

#### **4.9.4 Rezidivauftreten / Stadium des Primärtumors**

##### **4.9.4.1 Rezidivauftreten / Stadium des Primärtumors (PG 45)**

Von den 29 Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, litten 19 primär an einem oberflächlichen Tumor im Stadium pTa, acht waren primär wegen eines Urothelkarzinoms im Stadium pT1 behandelt worden und zwei wegen eines Carcinoma in situ.

Demnach konnte bei 46 % (n=19/41) der primären pTa Befunde Rezidive diagnostiziert werden. Zusätzlich entwickelten 67 % (n=8/12) der ursprünglich wegen eines pT1 Befundes behandelten Patienten und 50 % (n=2/4) der wegen eines Tis Karzinoms behandelten Patienten ein Rezidiv.

##### **4.9.4.2 Rezidivauftreten / Stadium des Primärtumors (KK 65)**

77 der 217 Kontrollkollektivpatienten entwickelten ein Rezidiv. Davon waren bei Erstdiagnose 25 als pTa Tumor klassifiziert, 50 als pT1 Tumor eingestuft und 2 sind als Carcinoma in situ beschrieben worden.

Somit konnte bei 26 % (n=25/98) der ursprünglich als pTa klassifizierten Tumore, bei 45 % (n=50/112) der primär als pT1 Tumor eingestuften Fälle und bei 29 % (n=2/7) der wegen eines Carcinoma in situ behandelten Patienten ein Rezidiv gefunden werden.

##### **4.9.4.3 Signifikanz (Unabhängig von der Zeit)**

Im Stadium pTa fanden sich in der PG 45 signifikant mehr, zeitunabhängige, Rezidive als in der KK 65 ( $p<0,05$ ). In den beiden weiteren untersuchten Stadien pT1 und pTis zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p>0,05$ ).

#### **4.9.5 Rezidivaufreten / Differenzierung des Primärtumors**

##### **4.9.5.1 Rezidivaufreten / Differenzierung des Primärtumors (PG 45)**

Von den 29 Urothelkarzinompatienten die im Verlauf der Studie ein Rezidiv erlitten, waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 13 (n=13/24) Karzinome gut differenziert (G1), 13 (n=13/26) mäßig differenziert (GII) und 1 (n=1/3) schlecht differenziert (GIII). Zwei (n=2/4) wurden als Carcinoma in situ diagnostiziert.

Somit konnte bei 54 % der primär mit einer guten Differenzierung eingestuften Tumore ein Rezidiv beobachtet werden. Bei den mäßig differenzierten bei 50 %, bei den schlecht differenzierten in 33 % der Fälle und bei den Carcinoma in situ ließ sich in 50 % der Fälle ein Rezidiv feststellen.

##### **4.9.5.2 Rezidivaufreten / Differenzierung des Primärtumors (KK 65)**

Die 77 Karzinome mit Rezidiv waren in ihrer Erstmanifestation zu 22 (n=22/69) gut differenziert, zu 38 (n=38/98) mäßig differenziert und zu 15 (n=15/43) schlecht differenziert.

2 (n=2/7) wurden primär wegen eines Carcinoma in situ behandelt.

Die primär gut differenzierten Karzinome rezidierten zu 32 %, bei den mäßig differenzierten zu 39 %, den schlecht differenzierten zu 35 % und den Carcinoma in situ zeigten 29 % ein Rezidiv.

##### **4.9.5.3 Signifikanz (Unabhängig von der Zeit)**

In den unterschiedlichen Gradingkategorien (G1, GII, GIII und Tis) zeigte sich keine Signifikanz bezüglich des Rezidivauftritts unabhängig von der Zeit ( $p>0,05$ ).

## **4.10 Tumorprogression (PG 45)**

Das gesamte Kapitel 4.10 bezieht sich auf die Patientengruppe 45, da aufgrund der Datenlage keine Aussagen bezüglich der Tumorprogression bei KK 65 gemacht werden konnten.

Unter Tumorprogression wird eine Verschlechterung des Tumorstadiums, oder ein Übergang von einem pTa zu einem Tis Tumor, im Laufe des Follow-up aufgefasst.

Bei unseren Patienten musste im Verlauf der retrospektiven Untersuchung in zehn Fällen eine Tumorprogression verzeichnet werden.

Insgesamt stellten wir bei sieben ursprünglich als oberflächliche pTa-Tumore primär klassifizierten Harnblasentumoren im Verlauf unserer retrospektiven Untersuchung eine Tumorstadiumverschlechterung fest.

Somit kam es bei 17 % (n=7/41) im Verlauf der Nachbeobachtung von pTa Patienten zu einer Tumorprogression, bei einem pT1 Fall (n=1/12) bzw. 8 % und bei 50 % (n=2/4) pTis Erstdiagnose.

Abbildung 13 und 14 veranschaulichen das Progressionsverhalten bzw. die Progressions-freie Zeit

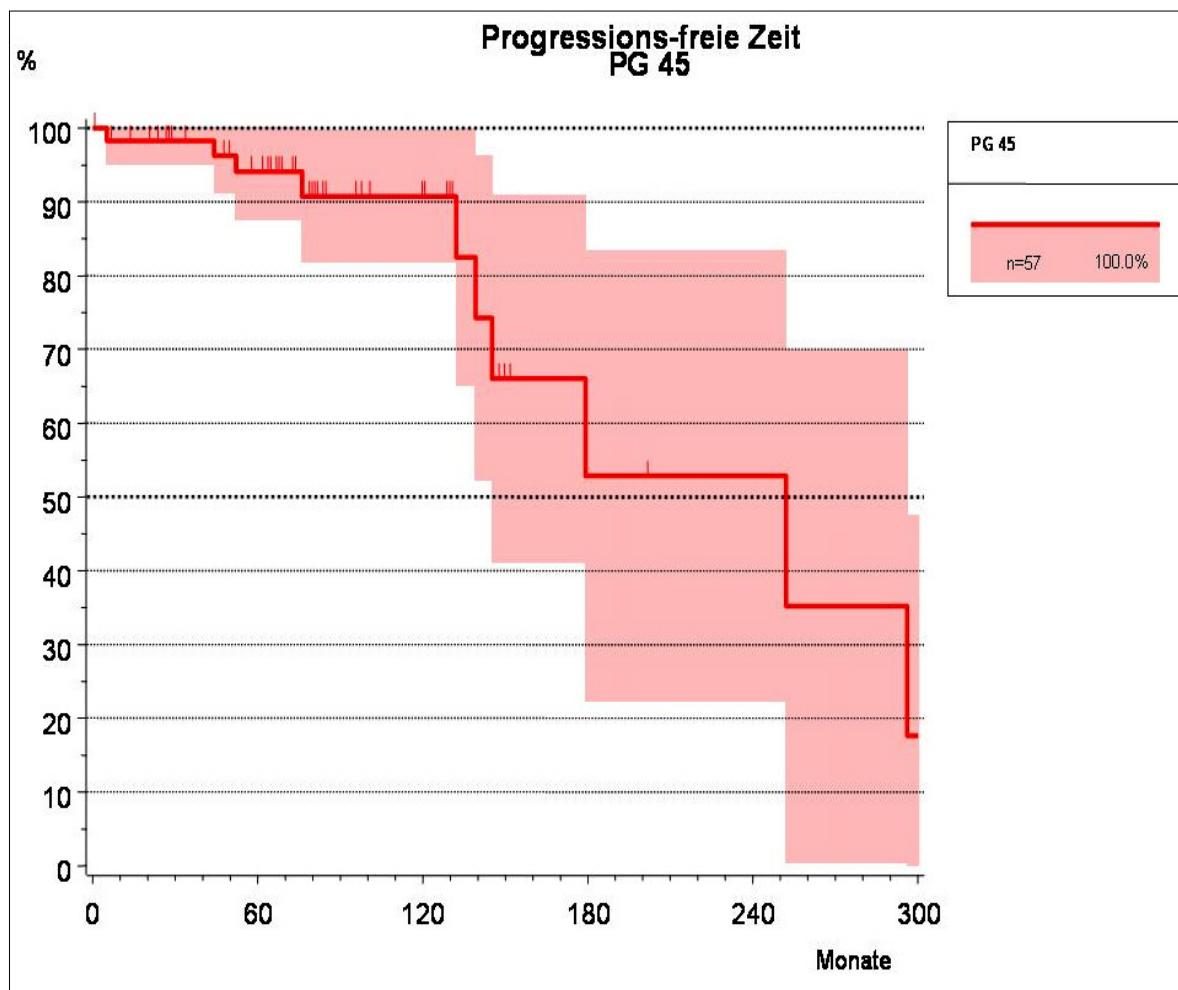


Abb.13 Progressions-freie Zeit (PG 45)

Eine Tumorprogression zeigte sich in 25 % (n=6/24) der gut differenzierten, in 8 % (n=2/26) bei den mäßig differenzierten und in 50 % (n=2/4) der Tis Tumore.

