

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med Rainer Hofmann
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Geschlechts-assoziierte Unterschiede
des nicht muskelinvasiven Urothelkarzinoms**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Thomas Robert Scheller aus Sindelfingen

Marburg, 2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
16. Oktober 2018

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. A. Hegele

1. Korreferent: Prof. Dr. U. Koehler

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund	2
2.1	Epidemiologie und Inzidenz	2
2.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	4
2.2.1	Chemische Kanzerogene.....	4
2.2.2	Medikamente.....	4
2.2.3	Tabakrauch.....	5
2.2.4	Chronische Entzündungen	6
2.2.5	Bestrahlung	6
2.2.6	Nahrungsmittel und Trinkwasseraufbereitung.....	6
2.3	Histologische Einteilung.....	7
2.4	Klassifikation und histopathologisches Grading	9
2.4.1	Tumorstadien nach dem TNM-System	9
2.4.2	Histopathologisches Grading	11
2.5	Klinik und Diagnostik.....	13
2.5.1	Urinzytologie und Biomarker	14
2.5.2	Bildgebende Verfahren	16
2.5.3	Zystoskopie und Transurethrale Resektion (TUR)	17
2.6	Die Therapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	18
2.6.1	Das nicht-muskelinvasive Stadium	18
2.6.2	Risikostratifizierung des NMIBC	19
2.6.3	Therapieempfehlungen für NMIBC der EAU	20
2.6.4	Nachresektion (Re-TURB)	21
2.6.5	Adjuvante Therapieverfahren	22
2.7	Die Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	24
2.7.1	Die radikale Zystektomie	24
2.7.2	Blasenerhaltende Verfahren	26
2.7.3	Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie	27
2.7.4	Die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms.....	28
3	Ziel der Arbeit	29
4	Material und Methoden	30
5	Ergebnisse	33

5.1	Stichprobenbeschreibung.....	33
5.2	Ergebnis der transurethralen Resektionen	34
5.2.1	Histopathologische Differenzierung	34
5.2.2	Histopathologische Differenzierung „Urothelkarzinom“	36
5.2.3	Altersverteilung insgesamt und nach Geschlechtern	36
5.2.4	Infiltrationstiefe der Urothelkarzinome bei Erstdiagnosestellung ..	39
5.2.5	Histopathologisches Grading aller Urothelkarzinome	41
5.2.6	Histopathologisches Grading der NMIBC	42
5.2.7	TNM Stadium Einteilung bei Erstdiagnose	42
5.2.8	Risikogruppen Stratifizierung nach EAU	45
5.3	Statistische Auswertung von Einflussgrößen auf das Rezidivrisiko bei NMIBC	46
5.3.1	Korrelation zwischen Geschlecht und Rezidiv	46
5.3.2	Korrelation zwischen Risikogruppe und Auftreten von Rezidiven	48
5.3.3	Korrelation zwischen Geschlecht, Risikogruppe und Rezidivrisiko	49
5.3.4	Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs	51
5.3.5	Einfluss des Geschlechts auf die Zeitdauer bis Rezidivauftreten ..	51
5.3.6	Korrelation zwischen Risikogruppe, Zeitdauer und Rezidivauftreten	52
5.3.7	Korrelation zwischen Geschlecht, Risikogruppe und Zeitdauer bis Rezidivauftreten	53
5.4	Statistische Auswertung von Einflussgrößen auf das Progressrisiko bei NMIBC	54
5.4.1	Einfluss des Geschlechts auf das Progressrisiko bei NMIBC.....	54
5.4.2	Korrelation zwischen Risikogruppe und Auftreten eines Progresses.....	55
5.4.3	Korrelation zwischen Geschlecht, Risikogruppe und Progressrisiko.....	56
5.4.4	Zeitraum bis zum Progress.....	57
5.4.5	Einfluss des Geschlechts auf die Zeitdauer bis zum Progressauftreten.....	57
5.5	Einfluss einer MMC Frühinstillation auf das Rezidivauftreten.....	58
5.5.1	Einfluss von MMC Frühinstillation und Geschlecht auf das Rezidiv	59

5.6	Korrelation zwischen MMC Frühinstillation und Progress	61
5.6.1	Korrelation zwischen MMC Frühinstillation, Geschlecht und Progress	62
5.7	Einfluss von PDD auf das Rezidivaufreten	64
5.7.1	Einfluss von PDD und Geschlecht auf das Rezidivaufreten.....	65
5.8	Korrelation zwischen PDD und Auftreten eines Progresses	67
5.8.1	Korrelation zwischen PDD, Geschlecht und Progressauftreten.....	68
6	Diskussion	71
6.1	Epidemiologische Daten	71
6.1.1	Geschlechtsverteilung	71
6.1.2	Altersverteilung.....	71
6.1.3	Infiltrationstiefe bei Erstdiagnosestellung	73
6.1.4	Histopathologische Differenzierung bei Erstdiagnose.....	75
6.1.5	TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose	76
6.2	Diskussion der untersuchten Parameter	76
6.2.1	Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Risikostratifizierung.....	76
6.2.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede im Auftreten von Rezidiven	77
6.2.3	Geschlechtsspezifischer Einfluss von MMC-Frühinstillation auf Rezidivhäufigkeit	78
6.2.4	Geschlechtsspezifischer Einfluss von PDD auf Rezidivhäufigkeit	80
6.3	Progress.....	80
6.3.1	Geschlechtsspezifische Unterschiede Zeitdauer bis zum Progress	81
6.3.2	Geschlechtsspezifischer Einfluss von MMC Frühinstillation auf Progresshäufigkeit.....	81
6.3.3	Geschlechtsspezifischer Einfluss von PDD auf Progresshäufigkeit.....	82
7	Zusammenfassung	84
8	Abstract	87
	Literaturverzeichnis.....	88
	Abkürzungsverzeichnis.....	100

Tabellenverzeichnis	101
Abbildungsverzeichnis	103
Publikationen	104
Verzeichnis der akademischen Lehrer	105
Danksagung.....	106

1 Einleitung

Zwei Menschen aus unterschiedlichen Jahrhunderten haben diese Arbeit ermöglicht. Zum einen der deutsche Arzt Maximilian Nitze, dessen 1879 vorgestellte Erfindung des Zystoskops mit elektrischer Lichtquelle die diagnostischen und im Verlauf auch therapeutischen Möglichkeiten der Urologie revolutionierte.

Die andere Person ist die amerikanische Kardiologin Marianne Legato. Ihre Erkenntnisse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei kardiovaskulären Erkrankungen brachten das bis zur Mitte der Neunzigerjahre herrschende Credo, dass sich gewonnene medizinische Erkenntnisse stets auf beide Geschlechter beziehen, zum Wanken.

Sie gilt heute als eine der Begründerinnen der „Gender medicine“, welche sich der Erforschung geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Medizin verschrieben hat.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Epidemiologie und Inzidenz

Weltweit liegt das Harnblasenkarzinom mit 429793 Neuerkrankungen pro Jahr an elfter Stelle der häufigsten malignen Erkrankungen des Menschen [19]. Die Daten zeigen große regionale und länderspezifische Unterschiede in der Inzidenz und der Geschlechterverteilung.

Nach den epidemiologischen Maßzahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) für Deutschland erhielten im Jahr 2014 etwa 15.800 Menschen die Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms. Dabei erkrankten Männer etwa 2,5-fach häufiger als Frauen. Bei mehr als 13.700 Personen wurden in-Situ Tumore oder Neubildungen unsicheren oder unbekanntes Verhaltens (ICD-10 D09.9 und D41.1) festgestellt.

Die altersstandardisierte Inzidenz der gesicherten Harnblasenkarzinome wurde für 2014 mit 18,2/100000 bei Männern und 4,9/100000 bei Frauen angegeben. Damit lag das Karzinom der Harnblase beim Mann mit 4,7 % der malignen neoplastischen Neuerkrankungen an 4. Stelle nach dem Prostatakarzinom, malignen Erkrankungen des Darms und dem Bronchialkarzinom.

Bei der Frau lag das Harnblasenkarzinom im Jahr 2014 mit 1,8 % an 14. Stelle der häufigsten malignen Erkrankungen. Beim weiblichen Geschlecht liegt das Mammakarzinom an erster Stelle, gefolgt von malignen Erkrankungen des Darms und der Lunge.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern und Frauen im Bereich des höheren Lebensalters: Nur etwa 20 % der Patienten erkranken vor dem 65. Lebensjahr. Männer erkranken dabei im Mittel mit 74 Jahren, Frauen mit 76 Jahren. Neuerkrankungen vor dem 40. Lebensjahr sind selten, danach steigt die Inzidenz stark an. In der Altersgruppe der über 85-Jährigen gibt das RKI eine Inzidenz für Männer 262/100000 und 62,5/100000 für Frauen an. In Abbildung 1 sind die Alters- und Geschlechterverteilung grafisch aufgezeigt.

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate lag 2013–2014 bei 45 % für das männliche Geschlecht und 38 % für das weibliche [71].

Das höhere prozentuale Überleben von Männern ist durch eine günstigere Verteilung der Tumorstadien zu erklären. Das Überleben ist ebenso vom Infiltrationsgrad des Karzinoms abhängig. Etwa 75 % der Patienten leiden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unter einem sogenannten nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, 20 % unter einem muskelinvasiven und 5 % unter einem bei Erstdiagnose bereits metastasierten Harnblasenkarzinom [32].

Auch die Tumorentität hat einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose. Über 90 % der Tumore sind Urothelkarzinome, 5 % Plattenepithelkarzinome und 0,5-2 % Adenokarzinome. Kleinzellige Karzinome, Lymphome, Melanome und Sarkome spielen mit jeweils unter einem Prozent eine untergeordnete Rolle [80].

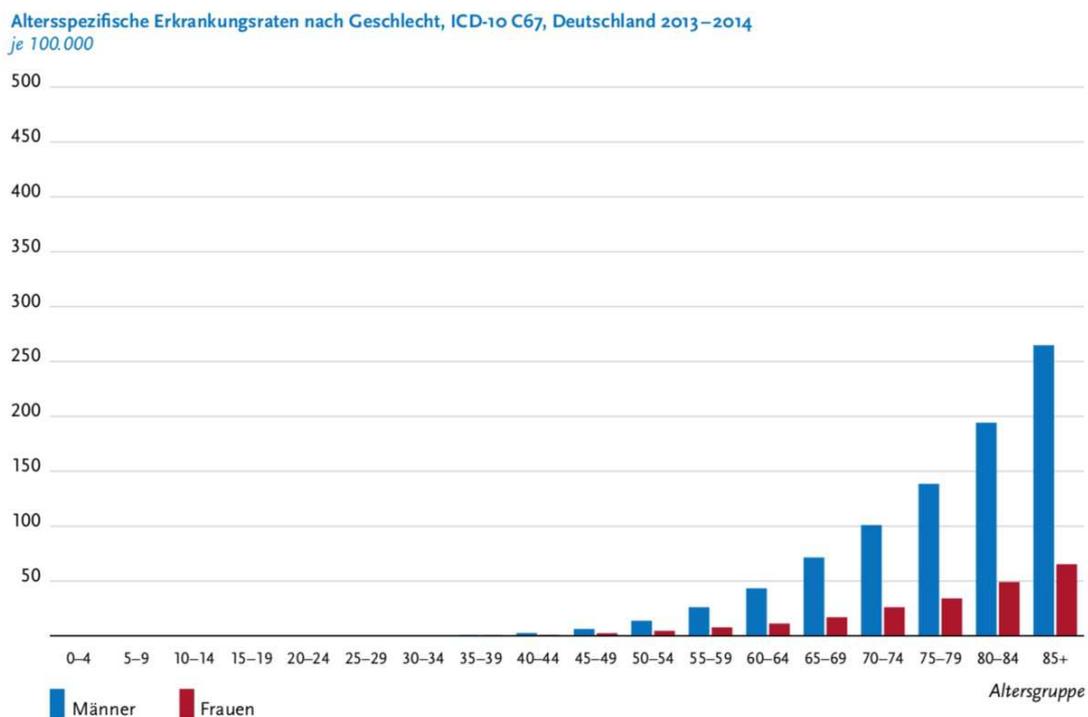


Abbildung 1: Alters- und Geschlechtsverteilung TCC – entnommen RKI Krebs in Deutschland 2013/2014 [71]

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

2.2.1 Chemische Kanzerogene

Die kanzerogene Wirkung verschiedener chemischer Stoffe wurde bereits zu Anfang des 20. Jahrhunderts durch gehäuftes Auftreten von Harnblasenkarzinomen bei Arbeitern in Fuchsin-verarbeitenden Betrieben erkannt.