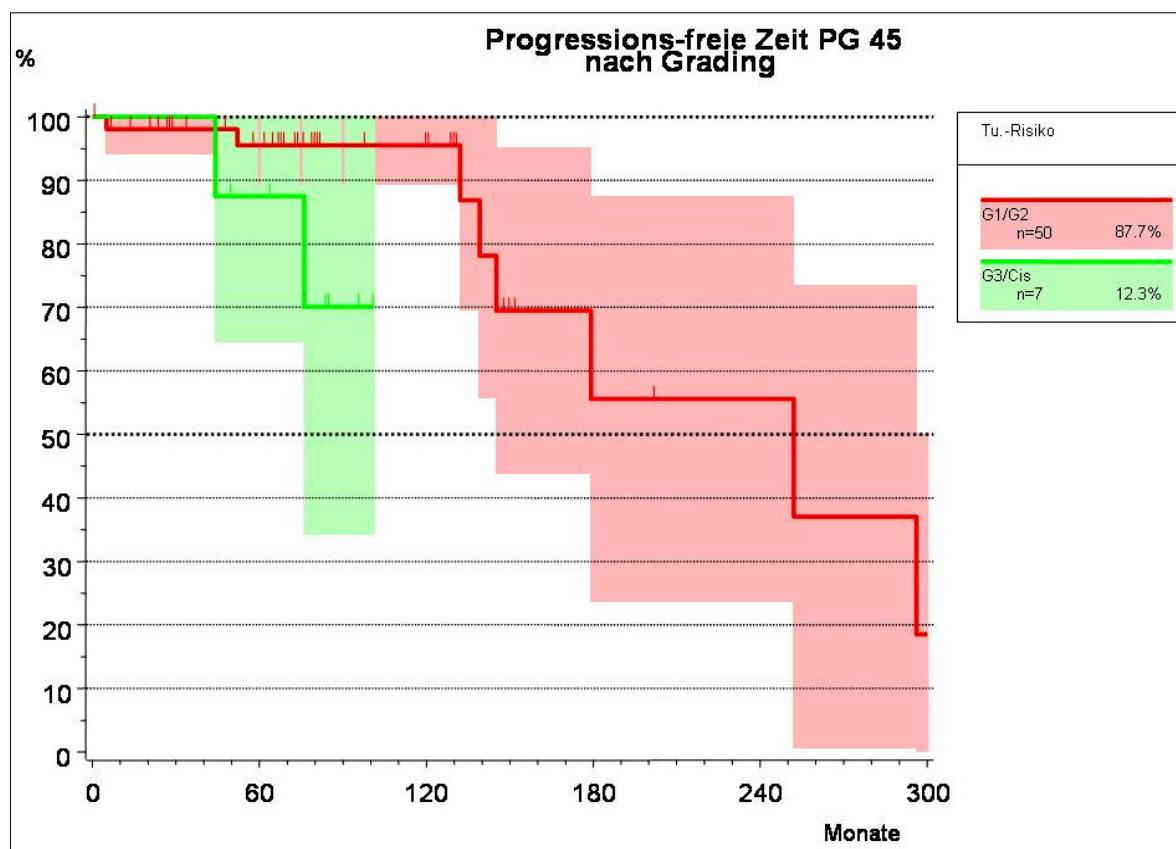


Abb.14 Progressions-freie Zeit nach Grading bei ED (PG 45)

#### **4.10.1 Tumorprogression – Literatur**

In der Analyse von Fitzpatrick und Reda 1986 gab es bei 6 % der Untervierzigjährigen eine Tumorprogression. Die Ergebnisse von Witjes und Debruyne (1988) entsprechen diesen in etwa. In dieser Studie muss berücksichtigt werden, dass neben den urothelialen Tumoren auch jeweils ein Adenokarzinom und ein Leiomyosarkom in die Ergebnisse eingegangen sind.

1987 berichten Kurz et al über eine Progression in 12 % der Fälle, Yossepovitch 2002 von 16 %. Bei Kutarski et al wurde 1993 in keinem Fall von einer Progression berichtet.

	<b>PG 45</b>	<b>Yosse-powitch et al</b>	<b>Kutarski et al</b>	<b>Kurz et al</b>	<b>Witjes et al</b>	<b>Fitzpatrick et al</b>
<b>Progres-sion</b>	18%	16%	0%	12%	6%	6%

*Tab.11 Progression in der Literatur*

## **4.11 Rezidiv- und Progressionsverhalten in Bezug auf Nikotinkonsum**

Aufgrund der Datenlage kann hierbei nur auf das PG 45 eingegangen werden.

Die Anzahl der Raucher und Nichtraucher mit Lokalrezidiv und/ oder Tumorprogression kann aus der folgenden Tabelle entnommen werden.

	Raucher (n=35)	Nichtraucher (n=15)	nicht bekannt (n=7)
Lokalrezidiv	17	8	4
Progression	5	2	2
Verstorben	2	1	1

*Tab.12 Rezidive/ Tumorprogression/ Sterbefälle der Urothelkarzinompatienten (Tobakkonsum (PG 45)*

Bezüglich Lokalrezidiv und Tumorprogression besteht kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Raucherstatus ( $p>0,05$ ).

## **4.12 Zystektomie**

### **4.12.1 Zystektomie (PG 45)**

Im vorliegenden Patientengut Studie wurde bei drei Patienten der Patientengruppe 45 im Verlauf ihrer Erkrankung eine Zystektomie durchgeführt. Diese Patienten waren bei Erstdiagnose 22, 23 und 44 Jahre alt.

Von diesen drei zystektomierten Patienten lebten nach Beendigung der Studie noch zwei. Ein Patient konnte nicht bis zum Ende der Studie nachverfolgt werden.

Der jüngste Patient wurde nach 180 Monaten im Stadium pT1GII zystektomiert, der Primärtumor wurde von den Pathologen als pTa GI diagnostiziert. Nach dieser Operation konnte der Patient noch elf weitere Monate, jedoch nicht bis Studienende, nachverfolgt werden.

Bei dem 23 jährigen Patienten beträgt das Follow-up 252 Monate. Die Zystektomie erfolgte ebenfalls im 252. Monat. Zum Zeitpunkt der Zystektomie war der Harnblasentumor als Carcinoma in situ klassifiziert worden.

Der 44 jährige Patient wurde insgesamt 165 Monate nachbeobachtet. Die Zystektomie im Stadium pT4 wurde 145 Monate nach Primärmanifestation des Tumorleidens, damals noch pTa GI, durchgeführt. Nach erfolgtem Eingriff lebte der Patient noch 20 Monate.

### **4.12.2 Zystektomie (KK 65)**

In dem Kontrollkollektiv wurden ebenfalls vier Patienten zystektomiert.

Ein Patient hatte bei Erstdiagnose einen pT1 GII Tumor, er verstarb während der 12 monatigen Nachbeobachtung, die Todesursache ist nicht beurteilbar.

Der zweite zystektomierte Patient hatte als Primärtumor ebenfalls ein pT1 GII Karzinom, gestorben ist er bereits 2 Monate nach der Erstdiagnose.

Ein bei Erstdiagnose pTa GI klassifizierter Tumorpatient verstarb tumorunabhängig zwei Monate nach der Erstdiagnose.

Der vierte Patient wurde ursprünglich wegen eines Tis - Karzinoms behandelt und in der Beobachtungsphase zystektomiert. Sein life-status ist unbekannt.

#### **4.13 Entwicklung eines Urothelkarzinom des oberen Harntraktes, Lokalrezidiv, Metastase und zusätzliche Neoplasien (PG 45)**

Von den 57 Patienten der PG 45 entwickelten 4 weitere bzw. neu lokalisierte Neoplasien.

Der im Kapitel 4.12.1 erwähnte 44 jährige Patient der im weiteren Verlauf verstarb entwickelte im Laufe seiner Harnblasentumorerkrankung zusätzlich Ureterentumore beidseits, eine Os-acetabulum-Metastase und elf Monate post Zystektomie ein Lokalrezidiv.

Ein anderer zu Erkrankungsbeginn ebenfalls 44 Jahre alter Patient, wurde 38 Monate nach Erstdiagnose seines pT1 GIII Blasenkarzinoms aufgrund eines T1 GII Nierentumors nephro-uretarektomiert. Der Patient wurde bis Studienende 85 Monate nachbeobachtet und außer drei Rezidiven war der Verlauf der Blasentumorerkrankung unauffällig.

Ein dritter Patient, der mit 38 Jahren wegen eines pTa G1 Tumors erstbehandelt wurde, zeigte im Verlauf der Studie eine zusätzliche Neoplasie. Ungefähr 24 Jahre, kurz vor Beendigung der Studie, nach Erstdiagnose wurde der Patient wegen eines Prostata-Ca GII, Gleason 3+3 behandelt.

Ein vierter Patient hatte als zusätzliche Tumorerkrankung ein Magenkarzinom, an dem er auch drei Monate nach der letzten Harnblasentumornachsorge verstarb. Sein Blasentumor wurde mit 42 Jahren entdeckt und als pTa GII Tumor eingestuft.

## **4.14 Sterberate**

### **4.14.1 Sterberate (PG 45)**

In unserem gesamten Patientenkollektiv verstarben im Verlauf der Untersuchung drei Patienten. Bei den drei Todesfällen war die letzte Tumorhistologie einmal pTa GI und zweimal ein pTa GII.

Ein Patient verstarb an einem Magentumor, ein anderer erlitt sechs Jahre vor seinem Tod einen Mittelhirnschaden bei einer Narkose und bei dem dritten ist die Todesursache nicht eruierbar gewesen.

### **4.14.2 Sterberate (KK 65)**

Innerhalb unseres Kontrollkollektives sind 101 Personen verstorben, bei 85 Patienten ist der Status unbekannt und 31 Personen leben.

Todesursache	Anzahl
Tumorabhängig	10
Tumorunabhängig	20
nicht beurteilbar	43
nicht zu ermitteln	7
Unbekannt	21

Tab.13 Todesursache(KK 65)

## 5. Diskussion

Das Harnblasenkarzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankung bei Menschen. Die relativ hohe Inzidenz vor allem beim Mann und die bei beiden Geschlechtern drastischen Einschnitte in Lebensqualität und Gesamtüberleben sind für alle Betroffenen belastend.

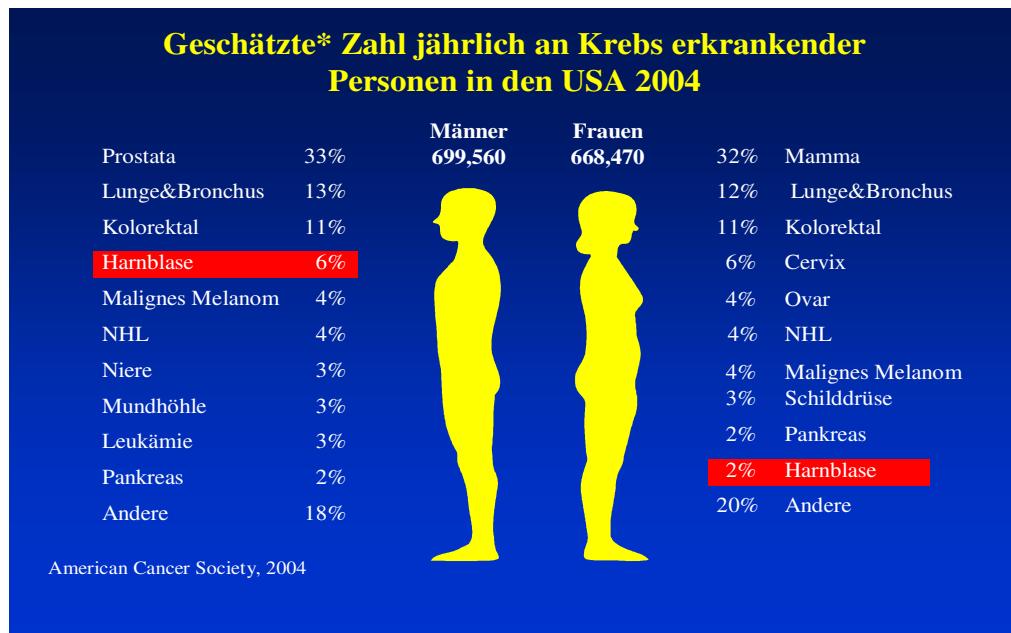


Abb.15 Dargestellt sind die geschlechtsspezifischen Inzidenzen der verschiedenen Krebserkrankungen des Jahres 2004. Das Harnblasenkarzinom ist bei der Frau die 9. häufigste und beim Mann die 4. häufigste Krebserkrankung

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose ist bei ca. 65 Jahre, insgesamt ist das Harnblasenkarzinom somit eher eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Weniger als 1 % der Patienten mit einem Transitionalzellkarzinom der Harnblase sind bei Erstdiagnose jünger als 45 Jahre. In der Literatur finden sich Hinweise, dass diese Patienten eher eine bessere Prognose und geringere Rezidivrate als die älteren Patienten haben (Fitzpatrick et al 1986, Madgar et al 1988).