1938 gelang Hueper et al. der erste tierexperimentelle Nachweis der kanzerogenen Wirkung von aromatischen Aminen durch die Verfütterung von 2-Naphtylamin an Hunde [39]. Vertreter dieser Stoffgruppen werden beziehungsweise wurden sowohl in der chemischen Industrie als auch in der Gummi-, Textil- und Lederherstellenden Industrie eingesetzt. Untersuchungen zeigten ein etwa siebenfach erhöhtes Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken [81]. Durch Vermeidung der Exposition gegenüber diesen Substanzen kam es zu einem Rückgang der Fallzahlen. Da maligne Neoplasien des Urothels allerdings mit Latenzzeiten von 10 bis 40 Jahren auftreten können und bisher nicht alle karzinogenen Substanzen bekannt beziehungsweise ersetzt worden sind, treten auch heute noch Fälle aufgrund beruflicher Exposition auf. Das Karzinom der Harnblase ist als Berufserkrankung 1301 „Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine“ anerkannt [9; 30; 32; 73].

Versorgungsrechtlich wichtig sind ebenso Berufsgruppen, die aufgrund ihrer Exposition gegenüber weiteren karzinogenen Substanzen oder Strahlung ein erhöhtes Risiko tragen. Zu erwähnen sind hier Arbeiter der Druck- und Farbindustrie, Laborangestellte und Friseure.

2.2.2 Medikamente

Für drei Medikamente konnte ein karzinogenes Potenzial hinsichtlich des Urothelkarzinoms nachgewiesen werden. Das gegen Polyzythämie gerichtete, allerdings seit 1963 nicht mehr verwendete, Chlornaphazin induzierte bei 30 % der behandelten Patienten eine maligne Neoplasie der Harnblase [79]. Phenacetin, ein früher weit verbreitetes Analgetikum, führt bei langem Gebrauch zu einem erhöhten Risiko für Karzinome der Harnwege. Es wurde 1983 vom Markt genommen und durch seinen Metaboliten Paracetamol ersetzt [81; 103].

Das Chemotherapeutikum Cyclophosphamid führte bei bis zu 5 % der damit behandelten Patienten über hämorrhagischen Zystitiden zu einem Harnblasenkarzinom. Seit der Einführung der Prophylaxe mittels 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (MESNA) ist das Risiko auf vernachlässigbare Werte abgefallen [32; 73].

Aktuell steht aufgrund einer erhöhten Harnblasenkrebsinzidenz unter Benutzern das Antidiabetikum Pioglitazone im Verdacht. Die Studienlage ist hier aber noch nicht eindeutig [16; 21; 102].

2.2.3 Tabakrauch

Den weitaus größten Risikofaktor für eine Erkrankung stellt der Tabakrauch dar. Die Studienlage zeigt eindeutig einen Zusammenhang zwischen dem Genuss von Zigaretten, der verwendeten Tabakart und der Inzidenz von Harnblasenkarzinomen. Die Faktoren Länge und Menge des Konsums stellen hier wichtige Variablen für die Erhöhung des relativen Risikos dar, das sich durch das Inhalieren von Zigarettenrauch verdreifacht. Es ist anzunehmen, dass Tabakkonsum bei Frauen für 23 % und bei Männern für 50 % der Harnblasentumore ursächlich ist [116].

Das Einstellen des Zigarettenrauchens führt bei Rauchern naturfermentierter „dunkler“ Tabaksorten zu einer Risikoreduktion, die allerdings auch nach 25 Jahren Karenz nicht das Niveau eines Nichtraucher erreicht [73].

Für Raucher von kammerfermentierten „blond oder Virginia“ Tabaksorten besteht dagegen nach 20 Jahren Abstinenz ein Harnblasenkrebsrisiko, welches mit dem eines lebenslangen Nichtraucher vergleichbar ist [76]. Einen Zusammenhang zwischen Pfeifen- und Zigarrenrauchen und der Inzidenz von malignen Neoplasien der Harnwege konnte bisher nicht sicher festgestellt werden. Ebenso können bis dato die Auswirkungen des Passivrauchens nicht sicher bewertet werden [76; 116].

Ursächlich für die kanzerogene Wirkung des Zigarettenrauchs ist die Inhalation von 2-Naphtylamin und anderen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen. Die Arbeitsgruppe um Garcia-Closas fand einen Zusammenhang zwischen Erkrankungsrisiko und genetischen Polymorphismen, die Enzyme kodieren, welche diese Substanzen entgiften [23]. Neuere Forschungsansätze stellen den Verdacht einer durch Tabakrauch induzierten epigenetischen Komponente bei der Genese des Urothelkarzinoms auf [6; 73; 111].

2.2.4 Chronische Entzündungen

Die chronische Entzündung der Harnblase z.B. bei Blasensteinen oder dauerhafter Harnableitung mittels Katheter, ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für ein Harnblasenkarzinom assoziiert. Als kanzerogenen Mechanismus nimmt man hierbei eine anhaltende Irritation des Urothels und die bakterielle Bildung von Nitrosaminen an. Für diese wurde tierexperimentell eine kanzerogene Wirkung nachgewiesen. Typischerweise finden sich hier sehr selten Urothelkarzinome, sondern wahrscheinlich auf dem Boden von Meta- und Dysplasie entstandene Plattenepithelkarzinome [73].

Einen auf Nitrosaminen basierten Mechanismus nimmt man ebenfalls für Harnblasenkarzinome an, welche auf dem Boden einer chronischen Bilharziose entstehen. Hier kommt es zu einer Infektion mit dem im Süßwasser lebenden Parasiten *Schistosoma haematobium*, welcher in weiten Teilen Afrikas und dem arabischen Raum verbreitet ist [73]. Man vermutet, dass die Bilharziose für 16 % der Harnblasenkarzinome in Ägypten verantwortlich ist. Es ist bei ägyptischen Männern damit der zweithäufigste Tumor, bei Frauen der sechsthäufigste [19]. Ebenfalls auffällig ist, dass in Bilharziose-endemischen Gebieten 70 % der malignen Neoplasien der Harnblase Plattenepithelkarzinome sind [1; 83].

2.2.5 Bestrahlung

Wie schon im arbeitsmedizinisch relevanten Bereich erwähnt, erhöht eine Strahlentherapie im Bereich des Beckens ebenfalls das Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken. Man geht dabei von einer Erhöhung auf das etwa 1,6-fache aus [73].

2.2.6 Nahrungsmittel und Trinkwasseraufbereitung

Einige Nahrungsmittel stehen im Verdacht, das Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms zu erhöhen, andere es zu senken. Für eine frucht- und abwechslungsreiche Ernährung konnte ein protektiver Effekt nachgewiesen werden [41; 47]. Kaffee- und Bierkonsum sind nicht eindeutig zu bewerten, da die Studien hier zu uneinheitlichen Interpretationen kommen.

Lange Zeit nahm man für künstliche Süßstoffe eine karzinogene Wirkung an, da tierexperimentelle Versuche an Ratten eindeutig eine solche Wirkung zeigten. Weiterführende Untersuchungen widerlegten dies allerdings und zeigten, dass es sich um ein

spezies-spezifisches Problem des Rattenmodells handelt und der Konsum für Menschen unbedenklich ist [13; 32; 73; 97; 110].

Die Verunreinigung von Trinkwasser mit Arsen oder Chlorabbauprodukten zeigt hingegen eine eindeutige, karzinogene Wirkung auf das Urothel. Wird Chlor zur Desinfektion von Trink- oder Nutzwasser eingesetzt, reagiert dieses mit biologischen Abbauprodukten. Die dabei entstehenden Trihalomethane sind Inhalt aktueller Forschung, da sich für diese eine dosisabhängige, karzinogene Potenz nachweisen lässt [12; 53; 75; 106].

2.3 Histologische Einteilung

Aufgrund ihres Aufbaus als Hohlorgan und ihrer strukturellen Nähe zu Rektum, Prostata und Uterus, muss bei der Harnblase im Falle von Tumorerkrankungen stets zwischen Tumorentitäten unterschieden werden. Unterschieden wird, welche von ihren eigenen Gewebsarten ausgehen oder infiltrativ von außen in diese einwachsen. Wie auch bei anderen Organen üblich folgt die generelle Unterscheidung zwischen benignen und malignen Entitäten und ihrem histologischen Ursprung.

98 % der primären Harnblasen Tumore sind maligne [112]. Histopathologisch finden sich in westlichen Industrienationen mit 92 % am häufigsten Urothelkarzinome (Abkürzung: TCC für „Transitional Cell Cancer“) und mit 7 % Plattenepithelkarzinome. In Regionen der Welt, in welchen die Bilharziose verbreitet ist, sind Plattenepithelkarzinome mit 70 % die führende histopathologische Tumorentität [73]. Das Urothelkarzinom tritt häufig multifokal auf [32].

Mit etwa 1 % gehören Adenokarzinome zu den seltenen Neoplasien der Harnblase. Aufgrund ihres Ursprungs in Resten des Urachus werden sie häufig am Blasendach lokalisiert und präsentieren sich auch oftmals als Misch tumor [32; 64; 73].

Neuroendokrine, Lymphome oder mesenchymale Karzinome wie Neurofibrome, Leiomyo-, der Rhabdomyosarkome sind nochmals seltener als Adenokarzinome. Aufgrund ihres infiltrativen Wachstums bringen diese jedoch eine schlechtere Prognose mit sich [73].

Ein weiterer wichtiger Einteilungs- und Prognosefaktor stellt die Infiltrationstiefe des Tumors da. Die zwei Hauptgruppen sind hierbei das nicht muskelinvasive (Abkürzung

NMIBC: für „Non Muscle Invasive Bladder Cancer“) und das muskelinvasive Blasenkarzinom (Abkürzung: MIBC für „Muscle Invasive Bladder Cancer“). Bei Erstdiagnosestellung befinden sich 80 % der Patienten in einem nicht muskelinvasiven Stadium. Bei 10-15 % dieser Patienten kommt es allerdings im Verlauf der Erkrankung zu einer Progression bis hin zur Infiltration der Muskulatur der Harnblase [73].

Neuere molekularbiologische Untersuchungen zeigen hier einen Zusammenhang mit einem „Epithelial-Mesenchymal Transition“ genannten Effekt, welcher in Abbildung 2 abgebildet ist. Hierbei verliert das Urothelkarzinom seine epitheliale Differenzierung und nimmt mesenchymale Züge an. Man vermutet, dass der Verlust von Zell-Zellkontakten die Motilität und das Muskelinfiltrationspotenzial erhöht. Eine Veränderung von Cadherinen, verschiedener Transkriptions-Repressoren sowie mikro RNA ließ sich nachweisen.

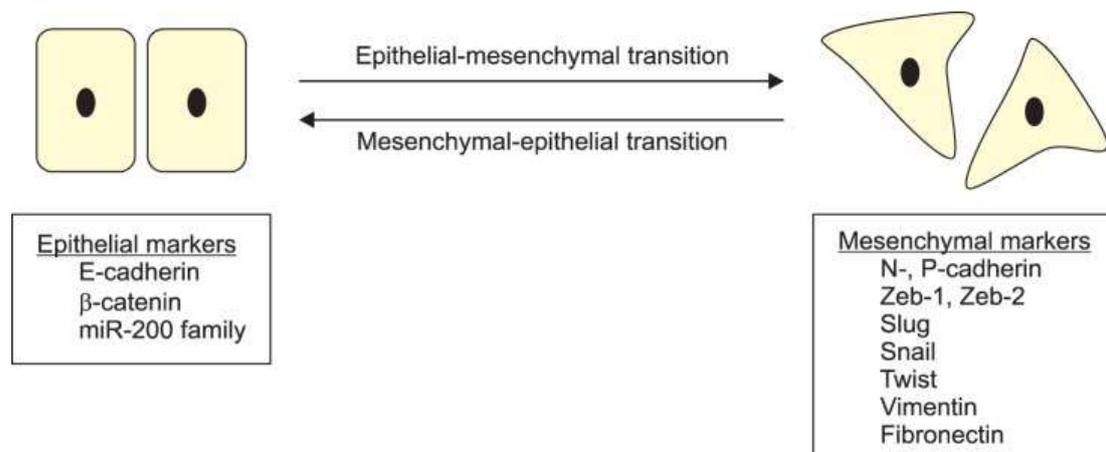


Abbildung 2: „Epithelial-Mesenchymal Transition“ mod. nach Yun SJ, et al. *Korean J Urol.* 2013;54:645-650 [115]

Das Verständnis dieses Effekts könnte neue diagnostische und therapeutische Ansätze ermöglichen [115].

2.4 Klassifikation und histopathologisches Grading

2.4.1 Tumorstadien nach dem TNM-System

Für das Staging, also die Beschreibung der Ausbreitung einer Tumorerkrankung ist weltweit das TNM-System der Union International Centre le Cancer (UICC) gebräuchlich. [8; 32; 73].

Anhand eindeutiger histologischer Kriterien wird die Infiltrationstiefe mit dem Punkt „T“ klassifiziert (siehe Abbildung 3).

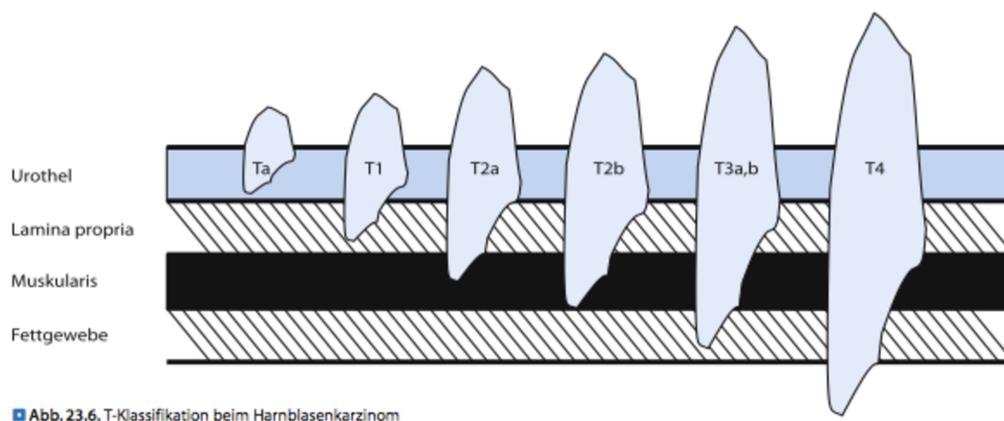


Abb. 23.6. T-Klassifikation beim Harnblasenkarzinom

Abbildung 3: Tumorstadien nach TNM-System (UICC 2017) – mod. nach Rübben - Uroonkologe Springer Verlag [73]

Neuere Ergebnisse aktueller Forschung zeigen, dass eine Subklassifizierung der T1-Tumore von prognostischer Bedeutung sein könnte. Im Rahmen dieser untersucht man die mikroskopische Tumordinfiltrationstiefe in die Lamina propria und unterteilt diese Tumore in eine T1a und T1b Gruppe [88]. Ebenso zeigt sich die Untersuchung der Expressionsmuster von Cytokeratin 20, Tp53 und Ki67 als vielversprechend. Ein Konsens wurde hier allerdings noch nicht erreicht [24; 49; 73; 109].

Eine eventuelle lymphogene Metastasierung in die regionalen Lymphknoten (LK) unterhalb der Bifurkation der Arteria iliaca communis wird mit dem Punkt „N“ verschlüsselt.

Das eventuelle Vorliegen von Fernmetastasen, meist in Lunge, Leber und Knochen wird mit dem Punkt „M“ angegeben. Eine Zusammenfassung gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: TNM Klassifikation nach UICC - Update 2017 [8]

T – Primärer Tumor	
TX	Primärer Tumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Ta	Nichtinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flacher Tumor“
T1	Tumor infiltriert subepithiales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur: T2a Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte) T2b Tumor infiltriert tieferliegende Muskulatur (Äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe: T3a Mikroskopisch T3b Makroskopisch (Extravesikaler Tumor)
T4	Tumor infiltriert Prostata, o. Uterus o. Vagina, o. Beckenwand, o. Bauchwand: T4a Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina T4b Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand
N – Beurteilung der Lymphknoten	
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Kein Nachweis von Lymphknotenmetastasen
N1	Solitäre Lymphknotenmetastase im echten Becken (LK an Arteria Iliaca interna und externa, der Obturatoria und den präsakralen LK)
N2	Multiple Lymphknotenmetastasen im echten Becken (siehe N1)
N3	Lymphknotenmetastasen im Bereich der A. Iliaca communis
M – Beurteilung von Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden

2.4.2 Histopathologisches Grading

Die Definition der Infiltrationstiefe und der Ausbreitung des Harnblasenkarzinoms ist nur ein Teil des Stagings. Ein weiterer essenzieller Teil ist die histopathologische Einteilung der Zelldifferenzierung. Hierbei werden zytologische Parameter sowie die zelluläre Architektur beurteilt, um eine Klassifikation zu ermöglichen. Das erste allgemein verwendete Schema ist das 1973 eingeführte WHO-Schema (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: *Histologisches WHO Grading 1973*

1973 WHO Grading
Urotheliales Papillom
Grade 1 „low grade“ - Gut differenziert
Grade 2 „intermediate grade“ - Mäßig differenziert
Grade 3 „high grade“ - Schlecht differenziert

Im Jahr 2004 veröffentlichte die WHO eine neue Klassifikation. 2016 erfolgte eine erneute Überarbeitung. Diese sollte neuen tumorbiologischen Erkenntnissen zur genetischen Stabilität beziehungsweise Instabilität in die Praxis umsetzen [3; 73]. Durch genauere und erweiterte Definitionen sollte die Interobserver-Variabilität während der pathologischen Graduierung gemindert werden [57]. Die Grading-Skala wurde erweitert und neu aufgeteilt. Der bisherige umstrittene Grad 2 „mäßig differenziert“ wurde zugunsten einer „Low Grade-“ und „High Grade“-Aufteilung abgeschafft. Hochdifferenzierte papilläre Tumore werden nicht mehr als maligne klassifiziert. Sie fallen nun in die Kategorie *Papilläre urotheliale Neoplasien mit niedrig maligner Potenz*, kurz PUNLAP [3; 18].

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in dieser Arbeit in der folgenden Tabelle auf die in der WHO/ISUP (2004/2016) Klassifikation aufgeführte Unterteilung der verschiedenen Dysplasien verzichtet.

Tabelle 3: *Histologisches WHO/ISUP Grading-Version 2004/2016*

2004/2016 WHO/ISUP Grading
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLAP) = Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig maligner Potenz
Non invasive low grade Cancer (NILGC) = „low-grade“ papilläres Urothelkarzinom
Non invasive high grade Cancer (NIHGC) = „high-grade“ papilläres Urothelkarzinom

Seit der Einführung der neuen WHO/ISUP 2004/2016 Klassifikation (siehe Tabelle 3) findet eine rege Diskussion zwischen Befürwortern und Gegnern statt. Der hohe prognostische Wert der neuen Einteilung gilt als bestätigt, allerdings fand sich auch in einigen Studien eine Überlegenheit der 1973 eingeführten WHO Klassifikation. Da die meisten publizierten klinischen Studien auch heute auf dem WHO 1973 System basieren, empfiehlt die EAU beide Klassifikationen parallel zu benutzen [3; 7; 10; 24; 40; 56; 57; 89].

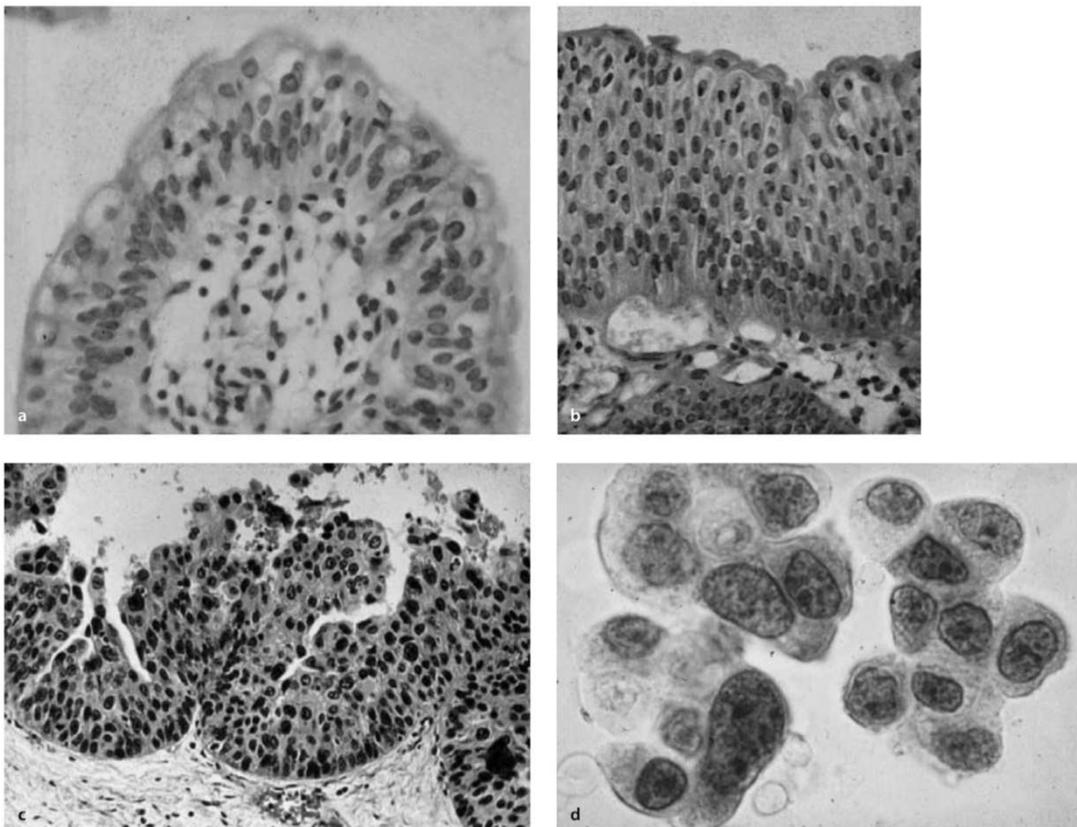


Abbildung 4: *Histologische Grading PUNLAP (a), Low Grade / WHO Grade 1 (b), CIS (c) und Zytologie CIS (d) – mod. entnommen aus Rübgen – Uroonkologie Springer Verlag [73]*

Das Carcinoma in situ (CIS) stellt eine gesonderte Entität da. Histologisch und zytologisch ist es in Abbildung 4 dargestellt. Es handelt sich dabei um ein flaches, nicht invasives „High Grade“ (Grade 3) Urothelkarzinom, welches bei einer Zystoskopie leicht mit einem entzündlichen Befund verwechselt werden kann. Es wächst nicht exophytisch, sondern oftmals rasen- und samartig und multifokal. Bei bis zu 75 % der Patienten kommt es zu einem Progress in ein muskelinvasives Stadium [3; 73].