Der klinische Verlauf dieser Untergruppe von Betroffenen (Rezidiv/ Progression) ist allerdings nur in wenigen Studien untersucht worden. Darüber hinaus weisen diese Arbeiten entweder zu geringe Fallzahlen oder eine zu kurze Nachbeobachtungszeit auf.

<b>Studie</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Nachbeobachtungszeit (Monate)</b>
Eigene Daten	274	65
PG 45	57	91
KK 65	217	58
Yossepowitch et al (2002)	149	32
bis 40 Jahre	74	28
über 65 Jahre	75	35
Kutarski et al (1993)	19	79
Wan et al (1989)	35	70
Witjes et al (1989)	49	37
Kurz et al (1987)	25	31
Chang et al (1987)	25	12 - 180
Fitzpatrick et al (1986)	50	1 bis über 180
Johnson et al (1978)	17	6 - 336

Tab.14 Harnblasenkarzinomstudien im Literaturvergleich

Ziel der vorliegenden Studie war es somit, den Langzeitverlauf dieser Patienten zu untersuchen.

## **5.1 Klinische Daten**

Die Altersverteilung ist in der vorliegenden Untersuchung, aufgrund der Einschlusskriterien, nur von beschränkter Relevanz.

Für das Kontrollkollektiv (KK 65) liegt der Altersgipfel bei 73,4 Jahren. In der Literatur findet man Angaben über einen Altersgipfel innerhalb der 7. Lebensdekade (Javadpour 1969, Zingg 1978, Helpap 1982, Witjes 1989). Yossepowitch et al beschrieben 2002 die höchste Anzahl von Harnblasentumoren mit 65,3 Jahren.

Das Patientengut PG 45 hat einen Altersdurchschnitt bei 39,6 Jahren. Damit liegt er höher, als in der Literatur beschrieben (Kutarski 1993). In der Studie von Johnson und Hillis 1978 lag der Altersdurchschnitt bei 35,7 Jahren.

Von den 274 in diese Arbeit aufgenommenen Patienten sind 76 % (n=207) männlich, das Geschlechtsverhältnis (männlich zu weiblich) liegt bei 3,1 zu 1.

Damit entspricht das Häufigkeitsverhältnis dem in der Literatur, das allgemein mit 3:1 (Grossmann 1980, De Vita 1993, Jocham 1994, Rübben 2001) angegeben wird.

Das Geschlechtsverhältnis der Patienten unter 40 Jahren beläuft sich in der Literatur zwischen 2,8:1 (Wan and Grossman 1989) und 8:1 (Cherrie et al 1982) und entspricht somit in etwa dem Verhältnis aller Harnblasentumorpatienten.

In unserer Untersuchung liegen die Ergebnisse aller Blasenkarzinompatienten unter 45 Jahren (PG 45) mit 3,8:1 im Rahmen der Veröffentlichungen.

Das Ergebnis des Kontrollkollektives (KK 65) mit 3:1 entspricht den Angaben in der Literatur.

Es findet sich bezüglich der Geschlechtsverteilung somit kein wesentlicher Unterschied zwischen den zwei Altersgruppen. Berücksichtigt man jedoch, dass mit steigendem Lebensalter der absolute Anteil der Männer an der Gesamtbevölkerung abnimmt, dann nimmt der relative Anteil der an Urothelkarzinom erkrankten Männern mit steigendem Alter jedoch zu.

Die 1995 von Lynch und Cohan veröffentlichte Studie bekräftigt die Aussage, dass der Anteil der Männer mit Urothelkarzinom im Vergleich zu dem der Frauen mit zunehmendem Alter stetig steigt.

Ursächlich für die erhöhte Erkrankungsrate der Männer könnte die häufigere Exposition gegen exogene Noxen in der Arbeitswelt und den Schadstoffen in den von Männern noch häufiger konsumierten Zigaretten sein (Koss et al 1969, Wynder 1977, Stasik 1988).

Nach Altwein ist eine weitere Ursache die längere Urinkarzinogenexpositionsduer bei den Männern mit gleichzeitiger obstruktiver Prostatahyperplasie.

Ein wichtiges Kriterium für den Krankheitsverlauf ist die Invasionstiefe des Tumors. Die Tumorstadien bei Erstdiagnose sind in der folgenden Tabelle 15 in einem Vergleich mit der Literatur dargestellt.

Urothelkarzinome der Harnblase bei „jugendlichen“ Patienten werden in der Literatur überwiegend als oberflächliche Tumore beschrieben (Jacobi et al 1979).

	Patienten-zahl	Ta	Ta/T1	T1	T2	T3	T4	T3/T4/Tx	Tis
eigene Daten	274								
PG 45	57	72% (41)		21% (12)					7% (4)
KK 65	217	45% (98)		52% (112)					3% (7)
Yossepowitch et al (2002)	149								
bis 40 Jahre	74	43,3% (32)		35,1% (26)	13,5% (10)			4,1% (3)	4,1% (3)
Über 65 Jahre	75	30,7% (23)		38,7% (29)	18,7% (14)			6,6% (5)	5,3% (3)
Kutarski et al (1993)	19		100% (19)						
Wan et al (1989)	35	60% (21)		5,7% (2)	8,6% (3)	8,6% (3)	2,9% (1)		2,9% (1)
Witjes et al (1989)	49	67,3% (33)		12,2% (6)	6,1% (3)	8,2% (4)	2% (1)		
Kurz et al (1987)	25	68% (17)	24% (6)		4% (1)	4% (1)			
Chang et al (1987)	25		96% (24)			4% (1)			
Fitzpatrick et al (1986)	50	84% (42)		2% (1)				14% (7)	
Johnson et al (1978)	17	23,5% (4)		29,4% (5)	17,6% (3)	17,6% (3)	5,9% (1)	5,9% (1)	

Tab.15 Tumorstadium bei Erstdiagnose von Blasenkarzinomen in Abhängigkeit von Patientenalter im Literaturvergleich

Bestätigen kann die vorliegende Untersuchung, dass der Anteil der maligneren Tumorstadien bei Primärmanifestation mit steigendem Alter zunimmt. In der Gruppe PG 45 wurden in 72 % der Fälle ein pTa- und in 21 % ein pT1 Tumor diagnostiziert. In der Kontrollkollektivgruppe KK 65 konnte bei Erstdiagnose nur noch in 45 % ein U-

rothelkarzinom im Stadium pTa beobachtet werden und in 52 % der Fälle wurde als Primärmanifestation ein pT1 Tumorstadium beschrieben.

Dies entspricht den Ergebnissen von Yossepowitch et al 2002.

Beim Differenzierungsgrad bei Erstdiagnose verhält es sich, wie die folgende Tabelle veranschaulicht, sehr ähnlich.

Der Malignitätsgrad eines Urothelkarzinoms wird durch seinen Differenzierungsgrad beschrieben. Dieses Grading stellt einen anerkannten prognostischen Parameter, wenn auch dem Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Prognose in der Literatur mehr Bedeutung beigemessen wird, für den weiteren Verlauf der Tumorerkrankung dar (Angulo 1993).

Die Übereinstimmung der histologischen Beurteilung verschiedener Pathologen ist nach einer Veröffentlichung von Robertson gering. Trotzdem wollen wir versuchen, nicht nur die Patientengruppe 45 (PG 45) mit dem Kontrollkollektiv 65 (KK65) untereinander zu vergleichen, sondern auch Beobachtungen anderer Autoren bei „jungen“ Patienten bei Erstdiagnose zu einem Vergleich mit unserer PG 45 heran zu ziehen.

	Patientenzahl	G I	G II	G III	G x	Tis
eigene Daten	274					
PG 45	57	42% (24)	46% (26)	5% (3)		7% (4)
KK 65	217	32% (69)	45% (98)	20% (43)		3% (7)
Kutarski et al (1993)	19	53% (10)	47% (9)			
Wan et al (1989)	35	48% (17)	26% (9)	23% (8)	3% (1)	
Witjes et al (1989)	49	57% (27)	28% (13)	15% (0)		
Fitzpatrick et al (1986)	50	48% (24)	36% (18)	2% (1)	14% (7)	

Tab.16 Differenzierungsgrad bei Erstdiagnose von Blasenkarzinom in Abhängigkeit von Patientenalter im Literaturvergleich

Übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur fanden wir in der der PG 45 den höchsten Anteil gut differenzierter Tumoren.

Mit steigendem Alter stieg in vorliegender Studie auch der Entdifferenzierungsgrad der erstdiagnostizierten Tumoren, so dass die Ergebnisse sich auch in diesem Punkt mit den Angaben in der Literatur decken (Briggs et al 1992).

Die größte Relevanz bezüglich des Langzeitverlaufes hat sicherlich das Rezidivverhalten und die Progressionsrate.