2.5 Klinik und Diagnostik

Das Leitsymptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Makrohämaturie und/oder eine persistierende Mikrohämaturie. Generell gilt, dass jeder unklaren Blutung des Urogenitaltrakts ein Tumorausschluss folgen sollte. Weitere unspezifische Symptome wie anhaltende Pollakisurie, rezidivierende dysurische oder zystitische Beschwerden sind deutlich seltener, können aber ebenfalls auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms hinweisen und müssen im klinischen Alltag abgeklärt werden.

Durch Kompression der Ureteren oder ein tumorbedingtes Verlegen der Harnleiterscheiden, kann es im Rahmen einer Harnstauungsniere zu Flankenschmerzen kommen. Die für eine Tumorerkrankung typischen Erscheinungen wie B-Symptomatik oder Anämie können ebenfalls auftreten. Metastasen machen sich oftmals durch Knochenschmerzen bemerkbar. Die Klinik ist bis auf eine eventuell intermittierende Hämaturie sehr unspezifisch [32; 73; 80].

Im Rahmen der Anamnese sollte der Untersucher den Patienten über mögliche Miktionsstörungen oder Auffälligkeiten befragen. Wichtig ist hierbei vor allem die Makrohämaturie. Des Weiteren sollte die Abfrage möglicher Risikofaktoren und einer eventuellen beruflichen Exposition erfolgen. Dies hat nicht nur versorgungsrechtliche Relevanz, sondern beeinflusst durch einen Entzug der Exposition den Verlauf positiv. Die Information einer zurückliegenden Harnblasenkarzinom-Erkrankung ermöglicht die Unterscheidung zwischen einem Rezidiv und einem Erstbefund [53; 73; 116].

Eine körperliche Untersuchung des Patienten zeigt nur bei sehr großen lokal fortgeschrittenen Tumoren Auffälligkeiten. Diese äußern sich z.B. durch eine bei Palpation fixierte Harnblase.

2.5.1 Urinzytologie und Biomarker

Als Probematerial für eine zytologische Untersuchung kommt spontan abgegebener Urin infrage sowie im Rahmen einer Zystoskopie gewonnene Blasenspül-Proben. Einer der Vorteile dieser Methode ist, neben der optischen Beurteilung der Harnblase, die zusätzliche Möglichkeit separate Spülproben aus den Harnleitern zu entnehmen. Durch diese können etwaige maligne Veränderungen des jeweiligen oberen Harntraktes detektiert werden.

Die jeweils gewonnenen Urothelzellen sowie Tumorzellen, falls vorhanden, werden auf ihren Aufbau und ihre Feinstruktur untersucht. Nach Papanicolaou werden diese danach in fünf Grade unterteilt [32; 73].

Die Sensitivität korreliert stark mit dem histologischen Grading der Neoplasie. So haben „Grade 1“ Tumore mit 10-30 % eine vergleichsweise niedrige Sensitivität der Zytologie. Diese steigt, je nach Literatur beim „Grade 2“ Karzinom auf 40-80 %, beim „Grade 3“ auf 80-95 % und erreicht beim Carcinoma in Situ Werte von 90 -100 %. Dies verbessert die Diagnostik, vor allem des flach wachsenden und oft zystoskopisch schwer zu diagnostizierenden CIS [32; 73; 80].

Verschiedene Urintests zur Detektion eines Harnblasenkarzinoms sind kommerziell erhältlich. Diese basieren derzeit auf zytologischen oder molekularbiologischen Untersuchungen. Ihr diagnostischer Wert ist jedoch als eher gering einzuschätzen [38; 59]. Doch auch hier gibt es Kontroversen, vor allem was die ermittelte Sensitivität und Spezifität dieser Tests angeht (siehe Tabelle 4) [73; 74].

Tabelle 4: Übersicht verfügbarer Test - mod. nach EAU Guidelines NMIBC 2017 [3]

Marker (oder Testspezifikation)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Sensitivität für high-grade Tumore (%)	Point-of-care Test	Evidenzniveau
UroVysion (FISH)	30-86	63-95	66-70	Nein	2b
Mikrosatelliten Analyse	58-92	73-100	90-92	Nein	1b
Immunocyt/uCyt+	52-100	63-79	62-92	Nein	2a
Nuclear matrix Protein 22	47-100	55-98	75-92	Ja	2a
Bladder Tumor Antigen stat	29-83	56-86	62-91	Ja	3
Bladder Tumor Antigen TRAK	53-91	28-83	74-77	Nein	3
Cytokeratin	12-88	73-95	33-100	Nein	3

Da ein sicherer Biomarker die Erkennung und Prognose dieser Krankheit vereinfachen und verbessern würde, ist dies Thema aktueller Forschung. In aktuellen Publikationen sind die Expressionsanalyse von mRNA und mikroRNA sowie von Mikrosatelliten-Regionen in den Fokus vieler Forschungsgruppen gerückt [3; 14; 17; 48; 65; 77; 100].

Ein weiterer, spannender neuer Ansatz ist die spektrometrische Untersuchung des „Metaboloms“, aller Metabolite im Serum eines Menschen. Hierbei wurden sechs Metabolite identifiziert, welche eine Art „Fingerabdruck“ bilden. Es gelang dabei nicht nur die Unterscheidung zwischen der Harnblasenkarzinom Patientengruppe und der gesunden Kontrollgruppe, sondern auch zwischen „Low Grade“ und „High Grade“-Urothelkarzinomen. Die Spezifität und Sensitivität lag dabei in der randomisierten und verblindeten Studie durchweg über 90 % [4].

Abschließend kann man festhalten, dass bis dato kein Marker die Zystoskopie im Bereich der Abklärung als auch Nachsorge eines Blasenkarzinoms ersetzen kann und deshalb deren routinemäßigen Einsatz in den aktuellen S3-Leitlinien 2016 der Deutschen Krebsgesellschaft nicht empfohlen wird [51].

2.5.2 Bildgebende Verfahren

Die Sonographie bietet sich zur ersten, nicht invasiven Einschätzung der Blasensituation an. Mit ihr lassen sich große Tumore und Koagel aus Blutungen an der gefüllten Blase darstellen (siehe Abbildung 5). Eventuelle Tumore im oberen Urogenitalsystem sowie eine Harnstauungssituation der Nieren lassen sich hierbei ohne Kontrastmittelbelastung erkennen.

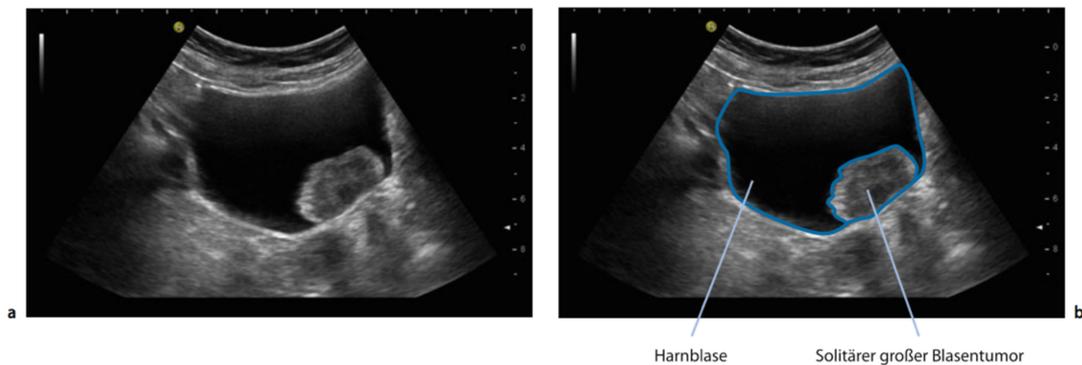


Abbildung 5: Sonographische Darstellung eines Harnblasentumors (Bildmaterial mod. Sonographie in der Urologie – Springer Verlag) [36]

In der aktuellen S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms wird bei der Erstdiagnose eines NMIBC keine weitere bildgebende Diagnostik empfohlen. Sollte sich im Rahmen der TUR-B eine Karzinomlokalisierung im Bereich des Trigons und/oder ein multilokuläres Wachstumsmuster und/oder ein „High Grade“ Tumor zeigen, wird zum Ausschluss einer in 0,3 – 4,1 % der Fälle vorliegenden Mitbeteiligung des oberen Harntrakts eine Computertomographie (CT) Urographie empfohlen. Alternativ kann hier eine Magnetresonanztomographie (MRT) Urographie erfolgen. Lediglich bei fehlender Verfügbarkeit dieser Untersuchungstechniken sollte auf ein Ausscheidungsurogramm (IVP) ausgewichen werden [51].

Ein weiteres Staging mittels CT- beziehungsweise MRT-Aufnahmen des Beckens und des Abdomens zur Beurteilung möglicher Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie möglicher Infiltration benachbarter Strukturen, soll laut der oben genannten S3 Leitlinie erst bei Muskelinvasivität erfolgen [3; 51; 113].

Die Auflösung von CT sowie MRT sind selbst mit Kontrastmittel-verstärkten Verfahren nicht ausreichend, um eine sichere Diagnosestellung von NMIBC zu ermöglichen.

Sie eignen sich allerdings zur Beurteilung beziehungsweise der Suche nach Lymphknoten- und Fernmetastasen im Falle eines muskelinvasiven und/oder metastasierten Blasenkarzinoms [60].

Zur Klärung eventueller ossärer Metastasen kommt die Knochenszintigraphie zum Einsatz. Bisherige Untersuchungen konnten keinen signifikanten, die Mehrkosten rechtfertigenden Vorteil der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gegenüber den etablierten Verfahren nachweisen [25; 51; 73].

2.5.3 Zystoskopie und Transurethrale Resektion (TUR)

Der Goldstandard in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms ist die diagnostische Zystoskopie mit spülzytologischer Urinuntersuchung. Sollte sich hier ein suspekter Befund und/oder Tumor, wie in Abbildung 6 dargestellt, zeigen ist die transurethrale Resektion des Harnblasentumors (TUR-B) mit möglichst kompletter Resektion des Befundes indiziert, womit auch gleichzeitig eine histologische Sicherung erfolgt [3].

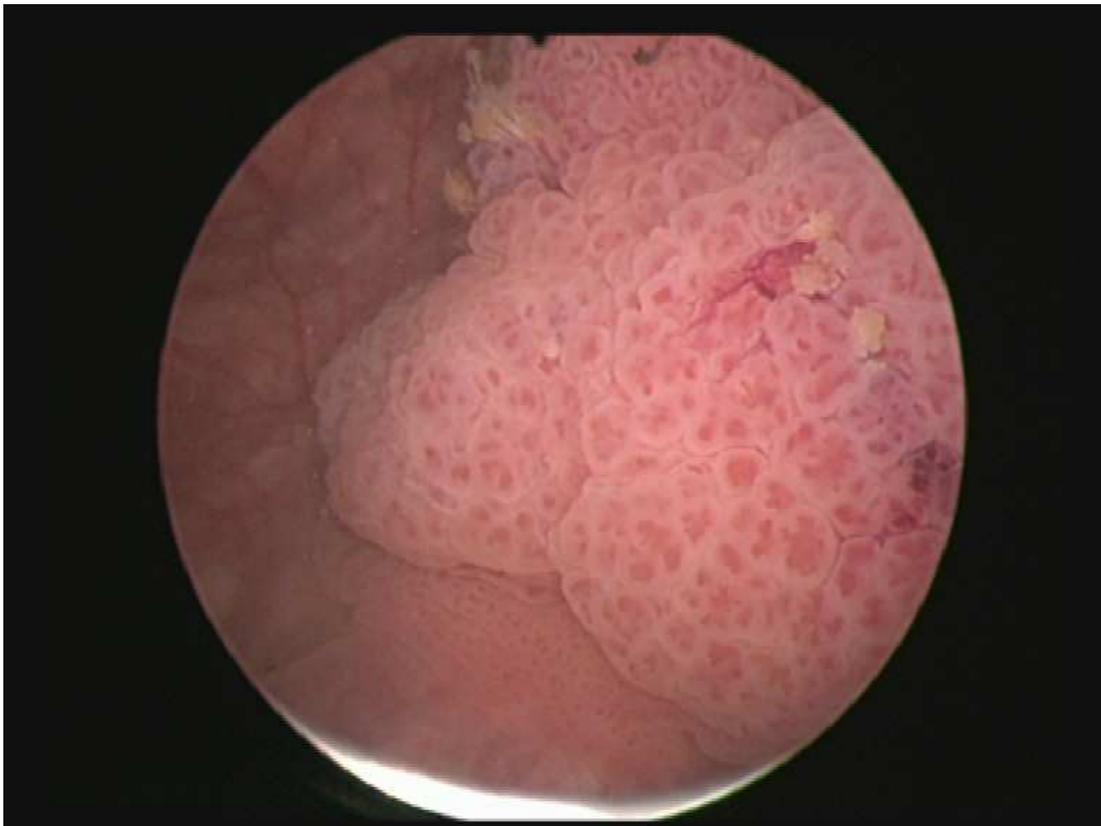


Abbildung 6: Endoskopisches Bild eines Blasentumors (Bildmaterial von Prof. A. Hegele bereitgestellt)

2.6 Die Therapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Wie bei anderen Tumorerkrankungen entscheidet auch hier die frühzeitige Diagnose eines Karzinoms der Harnblase maßgeblich den Verlauf und die Therapie. Etwa 75 % der Erstdiagnose entfallen auf nicht muskelinvasive Stadien (Ta, CIS und T1) [3].

2.6.1 Das nicht-muskelinvasive Stadium

Das nicht-muskelinvasive Stadium zeigt eine bessere Prognose als das Muskelinvasive. Allerdings spielt für die Erstellung des Therapiekonzepts neben dem T-Stadium auch das histopathologische Grading eine wichtige Rolle. Die komplette Resektion des Tumors und Gewinnung einer Histologie mittels TUR ist beim nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom sowohl Diagnostik als auch Therapie, da der Tumor im Normalfall komplett reseziert werden kann.

Alle Tumoren sollten während einer TUR komplett und bis in die Muskelschicht hinein entfernt werden. Hierbei sollte die Resektion fraktioniert erfolgen:

1. Exophytischer Tumoranteil
2. Tumorgrund
3. Tumorrand

Die gewonnenen Proben werden jeweils nach jedem Schritt ausgespült und in separaten, mit Entnahmeort beschrifteten Probengefäßen gesichert. Dieses Vorgehen ist notwendig, damit durch den Pathologen eine korrekte Diagnose gestellt werden kann und gibt Auskunft über die Ausbreitung des Tumors [3; 32; 73; 98].

Der Erfolg der Resektion kann eventuell durch eine verbesserte Darstellung des Tumors während des Eingriffs zusätzlich verbessert werden. Hierfür steht mit der Photodynamischen Diagnostik (PDD) ein etabliertes Verfahren zur Verfügung. Bei der PDD wird dem Patienten vor dem Eingriff 5-Aminolaevulinsäure oder Hexaminolaevulinsäure in die Blase instilliert. Dieser reichert sich in Tumorzellen an und wird anschließend mit blauem Licht zu einer roten Fluoreszenz angeregt. Dies soll die Sichtbarkeit und somit die Sicherheit der Resektion erhöhen. Allerdings ist der Nutzen laut aktueller Studienlage hierzu unklar. Die EAU empfiehlt die Resektion unter PDD lediglich bei Patienten mit positiver Urinzytologie oder High Grade Tumoren [3; 61; 62; 68].

2.6.2 Risikostratifizierung des NMIBC

Um die Patienten nach der Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms optimal behandeln zu können, ist es wichtig das Risiko eines Rezidivs als auch einer Progression der Erkrankung abschätzen zu können. Dafür entwickelte die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) einen Risikoscore, der aus sechs klinischen und pathologischen Faktoren gebildet wird [96]:

- Anzahl der Tumore
- Größe des Tumors
- Vorherige Rezidivrate
- T-Stadium
- CIS vorhanden
- Tumor Grading

Anhand von diesem Score lassen sich prozentuale Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Rezidiv und Progress ableiten. Weiter können so drei Risikogruppen definiert werden, welche auch die weiterführende Therapie herangezogen werden.

Die EAU definiert ebenfalls drei Risikogruppen, diese werden allerdings anhand von klinischen Kriterien definiert (siehe Tabelle 5) [3].

Tabelle 5: Risikogruppen Stratifizierung nach EAU [3]

Tumore mit niedrigem Risiko	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erstes Auftreten ▪ Ta-Stadium ▪ G1(Low Grade) ▪ Kleiner als 3cm ▪ Kein CIS
Tumor mit mittlerem Risiko	Alle Tumore, die nicht in die Niedrig- und Hoch-Risikogruppe fallen
Tumore mit hohem Risiko	Mindestens einer der folgenden Punkte trifft zu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1-Stadium ▪ G3(High Grade) ▪ CIS ▪ Multiple, rezidivierende, über 3cm große TaG1 oder G2 Tumore (alle Punkte müssen zutreffen)

Für die einzelnen EORTC Risikogruppen ergibt sich jeweils eine Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv oder eine Progression zu erleiden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Rezidiv- und Progressionsrisiko nach EORTC Risikostratifizierung [105]

Risikogruppe	Rezidiv-Wahrscheinlichkeit		Progress-Wahrscheinlichkeit	
	1 Jahr	5 Jahre	1 Jahr	5 Jahre
Niedrig	15 %	31 %	0,2 %	0,8 %
Mittel	24 – 38 %	46 – 62 %	1 %	6 %
Hoch	24 – 64%	46 – 78%	1 -17 %	6 – 45 %

2.6.3 Therapieempfehlungen für NMIBC der EAU

Die Therapieempfehlungen für das NMIBC richten sich nach der jeweiligen Risikogruppe [3]:

- **Niedrig-Risikogruppe:**
 - TUR-B, falls inkomplett: Nachresektion
 - Intravesikale Frühinstillation eines Chemotherapeutikums (z.B. Mitomycin C)

- Mittlere-Risikogruppe = Intermediäre-Risikogruppe:
 - TUR-B Nachresektion
 - Intravesikale Frühinstillation eines Chemotherapeutikums
 - Adjuvante intravesikale Chemo- oder BCG-Immuntherapie für 1 Jahr
- Hoch- Risikogruppe:
 - Intravesikale Frühinstillation eines Chemotherapeutikums
 - TUR-B Nachresektion
 - Adjuvante intravesikale BCG-Immuntherapie nach dem Erhaltungsschema für 1–3 Jahre.
- Untergruppe der Hochrisiko Patienten: „Höchst-Risikogruppe“
 - Patienten mit T1G3 Tumor und/oder CIS plus:
 - und/oder multilokuläre Tumore
 - und/oder großen
 - und/oder rezidivierenden T1G3 Tumoren.
 - Patienten mit T1G3 oder CIS in prostatischer Harnröhre
 - Mikropapilläre Variante des Urothelkarzinoms
 - ➔ Eine primäre radikale Zystektomie sollte erwogen werden
 - Patienten mit Rezidiven trotz BCG Erhaltungstherapie
 - ➔ Empfehlung zur radikalen Zystektomie

2.6.4 Nachresektion (Re-TURB)

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass es selbst mit PDD oftmals schwierig ist, ein Karzinom während der primären TUR-B vollständig zu entfernen. Die Zahlen für die positiven Tumorfunde im Rahmen einer Nachresektion schwanken zwischen 24 % und 55 % [15; 78; 82; 105]. Ein korrektes Staging ist jedoch für die Therapie des Harnblasenkarzinoms essenziell. In etwa 8 % der Re-TURBs fand sich im Resektat histopathologisch ein Upstaging. Diese Ergebnisse können zu einer Reevaluation der TNM-Situation und einer Änderung der Therapie führen [15; 78]. So führt ein „Upstaging“ in ein muskelinvasives Stadium zur Therapieempfehlung einer radikalen Zystektomie.

Die Nachresektion führt zu einer signifikanten Senkung des Rezidiv- und Progressionsrisikos und sollte zwei bis sechs Wochen nach dem primären Eingriff erfolgen.

Die EAU empfiehlt die Nachresektion für [3]:

- Primäre TUR-B, falls inkomplett.
- Tumore, bei denen histopathologisch keine Muscularis nachgewiesen werden konnte (mit Ausnahme von TaG1 Tumoren und Primären CIS).
- Alle T1 Tumore.
- Alle G3 Tumore, außer dem CIS.

2.6.5 Adjuvante Therapieverfahren

Die TUR-B beim NMIBC erfolgt in primär kurativer Zielsetzung. Durch die komplette Entfernung des Tumors kann es jedoch zu einer Karzinomzell-Verschleppung kommen. Um die Rezidiv-, aber auch die Progressionsrate zu senken, führt man daher eine sogenannte Chemo-Frühinstillation durch. Hierbei werden Chemotherapeutika (z.B. Mitomycin C, Epirubicin) innerhalb von 24 Stunden nach Resektion intravesikal appliziert. Durch diese sollen noch vorhandene Tumorzellen eliminiert werden. Studien konnten zeigen, dass der rasche Beginn innerhalb der ersten sechs Stunden postoperativ, prognostisch am günstigsten ist [42; 55; 87].

Intravesikale Chemotherapie (IVC)

Mitomycin C (MMC), Epirubicin und Doxorubicin sind die im Rahmen der intravesikalen Chemotherapie am häufigsten verwendeten Substanzen. Studien konnten keine Überlegenheit einer bestimmten Substanz nachweisen [3]. Eine Metaanalyse der E-ORTC zeigte eine relative Rezidivrisiko-Minderung von 39 % bei Patienten, die eine Frühinstillation erhielten [94]. Daher empfiehlt die EAU die Frühinstillation bei jedem geeigneten Patienten durchzuführen. Dieser Effekt vermindert sich allerdings nach zwei Jahren. Eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer Progression zeigt sich durch eine Chemo-Frühinstillation nicht. Die generelle Effektivität ist ebenfalls umstritten und ein Effekt am ehesten bei einem primären und unilokulären Tumor nachgewiesen [92].

Harnblasenkarzinome der Niedrig-Risikogruppe sollen laut Empfehlung der EAU eine einmalige möglichst frühzeitige IVC erhalten. Für Karzinome der Intermediären-Risikogruppe werden Erhaltungstherapie oder Immuntherapie empfohlen. Trotz vieler Untersuchungen gibt es keinen Konsens über ein empfohlenes Schema oder eine Dosis. Lediglich wird eine Dauer von bis zu 12 Monaten empfohlen [3; 73].

Für Patienten der Hochrisiko-Gruppe zeigt die Immuntherapie mit BCG bessere Ergebnisse als die alleinige Chemotherapie und ist daher Therapie der ersten Wahl.

Neuere Entwicklungen die Effektivität zu erhöhen, sind die additive Hyperthermie der Harnblase sowie der „Elektromotive Transport“ von MMC in die Zielzellen. Hierbei werden die Chemotherapeutika an Stoffe gebunden, welche die Zell-Penetration erhöhen sollen. Das mittlerweile gewonnene Verständnis der Tumorgenese auf molekularer Ebene ermöglicht es ebenso neue Medikamente gegen Zielstrukturen zu entwickeln. Die bisherigen experimentellen Ergebnisse sind vielversprechend [73; 91; 108].

Intravesikale Immuntherapie

Zwei Substanzen können zur Immuntherapie eingesetzt werden:

1. attenuierte Tuberkelbakterien Bacillus Calmette-Guérin (BCG)
2. Interferon α .