Die Analyse von Fitzpatrick und Reda 1986 ergab Rezidive bei 32 % der Fälle und eine Tumorprogression von 6 %. Demnach konnte bei 19 % der Rezidivpatienten eine Progression beobachtet werden. Die Ergebnisse von Witjes und Debruyne (1989) entsprechen diesen in etwa. Hier zeigte sich in 30,6 % der Fälle ein Rezidiv, eine Tumorprogression bei 6,1 %. Somit trat bei 20 % der Rezidivpatienten eine Progression auf. (Vgl. Abb.16)

In der Studie von Witjes et al muss berücksichtigt werden, dass neben den urothelialen Tumoren auch jeweils ein Adenokarzinom und ein Leiomyosarkom in die Ergebnisse eingegangen sind.

1987 berichten Kurz et al über Rezidive bei 40 % aller Patienten, die bei Erstdiagnose noch nicht 41 Jahre alt waren. Eine Progression zeigte sich in 12 % der Fälle. Folglich war bei 30 % aller Rezidivpatienten ein progressiver Krankheitsverlauf zu verzeichnen. (Vgl. Abb.16)

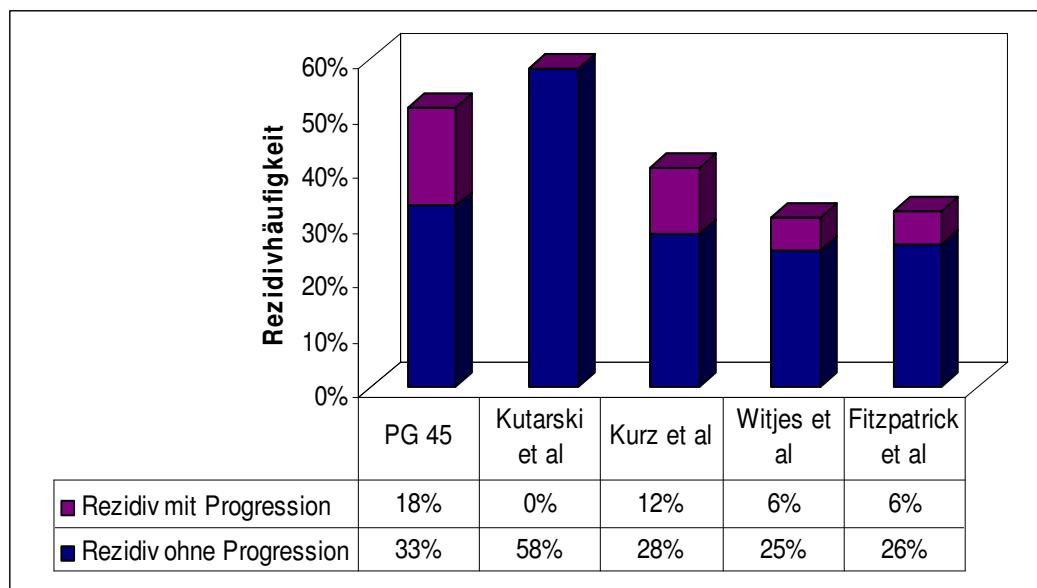


Abb.16 Rezidiv-/Progressionsverhalten im Vergleich zur Literatur

Bei Kutarski et al dagegen wurden Rezidive in 57,9 % der Fälle beschrieben. Im gesamten Follow-up konnte keine Tumorprogression registriert werden.

Yossepowitch et al zeigten 2002 eine Progression in 16 % der Fälle.

Die Patienten der PG 45 entwickelten in 51 % der Fälle ein Rezidiv. 18 % der Patienten zeigten eine Tumorprogression. Das heißt, dass bei 34 % aller Rezidivpatienten der PG 45 eine Progression beobachtet werden musste. (Vgl. Abb.16)

In punkto Rezidivhäufigkeit sind die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ungefähr zwischen denen von Kurz et al und Kutarski et al anzusiedeln, nicht jedoch bezüglich der Tumorprogression.

Bei der Progression sind die Ergebnisse in etwa in der Höhe von Yossepowitch.

Für altersunabhängige oberflächliche Harnblasenkarzinome werden in der Literatur Rezidivraten von 50 bis 70 % angegeben. In 10 bis 30 % dieser Fälle kommt es zu einer Änderung der Infiltrationstiefe bzw. Progression (Zaak 2003). Flamm et al berichten 1990 von einer Tumorprogression bei 20,3 % der Patienten mit oberflächlichem Urothelkarzinom.

Somit liegen die Ergebnisse bezüglich der Rezidivrate und der Progressionshäufigkeit der PG 45 auf dem Niveau der publizierten altersunabhängigen Werte.

Eine deutlich niedrigere Rezidivrate war in dem KK 65 zu verzeichnen. Hier erlitten 35 % der Patienten ein Rezidiv.

Diese im Vergleich zu der PG 45 geringere Häufigkeit hängt wahrscheinlich mit der deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeit zusammen. Durchschnittlich beträgt diese im KK 65 4,9 Jahre und somit nur 64 % des durchschnittlichen Follow-up der PG 45 (7,6 Jahre).

Nach Kaplan-Meier-Schätzung betrug die tumorspezifische Rezidivrate nach zehn Jahren in der KK 65 61,6 % gegenüber 51,6 % bei der PG 45.

Apel berichtete 1993, dass Tumorrezidive der primär oberflächlichen Blasentumoren am häufigsten in den ersten zwei Jahren nach TUR diagnostiziert werden.

Fitzpatrick und Reda beobachteten 1986, bei Patienten unter einem Alter von 40 Jahren bei Erstmanifestation, 10 von 16 aufgetretenen Rezidiven innerhalb der ersten drei Monate nach Primärtherapie.

Ein derart frühes Auftreten von Rezidiven kann durch die Ergebnisse unserer Untersuchung nicht bestätigt werden. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug bei der PG 45 89 Monate und bei dem KK 65 72 Monate.

Die maximal rezidivfreie Zeit nach der Erstdiagnose eines Urothelkarzinoms betrug in unserer Studie (PG 45) 21 Jahre. Ein weiterer Patient (PG 45) entwickelte 18 Jahre nach Erstmanifestation ein Rezidiv.

Damit kann den Resultaten von Morris et al (1995) nicht zugestimmt werden, die nach einer zehnjährigen rezidivfreien Zeit nur in 2 % aller Fälle Spätrezidive beschrieben.

Kutarski et al haben 1993 vor Spätrezidiven junger Patienten gewarnt. Bei ihrer Studie kam es noch nach 7 rezidivfreien Jahren zu einem erneuten auftreten der malignen Erkrankung.

Bereits 1975 beschrieb Koss eine steigende Rezidivrate beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom von 45 % nach fünf Jahren auf 80 % nach acht Jahren.

Eine bedeutsame Therapieoption ist die Zystektomie, besonders bei muskelinvasiven Tumoren ( $T>1$ ). In der vorliegenden Untersuchung wurden in der PG 45 drei Patienten zystektomiert. Davon war ein Tumor (33 %) bereits muskelinvaskiv ( $>T1$ ).

Im Vergleich zu Yossepowitch et al (2002), in der Studie wurden 17 von 74 (23 %) „jungen“ Patienten zystektomiert, haben wir mit 5 % ( $n=3/57$ ) einen sehr geringen Wert.

Anzufügen ist jedoch, dass in der oben genannten Studie nur 82,5 % der Erstdiagnosen ein Tumorstadium kleiner T2 hatten und sich somit 59 % der Zystektomiepräparate als muskelinvaskiv ( $>T1$ ) zeigten.

Bedenkenswert hoch ist in diesem Zusammenhang die Zahl der klinischen Stadieneinschätzungen („Understaging“). Amling et al fand 1995 bei 35 % aller klinisch diagnostizierten Tis/ Ta - und bei 30 % aller T1 Tumoren ein höheres Stadium im Zystektomiepräparat.

In 26 % der Fälle fand sich sogar ein muskelinfiltrierender Tumor. Im selben Jahr stellte Freeman et al die Therapieoption der radikalen Zystektomie auch bei oberflächlichen Tumoren zur Diskussion.

Das richtungweisende und häufigste Primärsymptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Makrohämaturie. Sie tritt in bis zu 80 % aller Fälle auf (Brandhauer et al 1986).

Wie bereits in zahlreichen Studien beschrieben und auch durch unsere Untersuchung erneut bestätigt, trifft das in gleichem Maße für „junge“ Patienten (PG 45), wie für „ältere“ (KK 65) zu. (Vgl. Tab.17)

In einigen Fällen treten auch Symptome wie eine Dysurie, Pollakisurie und Cystitis auf. Alle Symptome können einzeln oder auch in Kombination miteinander in Erscheinung treten. Auch hier unterscheiden sich die Symptome der juvenilen Patienten nicht von denen der älteren Patienten. (Vgl. Tab.17)

Eine in der Literatur nicht so häufig beschriebene Konstellation sind die beschwerdefreien Patienten bzw. die Patienten mit Mikrohämaturie, welche in einer Routinekontrolle auffällig werden. (Vgl. Tab.17)

Die Analyse des KK 65 war aufgrund der Datenlage nur eingeschränkt möglich. (Vgl. Tab.17)

	Makrohämaturie	Dysurie	Pollakisurie	Cystitis	Symptomfrei/ Mikrohämaturie	Lymphknotenschwellung
PG 45	80%	5%		2%	11%	
KK 65	82%	11%		7%		
Kutarski et al (1993)	95%	5%		5%	5%	
Wan et al (1989)	80%	6%	6%			
Witjes et al (1989)	82%	10%	10%			
Kurz et al (1987)	84%	24%	24%			
Chang et al (1987)	92%					
Fitzpatrick et al (1986)	90%	10%	10%			
Cherrie et al (1982)	74%	15%	15%			

Tab. 17 Primärsymptomatik beim Urothelkarzinom im Literaturvergleich

Die Ursachen des Harnblasenkarzinoms sind bis auf exogene Noxen wie Nikotin und bestimmte Schadstoffe noch nicht erforscht. Der am häufigsten untersuchte Risikofaktor für die Entstehung von Harnblasentumoren ist der Tabak.

Laut Morrison et al (1984) haben Raucher ein vierfach erhöhtes Risiko ein Blasenkarzinom zu entwickeln, als Nichtraucher. Nach Cole bzw. Claude et al (1971,1986) ist dieses Risiko sogar bis zu 6fach erhöht.

Die Studie von Raitanen et al (1995) negiert zwar den Einfluss von Tabak auf Stadium, Entdifferenzierungsgrad und Metastasierungsverhalten des Tumors, beschrieben wird jedoch die schlechtere Prognose der Raucher gegenüber den Nichtrauchern. Während 40 % der Raucher innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose verstarben, waren es nur 27 % der Nichtraucher.

Fitzpatrick et al verglichen in ihrer Studie von 1986 den Nikotinabusus mit dem Auftreten von Rezidiven. Zehn von 16 Rezidivpatienten (62,5 %) waren Raucher (Ge-

samtanteil in der Studie 63,5 %). Folglich ist zwar der Anteil der Transitionalzellkarzinode bei Nikotinabusus erhöht (Raucher in der Gesamtbevölkerung 32 %), es bestand jedoch kein Unterschied in der Rezidivwahrscheinlichkeit zwischen den Rauchern und den Nichtrauchern.

Kurz et al berichten 1987 über einen Anteil von 64 % Rauchern unter den bis zu 40 jährigen Urothelkarzinompatienten, Wan et al registrierten 1989 86 %.

Diese Zahlen entsprechen den Ergebnissen unserer Studie. In der PG 45 konnten wir in 62 % Raucher beobachten, 26 % gaben an Nichtraucher zu sein und bei 12 % war dieser Punkt nicht eruierbar.

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (2004) beträgt der Raucheranteil in der Gesamtbevölkerung in Deutschland 27,4 %.

Ein Rezidiv konnte bei 63 %, eine Progression bei 14 % der rauchenden Patienten beobachtet werden.

Die Ergebnisse bezüglich der Rezidivrate bestätigen die Aussagen der Studie von Fitzpatrick et al.

Ebenso ist die Progressionswahrscheinlichkeit Nikotinunabhängig.

Leider konnte der Nikotinkonsum im KK 65 nicht ausgewertet werden, da die Angaben bezüglich des Abusus in vielen Fällen unzureichend waren.

Nach Malkowicz et al (1990) beträgt die Häufigkeit simultan oder konsekutiv auftretender Übergangszellkarzinome des oberen Harntrakts etwa 3 %.

Holmang et al konnten 1995 bei 176 Patienten, mit einer Follow-up Dauer von mindestens 20 Jahren, 3 Karzinome des oberen Harntrakts diagnostizieren, Holmang et al bekräftigten ihre Ergebnisse mit einer zweiten Studie 1998, in der Langzeitverläufe von oberflächlichen Blasentumoren zeigten, dass die Entwicklung von zusätzlichen Urothelkarzinomen im oberen Harntrakt mit weniger als 1 % sehr selten ist.

Nur einen einzigen Tumor des oberen Harntrakts brachte die Untersuchung von Walzer et al (1983) bei 337 Patienten, mit einem Mindest-Follow-up von 9 Jahren, hervor. Dieses Ergebnis brachte sie zu der Aussage, Urogramme seien in der Nachsorge des oberflächlichen Urothelkarzinoms in Bezug auf eine Kosten-, Nutzenanalyse, wenig sinnvoll.

Dem widersprachen Pollack et al in ihrer Veröffentlichung von 1985.

Auch Kutarski et al konnten in ihrer Studie keinen einzigen Tumor des oberen Harntrakts identifizieren.

In unserer Untersuchung wies ein Patient im Laufe seiner Harnblasenkarzinomerkrankung ein zusätzliches Karzinom des Nierenbeckens auf. Bei diesem Patienten handelte es sich bei der Erstdiagnose um ein pT1GIII Blasenkarzinom.

Ein zweiter Patient wurde mit Ureterentumoren im weiteren Krankheitsverlauf auffällig. Primär litt er unter einem pTaG1 Tumor.

Bei zwei weiteren Patienten wurden im Verlauf ihrer Blasenerkrankung zusätzliche maligne Tumoren diagnostiziert (Prostata-, Magen-Ca).

Leider sind die Fallzahlen in diesem Punkt zu gering, um eine verlässliche Aussage bezüglich Sinn oder Unsinn des Urogramms in der Nachsorge des Harnblasenkarzinoms zu machen. In Anbetracht der damit verbundenen Kosten auf der einen Seite und dem Sicherheitsbedürfnis der Patienten auf der anderen Seite kann ein Urogramm dementsprechend im Einzelfall diskutiert werden.

Wir raten zu einem Nachsorgeschema, welches ein Urogramm einschließt, wie in Kapitel 1.8.1 aufgeführt.

*Die Analyse von 274 Fällen erlaubt folgende Feststellungen:*

- Die Inzidenz von Blasentumoren steigt mit wachsendem Alter
- Die Anzahl der tiefer infiltrierenden Tumore steigt mit wachsendem Alter
- Die Anzahl der schlecht differenzierten Tumore steigt mit wachsendem Alter
- Die Rezidive treten bei der PG 45 auch nach weit über 10 tumorfreien Jahren noch auf.
- Die Makrohämaturie ist das mit Abstand häufigste Primärsymptom/ erste Anzeichen.
- Die Anzahl der Urothelkarzinome bei Nikotinabusus ist deutlich erhöht.

## 5.2 Fazit:

Auch wenn das Transitionalzellkarzinom der Harnblase bei Patienten unter 45 Jahren selten auftritt und oftmals oberflächlich ist, darf es sicherlich nicht als klinisch und morphologisch benigne eingestuft werden.

Die Prognose „junger“ Patienten mit einem Urothelkarzinom unterscheidet sich nicht von der „älterer“ Patienten. Die vergleichsweise hohe Rezidiv- und Progressionsrate bei jungen Patienten, selbst nach langen rezidivfreien Intervallen, macht eine langjährige bis lebenslange Nachsorge notwendig. Diese erhöhte Rate an Rezidiven und Krankheitsprogression bei jungen Patienten mit eigentlich positiveren tumorbiologischen Kriterien sollte Anlass zu weiteren Untersuchungen geben bezüglich ihrer Ursache. Insbesondere wäre es von grossem Interesse, einen Tumormarker zu identifizieren, welcher bei dieser Gruppe junger Patienten eine wenig invasive und zuverlässige Nachsorge ermöglicht. Da die Rezidivrate auch bei Patienten mit initial wenig fortgeschrittenen Karzinom signifikant ist, sollten auch bei diesen Patienten mit einem Karzinom im Stadium pTa engmaschige Kontrollen erfolgen.

Die Tumornachsorge bei diesen Patienten sollte auch im Langzeitverlauf den Richtlinien älterer Patienten entsprechen.

## 6. Literaturverzeichnis

Ahmed FE, Thomas DB (1992)

Assesment of the carcinogenity of the non-nutritive sweetener cyclamate

Crit Rev Toxicol 22:81-118

Altwein JE (1986)

Urologie

2. Auflage, Stuttgart, S.191-201

Amling CL, Trasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF (1995)

Radical cystectomy for stages Ta Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder

J Urol 151:31-35

Anichkov NM, Nikonov AA (1982):

Primary malignant melanomas of the bladder

J urol 128: 813-815

Angulo JC, Lopez JI, Flores N, Toledo JD

The value of tumour spread, grading and growth pattern as morphological predictive parameters in bladder carcinoma. A critical revision of the 1987 TNM classification

J Cancer Res Clin Oncol 119(10): 578-93

Apel PD (1993)

Follow-up of patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: the case for a change in policy

Br J Urol 72: 135-142

Armstrong BK (1985)

Saccharin/ cyclamates: epidemiological evidence

IARC Sei Publ 65: 129-143

Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA (1987)  
Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-control follow-up study  
Am J Med 83: 1-9

Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH (1996)  
Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT  
Eur Radiol 6: 129-133

Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, de la Rosette JJ, van der GM (1999)  
MR imaging of the male pelvis  
EUR Radiol 9: 1722-1736

Bedwani R, Renganathan E, El Kwhsky F et al (1998)  
Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt  
Br J Cancer 77: 1186-1189

Beer M, Schmidt H, Riedl R (1989)  
Klinische Wertigkeit des präoperativen Stagings von Blasen und Prostatakarzinomen mit NMR und Computertomographie  
Urologe A 28: 65

Benson RC, Tomera KM, Kelalis PP (1983):  
Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents  
J Urol 130: 54-55

Blandy JP, England HR, Evans SJW, Hope-Stone HF, Mair GM, Mantell BS, Oliver RT, Paris AM, Risdon RA (1980)  
T3 bladder cancer: the case for salvage cystectomy  
Br J Urol 52: 506-510

Bonadonna G, Robustelli della Cuna G (1988):  
Handbook of Medical Oncology  
Milano, Italy

Brandauer K, Frohmüller H (1986)  
Urologie in der Praxis  
VCH Verlag, Weinheim 208-220

Brauers A, Jung P, Jakse G (1999)  
Tumor-adopted diagnosis of bladder cancer  
Urol Int 63: 22-26

Briggs NC, Young TB, Gilchrist KW, Vaillancourt AM, Messing EM (1992)  
Age as a predictor of an aggressive clinical course for superficial bladder cancer in men  
Cancer Vol 69 No.6 1445-1451

Busch C, Algaba F (2002)  
The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems.  
Virch Arch 441: 105-108

CancerHelp UK  
[www.cancerhelp.org.uk](http://www.cancerhelp.org.uk)

Case, R.A.M. (1966):  
Tumors of the urinary tract as an occupational disease in several industries  
Ann R Coll Surg Engl 39: 213

Case, R.A.M., Hosker M.E., Mc Donald, D.B., Pearson, J.T. (1954)  
Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the Britisch chemical industry. Role of anilin, benzidine, alpha-naphtylaminen and beta-naphtylamine.  
Br J industry. Med. 1: 54

Chang SY, Ma CP (1987):  
Transitional cell carcinoma of the urinary bladder in patients under 40 years of age  
Br J Urol 60: 343-344

Chen CY, Chuang YC, Lin TM, Wu HY (1985):  
Malignant neoplasm among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan:  
high-arsenic artesian well water and cancers  
Cancer Res 45: 5895-5899

Cherrie RJ, Lindner A, De Kernion JB (1982):  
Transitional cell carcinoma of bladder in first four decades of life  
Urology 20: 582-584

Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R, Paczkowski K, Schneider J, Schubert H (1986)  
Life-style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract  
Am J Epidemiol 124: 578-589