Aufgrund besserer Studienergebnisse ist die Langzeit-Immuntherapie mit BCG bei Hochrisiko-Patienten empfohlen [3; 42]. Der genaue Wirkmechanismus ist bis dato nicht vollständig geklärt. Durch den Lebendimpfstoff kommt es zu einer starken Immunreaktion, in deren Verlauf verschiedene Immunzellen im Urin nachgewiesen werden können [11]. Dies führt zu einer signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos (Odds Ratio 0,61 95 % CI 0,46-0,8 $P < 0,0001$) [29]. Im Gegensatz zur intravesikalen Chemotherapie kommt es durch die BCG-Erhaltungstherapie zusätzlich zu einer Reduktion des Progressionsrisikos um 27% [93].

Das gängige Schema sieht eine Induktions- und eine Erhaltungsphase vor. Frühestens zwei Wochen nach der letzten TUR-B beginnt die Induktion mit wöchentlicher Instillation von BCG in die Harnblase. Diese Behandlung wird sechs Wochen lang durchgeführt. Die sich daran anschließende Erhaltungsphase sieht wöchentliche Behandlungen über drei Wochen in den Monaten drei und sechs vor. Danach erfolgt diese in halbjährlichen Intervallen bis optimalerweise zum dritten Jahr wenigstens aber über ein Jahr als Erhaltungstherapie nach der TUR-B [3].

Leider ist die intravesikale Applikation von BCG mit starken Nebenwirkungen verbunden. Sie reichen von massiven zystitischen Beschwerden, welche bis zu 91 % der

Patienten erleiden, bis hin zur lebensbedrohlichen aber deutlich selteneren BCG-Sepsis [3; 95]. Dieser Umstand wirkt sich negativ auf die Compliance der Patienten aus, sodass 5-20 % der Patienten die BCG Therapie vorzeitig abbrechen [34].

2.7 Die Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Infiltriert das Urothelkarzinom bereits die Lamina muscularis der Harnblase, spricht man von einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom abgekürzt „MIBC“ – englisch für „muscle invasive bladder cancer“. Ist die Muskelschicht durch Tumor infiltriert, kann der Befund mittels einer TUR nicht kurativ behandelt werden. Eine Kuration kann nur durch eine radikale Zystektomie erfolgen. Die Form der Harnableitung ist abhängig vom Wunsch, dem Lebensalter, der Ausbreitung der Erkrankung und dem allgemeinen Zustand des Patienten.

2.7.1 Die radikale Zystektomie

Der Großteil der MIBC Patienten erfüllt nicht die Kriterien für eine blasenerhaltende Therapie, die nicht als Standard etabliert ist. Die Therapieentscheidung zugunsten oder gegen eine operative Therapie ist abhängig von zahlreichen Faktoren. Der Patientenwunsch, eventuelle Komorbiditäten, der Allgemeinzustand und das biologischen Alter sollten berücksichtigt werden. Fällt das Votum auf ein operatives Vorgehen, ist die radikale Zystektomie der seit langem etablierte Goldstandard.

Sie erfolgt beim lokalisierten MIBC in kurativer Zielsetzung. Hierbei wird die Harnblase mitsamt benachbarter Strukturen entfernt [73]:

Beim Mann:

- Prostata, Samenblasen, proximale Samenleiter, distaler Harnleiter sowie bei Befall der Harnröhrenabsetzungskante: Harnröhre.

Bei der Frau:

- Harnröhre, Uterus und ventrales Drittel der Vagina, Ovarien sowie distale Harnleiter.

Im Rahmen des Eingriffs erfolgt ebenfalls eine Lymphadenektomie (LND). Diese kann sich auf das echte Becken beschränken „limited LND“, bis zur Aortenbifurkation „extended LND“ reichen, oder bis zur A. mesenterica inferior reichen „superextended LND“, welche allerdings in Studien keinen Überlebensvorteil gegenüber der „extended LND“ zeigte. Über den Umfang und die Konsequenz der Lymphadenektomie gibt es auch nach vielen Jahren keinen Konsens. Aktuelle Studienergebnisse (LEA-Studie der AUO) zeigten einen Trend in Richtung Verringerung Rezidivrate und Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs [27; 43; 45].

Die Entfernung der Harnblase macht eine Harnableitung beziehungsweise die Konstruktion eines Reservoirs notwendig. Hier unterscheidet man zwischen kontinenten und inkontinenten Formen der Harnableitung.

Inkontinente Harnableitungsformen

- Ureterkutaneostomie
Verbindung von Ureteren mit Hautstoma
- Ileum- oder Colon-Conduit
Inkontinentes Reservoir aus Ileum oder Colon mit Hautstoma

Kontinente Harnableitungsformen

- Uretersigmoideostomie
Verbindungen von Ureteren mit Sigma
- Kontinenter Pouch mit katheterisierbarem Nabelstoma (Indiana, Kock, Miami)
Mittels Darmanteilen konstruierte Reservoirs

- Orthotoper Harnblasenersatz
Neblasen aus Ileum/Kolon Anteilen mit Anastomisierung an die Harnröhre
[22; 32; 50; 90; 104]

2.7.2 Blasenerhaltende Verfahren

Transurethrale Resektion der Harnblase

Die EAU steht der TUR-B als alleinige kurative Therapie des MIBCs kritisch gegenüber. Sie sieht nur bei sehr limitierter Ausbreitung (T2) in ihr eine Alternative zur radikalen Entfernung der Harnblase [113]. Solsona et. al konnten in einer prospektiven Studie nachweisen, dass bei einer hochselektierten Gruppe von MIBC Patienten eine alleinige TUR-B gute Ergebnisse zeigt [86].

Radio-, Chemotherapie

Das Urothelkarzinom ist strahlensensibel [73]. Für Patienten, die eine operative Therapie ablehnen, sich in einem inoperablen Zustand oder in einer palliativen Situation befinden, bieten sich strahlen- und/oder chemotherapeutische Verfahren an. Die alleinige Radio-Chemotherapie ohne chirurgische Intervention ist der Zystektomie unterlegen. Sie stellt lediglich eine Alternative für inoperable oder Patienten im metastasierten Stadium dar [2; 72].

Multimodale Therapie

Die „Combined modality therapy“ (CMT) beschreibt einen multimodalen Therapieansatz mit dem Ziel des Blasenerhalts. Sie setzt sich aus einer „radikalen“ TUR-B mit R0 Resektion des Harnblasenkarzinoms, einer anschließenden Radiochemotherapie und lebenslanger Nachsorge zusammen (siehe Abbildung 7). Aufgrund der Notwendigkeit einer kompletten Entfernung des Tumorgewebes kommt sie nur für ein hochselektives Patientenklientel infrage und stellt keine Standardtherapie dar [19,65,80,110].

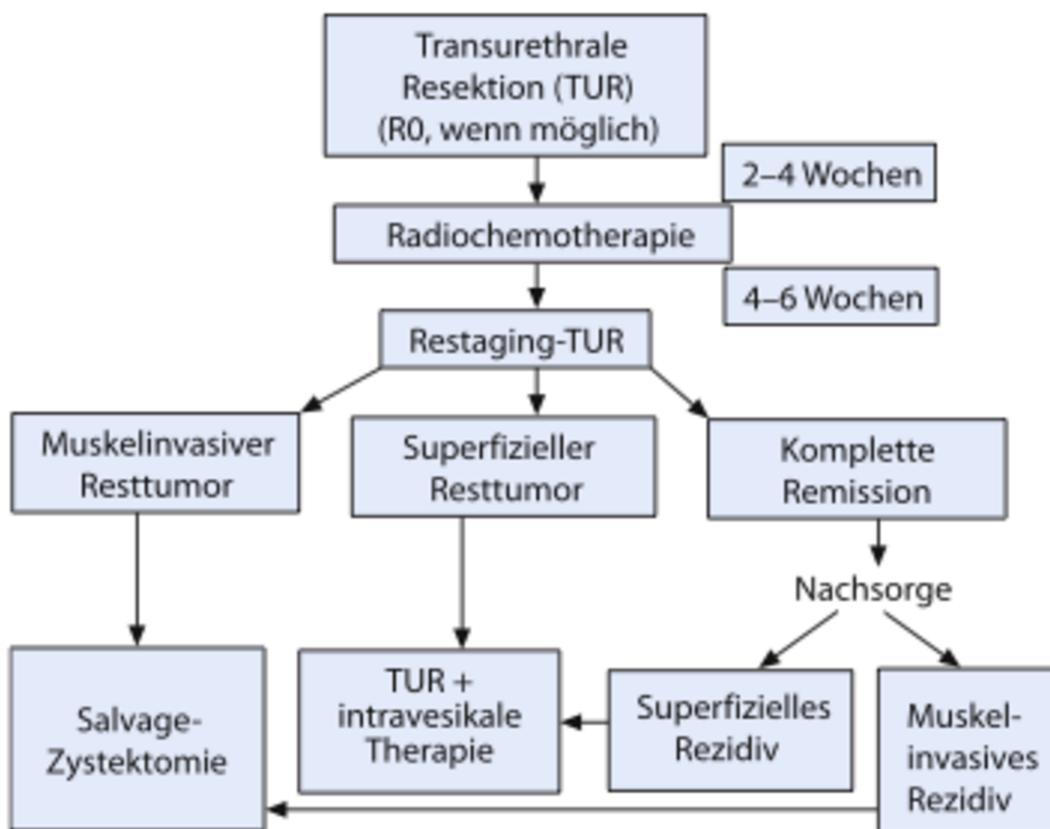


Abbildung 7: CMT Algorithmus-mod. aus Rübben et al. "Uroonkologie" 5.Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg [73]

2.7.3 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie

Das aus anderen medizinischen Disziplinen bekannte Konzept, mittels einer Chemotherapie vor („neoadjuvant“) respektive im Anschluss an eine operative, kurative Resektion („adjuvant“) weitere eventuell existente Tumorzellen und Mikrometastasen abzutöten, wird auch beim Harnblasenkarzinom angewandt. Lange Zeit herrschte Unklarheit über das Ausmaß des Überlebensvorteils, vor allem im Angesicht einer möglichen Übertherapie. Die Langzeitergebnisse einer großen, internationalen Phase-III-Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom zeigte nach 10 Jahren einen Gesamt- Überlebensvorteil von sechs Prozent zugunsten einer Platin-basierten Chemotherapie vor Zystektomie im Vergleich zur alleinigen Zystektomie [26].

Auch die adjuvante Chemotherapie wird kontrovers diskutiert. Es mangelt an qualitativ hochwertigen Studien, die solide Ergebnisse präsentieren. Ein aktuelles systematisches Review und eine Metaanalyse kommen zu dem Ergebnis, dass es robuste Daten und Hinweise für einen Überlebensvorteil gibt. Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus beziehungsweise einem lokal fortgeschrittenen Lokalbefund scheinen

von einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie zu profitieren [52; 58; 73; 113].

Zusammenfassend kann man festhalten, dass eine perioperative Cisplatin-basierte Chemotherapie dem Patienten sicherlich nützlich sein kann.

2.7.4 Die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms

Trotz einer erfolgreichen radikalen Zystektomie entwickeln bis zu 50 % der Patienten im Verlauf ein lokales Rezidiv oder Fernmetastasen.

Die Empfehlung der EAU, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, ist in diesem Fall die Einleitung einer Polychemotherapie.

Kombinationsregime aus Cisplatin und anderen Substanzen zeigten in Studien einen Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Platingabe. Aufgrund des besseren Toxizitätsprofils kommt aktuell in Europa die Kombination aus Cisplatin mit Gemcitabine zum Einsatz. Alternativ kann auch das nebenwirkungsreichere M-VAC Schema aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin (Adriamycin) und Cisplatin verwendet werden [113]. Als second line Therapie kann nach Cisplatin-basierter Primärtherapie das Vincaalkaloid Vinflunin eingesetzt werden [5; 33; 67]. Neue Studien zeigen ebenfalls eine Wirksamkeit der Immuntherapeutika Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab, welche im Jahre 2017 die Zulassung zur 2nd line Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms erhalten haben [28].

3 Ziel der Arbeit

Mittels retrospektiver Datenanalyse soll ein möglicher Zusammenhang zwischen dem biologischen Geschlecht und verschiedenen Faktoren des NMIBC sowie dessen Therapie evaluiert werden.

Im Einzelnen analysieren wir das Vorhandensein von geschlechtsspezifischen Zusammenhängen bei:

- Tumorhistologie
- Infiltrationstiefe des Tumors
- Histologisches Grading
- Risikogruppenstratifizierung
- Rezidivhäufigkeit
- Progressionshäufigkeit
- Effekte einer Frühinstillation von Mitomycin C
- Effekte eines Eingriffs unter photodynamischer Diagnostik

Somit soll untersucht werden, ob statistisch signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei Auftreten, der Häufigkeit eines Rezidivs und der Wahrscheinlichkeit einer Progression des Urothelkarzinoms belegbar sind. Ebenso sollte der mögliche Einfluss einer MMC Frühinstillation sowie einer PDD unterstützten Erstresektion eruiert werden.

4 Material und Methoden

Eine durch Dr. med Jeremias Hartinger in der Vergangenheit durchgeführte retrospektive Untersuchung zur Frage des Residualtumor-Risikos nach Ausbildungsstand des Operateurs, diente als Grundlage für diese Arbeit. Der von ihm angefertigte Excel-Datensatz umfasst den Zeitraum vom 06.12.2004 bis zum 31.12.2008 [31].

Mittels des Krankenhausinformationssystems ORBIS von Agfa®, wurde eine Datenbankabfrage über im Zeitraum zwischen dem 06.12.2004 und dem 29.06.2012 stattgefundenen transurethralen Resektionen der Harnblase (TUR-B) durchgeführt. Die betroffenen Patienten wurden durch den amtlichen Operationen- und Prozeduren-schlüssel (OPS - Version 2012) 5-573.x identifiziert.

Die bestehende Datenbank wurde mittels Microsoft® Excel: Mac 2011 komplett neu aufgebaut, erweitert und dabei an die Fragestellung der Arbeit angepasst. Es wurden weitere Variablen definiert, sodass es notwendig war, alle Patientenakten und Operationsberichte erneut zu analysieren und zu kodieren. Erfasst wurden dabei folgende Variablen:

- Geburtsdatum
- PID (Identifikationsnummer des Patienten)
- Falls Erstdiagnose nicht in Uniklinik Marburg gestellt: T-Stadium
- Falls Erstdiagnose nicht in Uniklinik Marburg gestellt: G-Stadium
- Falls Erstdiagnose nicht in Uniklinik Marburg gestellt: Datum der Erstdiagnose
- Geschlecht

TUR-B 1:

- Datum der TUR-B
- Alter des Patienten bei TUR-B
- Makroskopischer Befund
- Histologie der Biopsien
- T-Stadium
- G-Stadium
- Falls MIBC: pT>2 a oder b
- N-Status

- Komplette TNM Formel
- Uni-, oder Multifokaler Tumorbefall
- Makroskopisch großer Tumor(>3cm)/kleiner Tumor(<3cm)
- Solides oder exophytisches Tumor-Wachstum
- Resektion unter Zuhilfenahme von PDD
- PDD auffällig
- MMC Frühinstillation durchgeführt

Im Falle einer anschließenden Zystektomie:

- Form der Harnableitung,
- Falls im Anschluss erfolgt: Bestrahlung.
- Falls im Anschluss erfolgt: Chemotherapie oder Radiochemotherapie.

Die Datenbank erfasste pro Patient bis zu vier transurethrale Resektionen der Harnblase in chronologischer Abfolge. Hierbei wurden jeweils bis zu 74 Variablen erhoben. Sollte der Patient mehr als 4 Eingriffe erhalten haben, wurde auf die Erfassung von benignen Befunden verzichtet.

Im Anschluss erfolgte der Import der Datenbank in das Statistik Programm SPSS für Mac Version 22®. Mittels SPSS wurden folgende Häufigkeiten sowie statistische Zusammenhänge im Gesamten und jeweils nach Geschlechtern aufgeteilt analysiert:

- Demographische Beschreibung der Stichprobe
- Tumorcharakteristika
- Auftreten eines Rezidivs.
- Auftreten einer Progression des Tumors.
- Rezidiv nach einer MMC Frühinstillation.
- Rezidiv nach Durchführung der Operation unter Zuhilfenahme PDD.

Der Fokus dieser Arbeit liegt hierbei auf der Untersuchung möglicher Korrelationen dieser Daten mit dem Geschlecht des Patienten. Hierbei wurden folgende statistische Tests verwendet:

- T-Test (Korrelationskoeffizient nach Pearson)
- Mann-Whitney U-Test
- Varianzanalyse ANOVA
- Chi-Quadrat-Test

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ definiert. Wir entschieden uns, bei gerichteten Hypothesen die einseitige exakte Signifikanz, bei ungerichteten Hypothesen die zweiseitige exakte Signifikanz zu verwenden.

5 Ergebnisse

5.1 Stichprobenbeschreibung

Die Stichprobe umfasst 729 Patienten, welche zwischen dem 01.12.2004 und dem 30.06.2012 (70 Monate) in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Marburg eine oder mehrere transurethrale Resektionen der Harnblase bei Verdacht auf einen malignen Harnblasentumor erhielten. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 1296 Eingriffe erfasst.

Das Geschlechterverhältnis des Patientenkollektivs war:

- 539 Männer, entspricht 73,9 %.
- 190 Frauen, entspricht 26,1 %.

Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis von ♀:♂ 1:2,8.

Der Mittelwert des Lebensalters aller Patienten zum Zeitpunkt des ersten Eingriffs lag bei 70,16 Jahren (Range 12–97).

Für Männer zeigte sich ein Mittelwert von 70,2 Jahren (Range 21–93).

Für Frauen zeigte sich ein Mittelwert von 70 Jahren (Range 12-97).

5.2 Ergebnis der transurethralen Resektionen

5.2.1 Histopathologische Differenzierung

Nach histopathologischer Untersuchung der gewonnenen Resektate unterteilt sich das Patientenkollektiv in folgende Subpopulationen (siehe Abbildung 8):

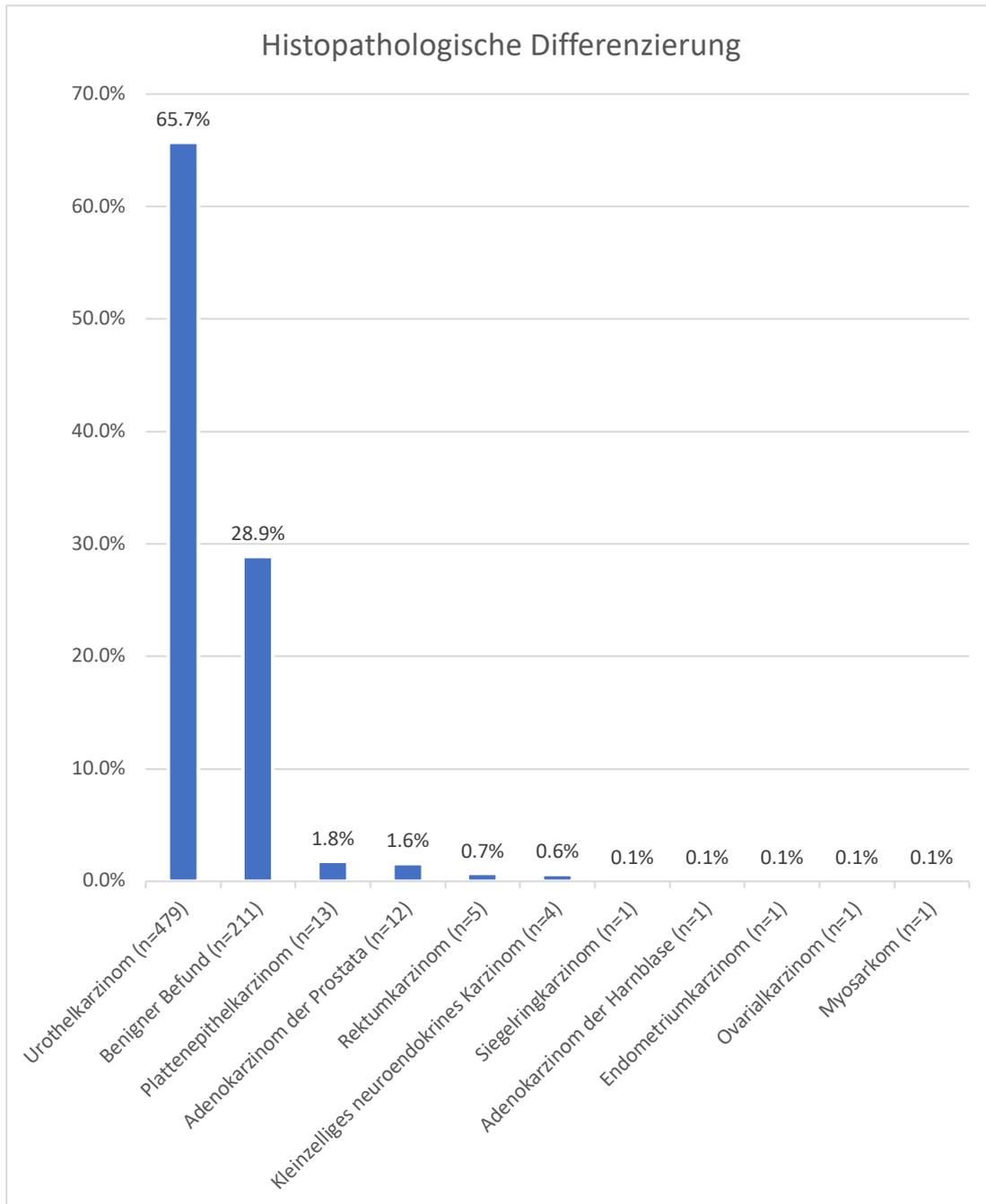


Abbildung 8: Graphische Darstellung Verteilung histopathologische Differenzierung

Ein Patient litt zusätzlich zu einem Urothelkarzinom unter einem Adenokarzinom der Prostata, welches als Zufallsbefund auffiel. Dieser Patient wurde als Urothelkarzinom gewertet.

Vier Patienten litten unter einem Urothelkarzinom mit zusätzlicher plattenepithelialer Differenzierung. Aufgrund der schlechteren Prognose dieser Histologie wurden diese Fälle aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen und als Plattenepithelkarzinome gezählt.

Der Fokus der Arbeit liegt auf dem Urothelkarzinom, sodass für die weitere Auswertung alle anderen Tumorentitäten ausgeschlossen wurden (siehe Abbildung 9).