Colby TV (1980):  
Carcinoid tumour of the bladder: A case report  
Arch. Pathol Lab Med 104: 199-200

Cole P, Monson RR, Haning H, Friedell G (1971)  
Smoking and Cancer of the lower urinary tract  
New Engl J of Med 284: 129-134

Cole TJ (1973)  
Smoking and cancer  
Lancet 7: 49

Cutler SJ, Young JL Jr (1975)  
Ncidence of cancer in United States blacks  
Cancer Res 35: 3523-3536

De Vita VT jr., Hellman S, Rosenberg SA (1993):

Cancer principles and practice of oncology

Vol 1, 4<sup>th</sup> edition

DGU (1998)

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms

Urologe A 37: 440-457

Eble JE, Sauter G, Epstein IJ, Sesterhenn IA (2004)

Tumours of the urinary system and male genital organs, WHO classification of tumours

IARC Press, Lyon

England HR, Blandy JP (1981)

The correlation of T1 bladder tumour history with prognosis and follow-up requirements

Br J Urol 53: 593-597

Epstein JI, Armin AB, Reuter VR, Mostofi FK and the Bladder Consensus Conference Committee (1997)

The World Health Organisation/ International Society of Urological Pathology consensus Classification of urothelial neoplasms of the urinary bladder  
Am J Surg Pathol 22: 1435-1448

Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP (1979)

The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy

J Urol 122: 163-164

Filbeck T, Rössler W, Straub M (1999)

Clinical results of the transurethral resection and evaluation of superficial bladder carcinomas by means of fluorescence diagnosis after intravesical instillation of 5-aminolaevulinic acid

J Endourol 13: 117-121

Fitzpatrick JM, Reda M (1986)  
Bladder carcinoma in patients 40 years old or less  
J Urol 135: 53-54

Flamm J (1990)  
Superficial bladder cancer in patients under 40 years of age. Efficacy of topical prophylaxis.  
Br J Urol 66: 286-287

Flamm J, Havelec L (1990)  
Risikofaktoren beim primären oberflächlichen Harnblasenkarzinom  
Akt Urol 21: 69-76

Fleshner N, Garland J, Moadel A, Herr H, Ostroff J, Trambert R, O'Sullivan M, Russo P (1999)  
Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder  
Cancer 86:2337-2345

Folsom et al (2002)  
Cigarette smoking confirmed as risk for urinary bladder cancer in women  
Cancer 95:2316-2323

Freiha F, Reese J, Torti F (1996)  
Randomized trial of radical cystectomy vs radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer  
J Urol 155: 495-500

Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AP, Skinner EC, Chen SC, Groshen S, Lieskovsky G, Boyd SD, Skinner DG (1995)  
Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction  
Cancer Vol 76 No5: 833-39

Froom P, Ribak J, Benbassat J (1994)  
Significance of microhaematuria in young adults  
Br Med J 288: 20-22

Gillenwater JY (1991):  
Adult and pediatric Urology  
Mosby Years Book, St. Louis, 1135-1174

Griffin PP, Perrone TL, Szyfelbein WA (1982)  
Ta bladder cancer: location, recurrence and progression  
J Urol. 54:152-54

Grossmann HB (1980)  
Das Blasenkarzinom  
Extracta urol. 3:55

Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K (1988)  
The ileal neobladder  
J Urol 139: 39-42

Hautmann RE, Miller K, Steiner U, Wenderoth (1993)  
The ileal neobladder: 6 years of experience with more than 200 patients  
J Urol 150: 40-45

Hautmann RE, dePetriconi R, Gottfried HW et al (1999)  
The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11  
years of follow up  
J Urol 161: 422

Hautmann RE (2001)  
15 Jahre Erfahrung mit der Ileumneoblase. Was haben wir gelernt?  
Der Urologe A 40-5 360-367

Helpap B, Giesbert A (1982)  
Grading und Staging von urothelialen Harnblasenkarzinomen  
Dtsch. Med. Wschr. 107: 1274-1279

Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, Hawkins ER (1983)  
Superficial bladder cancer: Progression and recurrence  
J Urol 130: 1083-86

Helpap B, Köllermann J (2000)  
Neuerungen in der histologischen WHO-Klassifikation urothelialer Harnblasentumoren und abnormer flacher Urothelläsionen  
Urologe B 40: 338-344

Herr HW (1999)  
The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors  
J Urol 162: 74-76

Herr HW (2000)  
Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumours: 15-year outcome  
J Urol 163: 60-61

Hoffmann D, Hecht SS, Omaf RM, Wynder EL, Tso TC (1976)  
Chemical studies on tobacco smoke. XLII. Nitrosonornicotine: presence in tobacco, formation and carcinogenicity  
IARC Sci Publ 14: 307-320

Hofstetter A (1992)  
Application of lasers in bladder cancer  
Semin Surg Oncol 8: 214-216

Hofstetter A (1994)  
Laseranwendung beim Harnblasenkarzinom  
Urologe A 33: 288-290

Hofstetter A, Kriegmair M, Baumgartner R (1994)  
Evaluation of laser treatment of bladder cancer.  
Smith JA (ed). Lasers in Urological Surgery. Mosby-Year-Book, Chicago, pp 114–125

Hofstetter A, Zaak D (2000)  
Diagnosis and Treatment of Nonmetastasized superficial bladder cancer must be reconsidered.  
Lasermazin 15: 206–211

Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL, Walzer Y, Soloway MS (1995)  
The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years  
J Urol 153: 1823-1827

Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL (1998)  
Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary  
J Urol 160: 45-48

Horstmark JG, Laerum OD, Farsund T (1984)  
Seasonal variations of symptoms and occurrence of human bladder carcinomas  
Scand J Urol Nephrol 18: 107-111

Huff JE (1991)  
Carcinogenicity of ochratoxin A in experimental animals  
IARC Sci Publ 115: 229-244

Iori F, De Dominicis C, Liberti M, Frioni D, Vahedi M, Leonardo C, De Nunzio C, Laurenti C (2001):  
Superficial bladder tumors in patients under 40 years of age: Clinical prognostic and cytogenetic aspects  
Urol int 67: 224-227

Jacobi GH, Jacobi-Hermanns E, Altwein JE (1979)  
Die Prognose des Harnblasenkarzinoms  
Thieme Verlag, Stuttgart

Jager GJ, barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ (1996)  
Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma : MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradinet echo-echo sequence  
Urol Clin North Am 167 : 1503-1507

Javadpour N, Mostofi FK, (1969):  
Primary epithelial tumors of the bladder in the two first decades of life  
J Urol 101: 706-710

Jichlinski P, Forrer M, Mizeret J et al (1997)  
Clinical evaluation of a method for detecting superficial surgical transitional cell carcinoma of the bladder by light-induced fluorescence of protoporphyrin IX following the topical application of 5-aminolevulinic acid: preliminary results  
Lasers Surg Med 20: 402-208

Jichlinski P (2003)  
New diagnostic strategies in the detection and staging of bladder cancer  
Curr Opin Urol 13: 351-355

Jimenez VK, Marshall FF (2002)  
Surgery of bladder cancer  
In: Walsh et al (eds) Campbell's Urology 8th ed: pp 2819–44

Jocham D (1994)  
Maligne Tumoren der Harnblase  
In: Praxis der Urologie S.53-4

Johnson DE, Hillis S, (1978):  
Carcinoma of the Bladder in patients less than 40 years old  
J Urol 120: 172-173

Kaasinen E, Rintala E, Hellström P et al (2000)  
The significance of perioperative mitomycin c instillation in frequently recurrent  
superficial bladder carcinoma  
Eur Urol 37 (Suppl): 111

Kälble T, Riedasch G, Pomer S, Möhring K (1988)  
Harnblasentumoren unter Immunsuppression nach Nierentransplantation  
Akt Urol 19:304-309

Kantor AF, Hartge P, Hoover RN et al (1985)  
Familial and environmental interactions in bladder risk  
Int J C 35: 703

Kaufman JM, Fam B, Jacobs SC, Gabilondo F, Yalla S, Kane JP, Rossier AB (1977)  
Bladder cancer and squamos metaplasia in spinal cord injury patients  
Urology 118: 967-971

Kiemeney LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Koper NP, Verbeek AL, Debruyne FM (1994)  
Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial  
bladder cancer? A decision analysis  
BJU 73: 164-171

Klän R, Loy V, Huland H (1991)  
Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with  
stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder  
J Urol 146: 316–318

Kleinermann RA, Boice JD Jr, Storm HH, Andersen A, Pukkala E, Lynch CF, Hankey BF, Flannery JT (1995)

Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study

Cancer Aug 1; 76(3): 442-52

Kleinschmidt K, Gnann R, Gschwend JE et al (2000)

Experience with a new ileo-ureteral anastomosis for the ileal neobladder

J Urol 163 (Suppl): 350

König F, McGovern FJ, Larne R et al (1999)

Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolaevulinic acid

BJU International 83: 129-135

Köhrmann KU, Woeste M, Kappes J, Rassweiler J, Alken P (1994)

Der Wert der transurethralen Nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom

Akt Urol 25: 208–213

Koss LG, Melamed MR, Kelly RE (1969)

Further cytologic and histologic studies of bladder lesions in workers exposed to para-aminodiphenyl: Progress report

J. Natl. Cancer Inst. 43: 233

Kriegmair M, Waidelich R, Lumper W, Ehsan A, Baumgartner R, Hofstetter A (1995)

Integral photodynamic treatment of refractory superficialbladder cancer

J Urol 154(4): 1339–41

Kriegmair M, Baumgartner R, Lumper W, Waidelich R, Hofstetter A (1996)

Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamictherapy of superficial bladder cancer

Br J Urol 77(5): 667–671

- Kriegmair M, Zaak D, Stepp H et al (1996)  
Detection of early bladder cancer supported by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence  
J Urol 155: 105-110
- Kriegmair M, Zaak D, Stepp H, Stepp HG Baumgartner R, Knuechel R, Hofstetter A (1999)  
Transurethral resection and surveillance of bladder cancer supported by 5-aminolevulinic acid- induced fluorescence endoscopy  
Eur Urol 36: 386-392
- Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, Rassweiler J, Jocham D, Eisenberger F, Tauber R, Stenzl A, Hofstetter A (2002)  
Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy  
J Urol 168(2): 475-478
- Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R (1992)  
Life-style and occupational risk-factors for bladder cancer in Germany. A case-control study  
Cancer 69: 1776-1790
- Kurz KR, Pitts WR, Vaughan ED (1987):  
The natural history of patients less than 40 years old with bladder tumors  
J Urol 137: 395-397
- Kutarski PW, Padwell A (1993):  
Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults  
Br. J Urol 72: 749-755

Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, Stanisic TH, Smith JA, Sullivan J, Sarosdy MF, Crissman JD, Coltman CA (1991) A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med 325: 1205–09

Lee LW, Davis E (1953)  
Gross urinary hemorrhage  
J Amer Med Ass 153: 782

Lehmann J, Retz M, Stöckle M (2002)  
Chemotherapy in the post-MVAC era: the case for adjuvant chemotherapy.  
World J Urol 20: 144–150

Lipponen P.K., Eskelinen M.J., Collan Y., Pesonen E. (1990)  
DNA ploidy and s-phase fraction in human bladder cancer  
Urol int. 45(1): 4-9

Liedl B, Treiber U, Zaak D (2003)  
Tumornachsorge Harnblasenkarzinom  
In: Tumormanual Tumorzentrum München

Locke R, Hill DE, Walzer Y (1985)  
Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage  
J Urol 133: 1034-1035

Logothesis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeu FH, Sella A, Ogden S, Smith T, Swanson DA, Babaian RJ, Wishnow KI, von Eschenbach (1988)  
Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for bladder cancer  
J Clin Oncol 6: 1590-1596

Lopez-Abente G, Gonzales CA, Errezola M et al (1991)  
Tobacco smoke inhalation pattern, tobacco type, and bladder cancer in Spain  
Am J Epidemiol 134: 830-839

Lopez-Beltran A, Montironi (2004)  
Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification  
Eur Urol 46(2):170-176

Lucas SB (1982)  
Squamos-cell carcinoma of the bladder and schistosomiasis  
East African medical journal 59: 345-351

Lutzeyer W, Rübben H, Dahm H (1982)  
Prognostic parameters in superficial bladder cancer  
J Urol 127: 250-252

Lynch CF, Cohen MB (1995)  
Urinary System  
Cancer Supp. 75: 316-329

MacVicar AD (2000)  
Bladder cancer staging  
BJU Int 86 (Suppl 1): 111-122

Madgar I, Goldwasser B, Nativ O, Hanani Y, Jonas P.  
Long-term followup of patients less than 30 years old with transitional cell carcinoma  
of bladder  
J Urol. 1988 May;139(5):933-4.

McCarthy JP, Gavrell GJ, LeBlanc GA (1979):  
Transitional cell carcinoma of bladder in patients under thirty years of age  
Urology 8: 487-489

McCredie M, Stewart JH, Ford JM, McLennan RA (1983)  
Phenacetin-containing analgetics and cancer of the bladder or renal-pelvis in women  
Br J Urol 55:220-224

McGuire EJ, Weiss RM, Baskin AM (1973):  
Neoplasms of transitional cell origin in the first twenty years of life  
Urology 1: 57-59

Malkowicz SB, Skinner DG (1990)  
Development of upper tract carcinoma after cystectomy for bladder carcinoma  
Urology 36(1): 20-2

Martinez-Pineiro JA, Arocena F, Escudero A (1990a)  
Neoadjuvant cisplatin for locally advanced TCC of the urinary bladder: a prospective study of the CUETO Group (meeting abstract)  
Eur Urol 18 (Suppl1): 149

Mersdorf, Brauers A, Wolff JM, Schneider V, JakseG (1998)  
TUR for superficial bladder carcinoma: A must?  
J Urol 159 (5): 143

Moore LE (2002)  
Arsenic exposure may lead to more aggressive bladder cancers  
J Natl Cancer Intl 94:1688-1696

Morris SB, Gordon EM, Shearer RJ, Woodhouse CRJ (1995)  
Superficial bladder cancer: for how long should a tumor-free patient have a check cystoscopies?  
Br J Urol 75: 193-196

Morrison AS, Cole P (1976)  
Epidemiology of bladder cancer  
Urol Clin North Am 3:13-29

Mostafa MH, Helmi S, Badawi AF, Tricker AR, Spiegelhalder B, Preussmann R (1994)

Nitrate, nitrite and volatile N-nitroso compounds in the urine of Schistosoma haematobium and Schistosoma mansoni infected patients  
Carcinogenesis 15: 619-625

Mostofi FK (1973)

Histologic typing of urinary bladder tumors  
World Health Organization

Mostofi FK, Davis Cr Jr, Sesterhenn IA (1999):

Histological typing of urinary bladder tumours  
World Health Organisation International histological classification of tumors  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York Tokyo

Nakanishi K, Hirose M, Ogiso T, Hasegawa R, Arai M, Ito N (1980)

Effects of sodium saccharin and caffeine on the urinary bladder of rats treated with n-butyl-n-(4-hydroxybutyl)nitrosamine  
Gann 71: 490-500

Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R, members of the European Organization for Research and Treatment of cancer (1993)  
A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder  
J Urol. 149(4):749-52

Oosterlinck W, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C, Neal D, Calais da Silva F (2000)  
Guidelines on bladder cancer  
European Association of Urology

Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C (2002)  
The EAU Working Group on Oncological Urology: Guidelines on Bladder Cancer  
Eur Urol 41: 105–112

Ordonez NG, Khorsand J, Ayala AG, Sneige N et al (1986):  
Oat cell carcinoma of the urinary tract. An immunhistochemical and electron  
microscopic study  
Cancer 58: 2519-2530

Otto T, Krege S (1999)  
Aktuelle Aspekte in der operativen Therapie des Harnblasenkarzinoms  
Der Urologe B 39-4 310-312

Pacchioni D, Martone T, Ghisolfi G, Bussolati G, Tizzani A, Casetta G, Vineis P  
(1997)  
Tabacco smoke, recurrences, and p53/bcl-2 expression in bladder cancer  
Carcinogenesis 18: 1659-1661

Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneighini A, Artibani W, Garbeglio A (1991)  
Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: A  
clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes  
and metastases classification  
J Urol 14:45-50

Pearson RM, Soloway MS (1978)  
Does cyclophosphamid induce bladder cancer?  
Urology 11: 437-447

Pederson-Blergaard J, Ersboll J, Hansen VL et al (1988)  
Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-  
Hodgkin's lymphoma  
N Engl J Med 318: 1028-1032

Petkova-Bocharova T, Castegnaro M (1991)  
Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumors in Bulgaria  
IARC Sei Publ 115: 135-137

Pollack HM, Banner MP (1985)  
Current status of excretory urography. A premature epitaph?  
Urol Clin North Am 12(4): 585-61

Raitanen MP, Nieminen P, Tammela TLJ (1995)  
Impact of tumour grade, stage, number and size, and smoking and sex, on survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder  
Br J Urol 76: 470-474

Rehn L (1895)  
Blasengeschwüste bei Fuchsin-Arbeitern  
Arch. Klin. Chirugie 50: 588-600

Reitsma DJ (1989)  
Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG) Tice strain on flat carcinoma in situ of the bladder  
In: Debruyne FMJ, vdMeijden APM (eds) BCG in superficial bladder cancer. Liss, New York, pp 171–177

Riedl CR, Daniltchenko D, Koenig F, Simak R, Loening SA, Pflueger H (2001)  
Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer  
J Urol 165(4): 1121–23

Roth S, Wistuba S, van Ahlen H, Leusmann DB, Hertle L (1993)  
Operative Harnableitung: Grundlagen der sinnvollen Nachsorge  
Urologe A 32: 260-270

Rübben HD, Jocham D (1991)  
Therapie des oberflächlichen Blasenkarzinoms  
Urologe A 30: 2-9

Rübben H, Otto T (1997)  
Harnblasenkarzinom  
In: H. Rübben (ed) Uroonkologie. Springer, Berlin,Heidelberg, S. 85–178

Rübben H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F, Lagrange W, Giani G, and members of the registry for urinary tract tumors RWTH (1998)  
Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors  
J Urol 139: 283-285

Rübben H, Otto T (2001)  
Harnblasenkarzinom.  
In: H. Rübben (ed) Uroonkologie. Springer, Berlin,Heidelberg, S. 85–168

Scher HI (1996)  
Editorial comment  
J Urol 155: 499-500

Schmähl D, Habs M, Lorenz M, Wagner I (1982)  
Occurrence of second tumors in man after anticancer drug treatment  
Cancer Treat Rev 9:167-194

Sella A, dexeus FH, Chong C, Ro JY, Logothetis CJ  
Radiation therapy-associated invasive bladder tumors  
Urology Mar; 33(2): 185-8

Skinner DG, Daniels JR, Russel CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nochols P, Kern W, Kralo M, Groshen S (1991)  
The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer:  
a prospective comparative trial  
J Urol 145: 459-467

Slattery ML, Schumacher MC, West DW, Robinson LM (1988)

Smoking and bladder cancer

Cancer 61: 402-408

Smith JA Jr (1992)

Laser surgery for transitional cell carcinoma. Technique, advantages, and limitations.

Urol Clin North Am Aug 19(3): 473–483

Smith JA (1999)

Patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder and their smoking status

Cancer 86: 2192-2194

Sobin DH, Wittekind C (2002)

TNM classification of malignant tumours

Wiley Liss, 6<sup>th</sup> edition New York

Stasik MJ (1988)

Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-to-luidine cohort

Int Arch Occup Environ Health 60: 21-24

Statistisches Bundesamt (2004)

[www.destatis.de](http://www.destatis.de)

Stein JP (2000)

Indications for early cystectomy.

Semin Urol Oncol 18: 289–295

Steinbach P, Kriegmair M, Baumgartner R, Hofstädter F, Knüchel R (1994)

Intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid: the fluorescent metabolite is limited to urothelial cells.

Urology 44: 676–681

Stöckle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R (1986)  
Radikale Zystektomie – Oft zu spät?  
Akt Urol 17: 234-239

Stöckle M, Wellek S, Meyenburg M, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, Thüroff JW, Huber C, Hohenfellner R (1996)  
Radical cystectomy with or without adjuvant pochemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement  
Urology 48: 868-875

Stone J.H., Hodges C.V. (1966)  
Radical cystectomy for massive bladder cancer  
J. Urol. 96: 207

Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL (2002)  
Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials.  
J Urol. Nov; 168(5):1964-70

Takashi M, Murase T, Mizuno S, Hamajima N, Ohno Y (1987)  
Multivariate evaluation of prognostic determinants in bladder cancer patients  
Urol int. 42: 368-74

Talbot RW, Bannister JJ, Hills NH (1984)  
A haematuria diagnostic service in a district general hospital  
Ann R Coll Surg Engl 66: 348-350

Thompson IM, Peek M, Rodriguez FR (1987)  
The impact of cigarette smoking on stage, grade and number of recurrences of transitional cell carcinoma of the bladder  
J Urol 137: 401-403

Thompson RA, Campbell EW, Kramer HC, Jacobs SC, Naslund MJ (1993)  
Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer  
J Urol 149: 10-14

Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS, Grigor KM, Hall RR, Hargreave TB, Munson K, Newling DW, Richards B, Robinson MR, Rose MB, Smith PH, Williams JL, Whelan P (1996)  
The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up  
J Urol. 155(4):1233-8.

Trasher JB, Crawford ED (1993)  
Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder  
J Urol 149: 957-972

Tricker AR, Stickler DJ, Chawla C, Preussmann R (1991)  
Increased urinary nitrosamine excretion in paraplegic patients  
Carcinogenesis 12: 943-946

Turner WH, Studer UE (1997)  
Reconstruction of the urinary tract after radical cystectomy: the case for continent urinary diversion  
Urology 49: 663-667

Utz DC, Zincke H (1974)  
The masquerade of bladder cancer in situ as interstitial cystitis  
J Urol 11: 160

Utz DC, Farrow GM (1984)  
Carcinoma in situ of the urinary tract  
Urol Clin North Am 11: 735-740

Viscoli CM, Lachs MS, Horwitz RI (1993)  
Bladder cancer and coffee drinking: a summary of case-control research  
*Lancet* 341: 1432-1437

Vögeli TA, Grimm MO, Ackermann R (1998)  
Prospective study for quality control of TUR ofbladder tumors by routine 2nd TUR.  
*J Urol* 159 (5): 143

Voges GE, Tauschke E, Stöckle M, Alken P, Hohenfellner R (1989)  
Computerized tomography— an unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy.  
*J Urol* 142: 972–974

Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al (2000)  
Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicine, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomised, multinational, multi-center, phase III study  
*J Clin Oncol* 18, 3068–77

Wan J., Grossman HB. (1989):  
Bladder carcinoma in patients age at 40 or younger  
*Cancer* 64: 178-191

Wetterauer U, Rutishauser G, Sommerkamp H (1995)  
Urologie  
Walter de Gruyter Verlag, Berlin

Willis AJ, Huang AH, Carroll P (1980):  
Primary melanoma of the bladder: A case report and review  
*J Urol* 123: 278-281

Witjes JA, Debruyne FMJ (1989):  
Bladder carcinoma in patients less than 40 years of age  
*Uro int* 44: 81-83

World Health Organisation: Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao Y-T et al (1992):  
Cancer incidence in five continents  
International Agency for Research on Cancer, Lyon, Volume 6

Wynder EL, Goldsmith R (1977):  
The epidemiology of bladder cancer  
Cancer 40: 1246-1268

Yossepowitch O, Dalbagni G (2002):  
Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults: Presentation, natural  
history and outcome  
J Urol 168: 61-66

Zaak D, Kriegmaier M, Stepp H, Stepp HG, Baumgartner Rm Oberneder R,  
Schneede P, Corvin S, Frimberger D, Knüchel R, Hofstetter A (2001)  
Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid- results  
of 1012 fluorescence endoscopies  
Urology 57: 690-694

Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P, Stepp H, Frimberger D, Corvin S, Kriegmair M,  
Hofstetter A, Knuechel R (2002)  
Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions  
Cancer 95(6): 1234-1238

Zaak D, Weiss M (2003)  
Harnblasenkarzinom  
In: Tumormanual Tumorzentrum München

Zingg E.J. (1978)  
Das Blasenkarzinom  
Dtsch. Ärzteblatt 75: 427-3

# Zusammenfassung

## **Hintergrund:**

Etwa drei Prozent aller Krebserkrankungen des Menschen sind Karzinome der Harnblase (TCCB), wobei das TCCB der häufigste maligne Tumor des Harntraktes und nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste des Urogenitaltrakts ist. Die wesentlichen Riskofaktoren sind Alter und (männliches) Geschlecht sowie einige chemische Noxen und Nikotinabusus.

Die Inzidenz des TCCBs ist proportional ansteigend mit zu dem Lebensalter der Pat mit einem Altersgipfel um das 65. Lebensjahr. Weniger als 1% der Patienten Pat mit einem TCCB sind bei Erstdiagnose (ED) jünger als 45 Jahre. Die Prognose dieser Pat. ist nur unzureichend an größeren Fallzahlen dokumentiert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Langzeitverlauf dieser Pat. zu beobachten.

## **Material und Methode:**

Mittels einer telefonischen und schriftlichen Befragung anhand eines vorher erarbeiteten Fragebogens wurden 57 Pat. (=PG 45) mit einem Durchschnittsalter von 37,4 Jahren (17-45 Jahre) und einem oberflächlichen TCCB (< T2) hinsichtlich des Rezidivverhaltens mit einem identischen Kontrollkollektiv (TNM, Grading, Risikoprofil), das älter als 65 Jahre alt war (65-98 Jahre, Ø73,4 Jahre, n=217, =KK65), verglichen. Die Patientensubgruppen wurden hierbei aus der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München und der Urologischen Klinik der St. Josef-Klinik in Regensburg rekrutiert. Die medianen zensierten Nachbeobachtungszeiten (d.h. für die Pat. ohne Rezidiv) betrugen 53 (PG 45) und 36,6 Monate (KK 65). Berechnungen zur Rezidivwahrscheinlichkeit wurden mittels der Methode von Kaplan-Meier durchgeführt, Log-Rank-Test, Vierfeldertafel-Analyse und der Chi-Quadrat Test dienten der Überprüfung signifikanter Unterschiede beider Kollektive.

## **Ergebnisse:**

Bei ED fanden sich signifikante Unterschiede in beiden Patientenkollektiven bzgl. Tumorstadium und Tumorgrading, wobei sich in der KK65 jeweils ein fortgeschritteneres Tumorstadium sowie ein schlechteres Tumorgrading zeigten. Auch bei der üblichen Unterscheidung in (oberflächliche) low-, intermediate- und (aggressivere) high-

risk Tumore fanden sich signifikante Unterschiede zum Nachteil des älteren Kontrollkollektivs.

Was die Rezidivinzidenz betrifft, so entwickelten 29/57 der jungen Pat. (PG 45) ein Rezidiv. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 89 (PG 45) vs. 72 Monate (KK 65) (log rank 0,392). Nach 10 Jahren betrug die tumorspezifische Rezidivrate nach Kaplan-Meier-Schätzung 51,6 % (PG 45) gegenüber 61,6 % (KK 65). Von den Patienten, die bis zum 5. Jahr tumorfrei waren, entwickelten laut Kaplan-Meier-Schätzung nach weiteren fünf Jahren noch 20,5 % (PG 45) und bei dem Kontrollkollektiv noch 25,9 % ein Rezidiv.

### **Schlussfolgerung:**

Das Risiko in beiden Subgruppen, nach 5 Jahren tumorfreien Intervalls ein Rezidiv zu erleiden ist nicht unerheblich. Die Prognose junger Pat. mit einem TCCB bezüglich des Rezidivverhaltens unterscheidet sich nicht von der älterer Patienten. Diese hohe Rate an Rezidiven und Krankheitsprogression bei jungen Patienten mit eigentlich positiver tumorbiologischen Kriterien sollte Anlass zu weiteren Untersuchungen bezüglich ihrer Ursache. Da die Rezidivrate auch bei Patienten mit initial wenig fortgeschrittenen Karzinom signifikant ist, sollten auch diese Karzinome im Stadium pTa engmaschige Kontrollen erhalten.

Die Tumornachsorge bei jüngeren Patienten sollte auch im Langzeitverlauf den Richtlinien älterer Pat. entsprechen.

# CURRICULUM VITAE

<b>Persönliche Daten:</b>	geboren am 10. Februar 1976 in München, ledig, evangelisch Eltern: Dr. Rolf Kemper (Internist), Heidrun Kemper (MTA) Bruder: Lars Kemper (Jurist)
<b>Schulausbildung:</b>	1986 – 1995 Luitpold-Gymnasium, München
<b>Zivildienst:</b>	1995 - 1996 Interne Notaufnahme Krankenhaus Schwabing, München
<b>Studium:</b>	1996 - 2003 Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München  1999 Ärztliche Vorprüfung 2000 I. Staatsexamen 2002 II. Staatsexamen 2003 III. Staatsexamen
	Famulaturen: Sept - Okt 2000 Innere Medizin Dr. Micheler, München Febr - April 2001 Gynäkologische Onkologie Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, USA (Direktor Prof. Averette/ Penalver)
<b>Praktisches Jahr:</b>	Okt 2002 - Febr 2003 Urologische Klinik und Poliklinik Klinikum Großhadern, LMU München (Direktor Prof. Hofstetter)  Febr 2003 - Juni 2003 Istituto di Semeiotica Chirurgica Policlinico „A.Gemelli“-Universita Cattolica S. Cuore Roma (Direktor Prof. Magistrelli)  Jun 2003 - Sep 2003 Innere Medizin Krankenhaus München-Neuperlach (Direktor Prof. Schmitt)
<b>Weiterbildung:</b>	November 2003 bis Dezember 2004 Praxisassistent Innere Medizin (München)  Januar 2005 bis Dezember 2005 Assistenzarzt Klinik Gais (Schweiz, Innere Medizin)  Seit Januar 2006 Assistenzarzt Spital Lachen (Schweiz, Innere Medizin)
<b>Fortbildung:</b>	Sportmedizin LMU München, Naturheilverfahren TU-München, Ultraschallseminare (Krankenhaus München-Perlach)

**Kenntnisse:** Fremdsprachen: Englisch, Italienisch (fortgeschrittene Kenntnisse), Französisch, Spanisch (Grundkenntnisse)  
PC- Kenntnisse: Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint)

**Interessen:** Sport: Tennis, Basketball, Fußball, Ski  
Wirtschaft

Zürich, September 2006