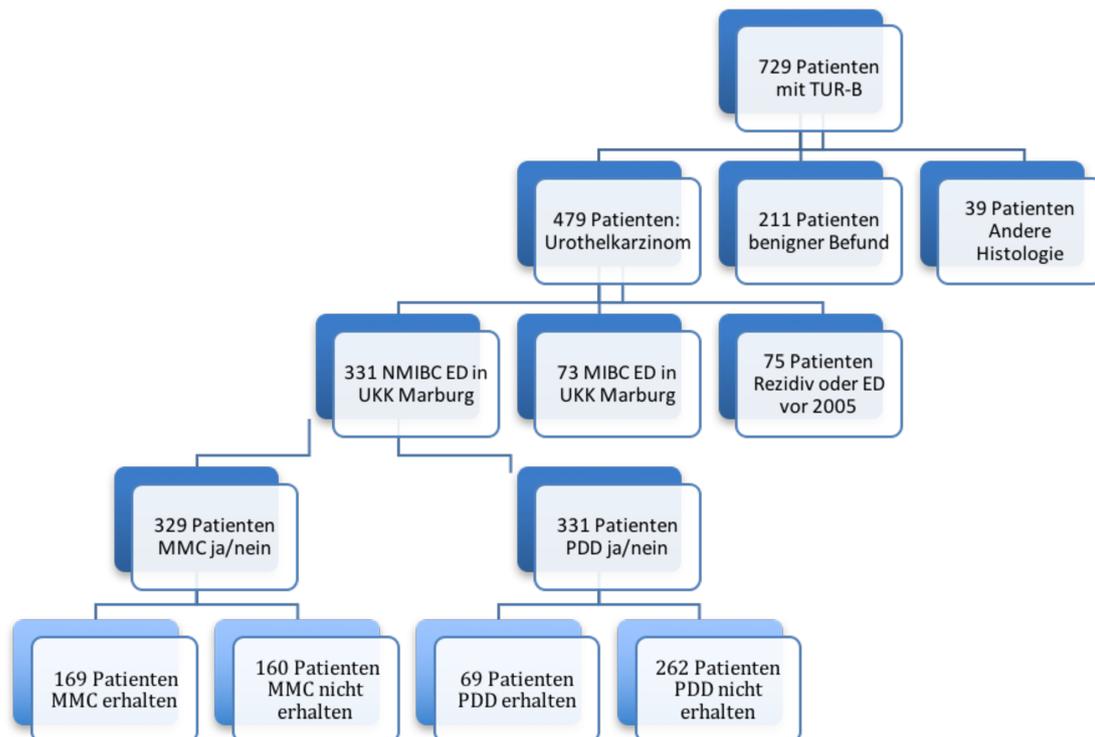


Abbildung 9: Flowchart Patientenselektion

5.2.2 Histopathologische Differenzierung „Urothelkarzinom“

Da es möglich ist, dass die korrekte Diagnose eines Urothelkarzinoms im Rahmen des ersten Eingriffs nicht gestellt wird, werteten wir die folgenden Eingriffe aus. 14 Patienten der initialen Gruppe „Normalbefund“ entwickelten erst im Verlauf ein Urothelkarzinom, sodass die Diagnose in insgesamt 479 Fällen gestellt wurde. Nach Geschlechtern aufgeteilt waren dies:

- Weiblich: 104 Patientinnen (21,7 %)
- Männlich: 375 Patienten (78,3 %)
- Verhältnis ♀:♂ = 1:3,6

Bei 75 dieser Patienten wurde bereits auswärtig, oder vor dem 01.12.2004 (Aufzeichnungsbeginn) die Erstdiagnose eines Urothelkarzinoms gestellt. Da wir in dieser Arbeit ebenfalls Zeiträume zwischen Erstdiagnose und Rezidiv untersuchen, wurden diese Patienten von weiteren Analysen ausgeschlossen.

Somit wurde bei 404 der insgesamt 729 Patienten die Erstdiagnose eines Urothelkarzinoms gestellt.

Nach Geschlechtern aufgeteilt waren dies:

- Weiblich: 92 Patientinnen (22,8 %)
- Männlich: 312 Patienten (77,2 %)
- Verhältnis ♀:♂ = 1:3,4

5.2.3 Altersverteilung insgesamt und nach Geschlechtern

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug in der untersuchten Gesamtpopulation 71,7 Jahre (Range 38-96). Graphisch ist die Altersverteilung in Abbildung 10 dargestellt.

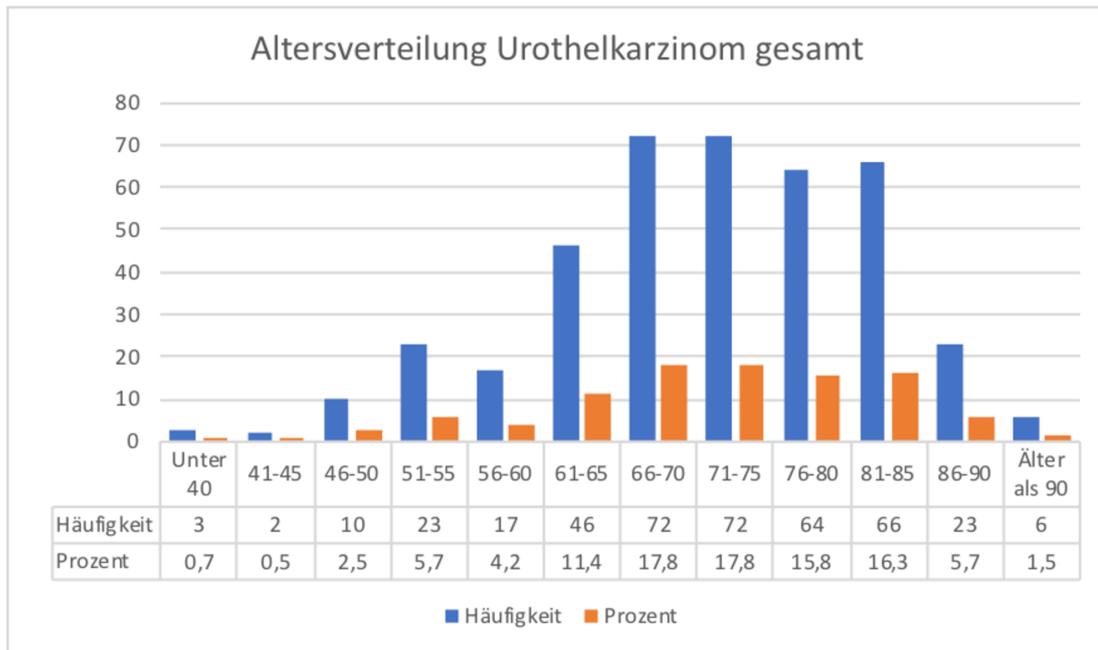


Abbildung 10: Graphische Darstellung Altersverteilung Erstdiagnose Urothelkarzinom

Männer erhielten die Erstdiagnose eines Urothelkarzinoms durchschnittlich mit 71,2 Jahren (Range 39-93). Die Altersverteilung ist in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Altersverteilung Erstdiagnose Urothelkarzinom Männer

Lebensalter	Häufigkeit	Prozent
Unter 40	2	0,6
41-45	2	0,6
46-50	8	2,6
51-55	16	5,1
56-60	15	4,8
61-65	42	13,5
66-70	56	17,9
71-75	58	18,6
76-80	47	15,1
81-85	48	15,4
86-90	14	4,5
Älter als 90	4	1,3
Gesamtsumme	312	100

Frauen erhielten die Erstdiagnose eines Urothelkarzinoms im Mittel mit 73,7 Jahren (Range 46-96). Die Altersverteilung ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Altersverteilung Erstdiagnose Urothelkarzinom Frauen

Lebensalter	Häufigkeit	Prozent
Unter 40	1	1,1
46-50	2	2,2
51-55	7	7,6
56-60	2	2,2
61-65	4	4,3
66-70	16	17,4
71-75	14	15,2
76-80	17	18,5
81-85	18	19,6
86-90	9	9,8
Älter als 90	2	2,2
Gesamtsumme	92	100

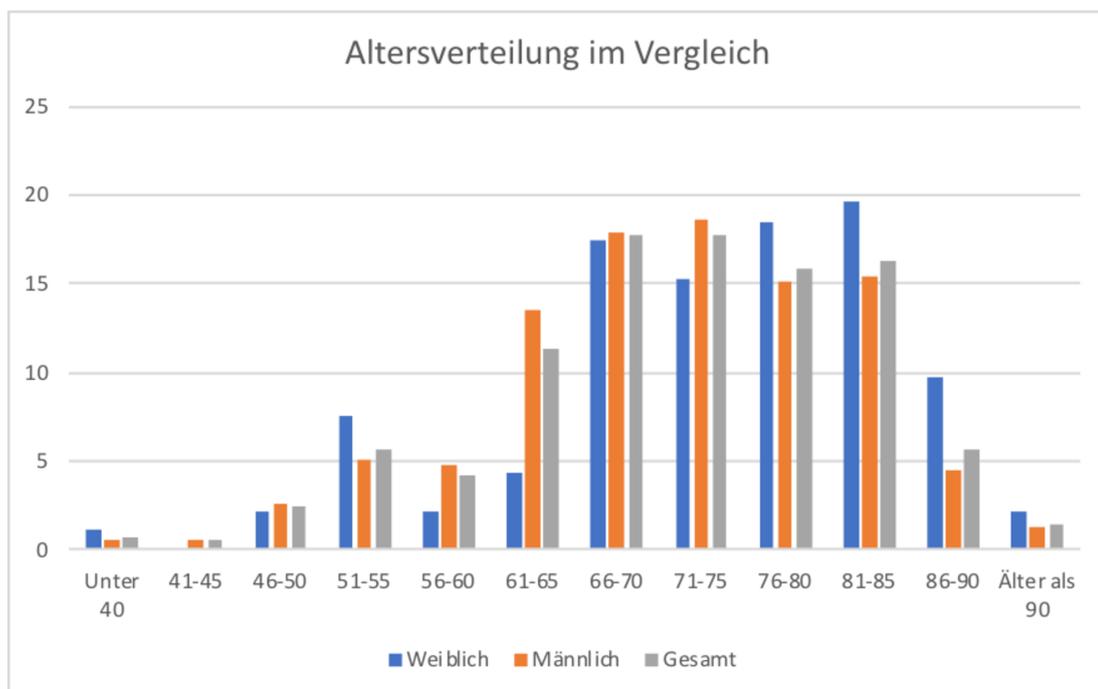


Abbildung 11: Vergleichende Darstellung der Altersverteilung - Erstdiagnose Urothelkarzinom

Abbildung 11 zeigt den Vergleich der Häufigkeit der Erkrankungsalter nach Geschlecht aufgeteilt. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,15$).

5.2.4 Infiltrationstiefe der Urothelkarzinome bei Erstdiagnosestellung

Nicht muskelinvasive versus Muskelinvasive Tumorstadien

Ein MIBC Stadium, also pT2 und größer, fanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei insgesamt 73 Patienten, bei 331 Patienten zeigte sich histologisch ein NMIBC.

In 25 % ($n=23$) zeigte sich bei Frauen ein muskelinvasives Stadium bei Erstdiagnose, bei 16 % ($n=50$) der Männer war dies der Fall.

Statistisch zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem muskelinvasiven Tumorstadium bei Erstdiagnosestellung und dem Geschlecht mit einem häufigeren Auftreten in der weiblichen Kohorte ($p=0,04$).

Zusammenhang zwischen Tumor-Infiltrationstiefe und Geschlecht

Das nicht muskelinvasive **pTa** Urothelkarzinom zeigte sich bei Mann und Frau im Rahmen der Erstdiagnosestellung als häufigste Tumor-Infiltrationstiefe:

Es lag bei 50 % der Frauen ($n=46$) und 51,6 % der Männer ($n=161$) vor.

Dies entspricht einem Verhältnis ♀:♂ = 1:1,03.

Das **pT1** Stadium zeigte sich bei 25 % der Frauen ($n=23$) und 25 % der Männer ($n=78$) und trat somit prozentual identisch auf.

Dies entspricht einem Verhältnis von ♀:♂ = 1:1.

Das **Carcinoma in Situ** trat bei 23 Männern auf, in der weiblichen Kohorte trat es nicht auf.

Das muskelinvasive Tumorstadium **pT2** trat bei 11,9 % der Frauen ($n=11$) und bei 10,6 % der Männer ($n=33$) auf.

Dies entspricht einem Verhältnis von ♀:♂ = 1:0,89.

Ein muskelinvasives Tumorstadium **pT3** trat bei 10,9 % der Frauen ($n=10$) und bei 3,8 % der Männer ($n=12$) auf.

Dies entspricht einem Verhältnis von ♀:♂ = 1:0,35.

Das Tumorstadium **pT4** trat bei 2,2 % Frauen (n=2) und bei 1,6 % der Männer (n=5) auf. Dies entspricht einem Verhältnis von ♀:♂ = 1:0,73.

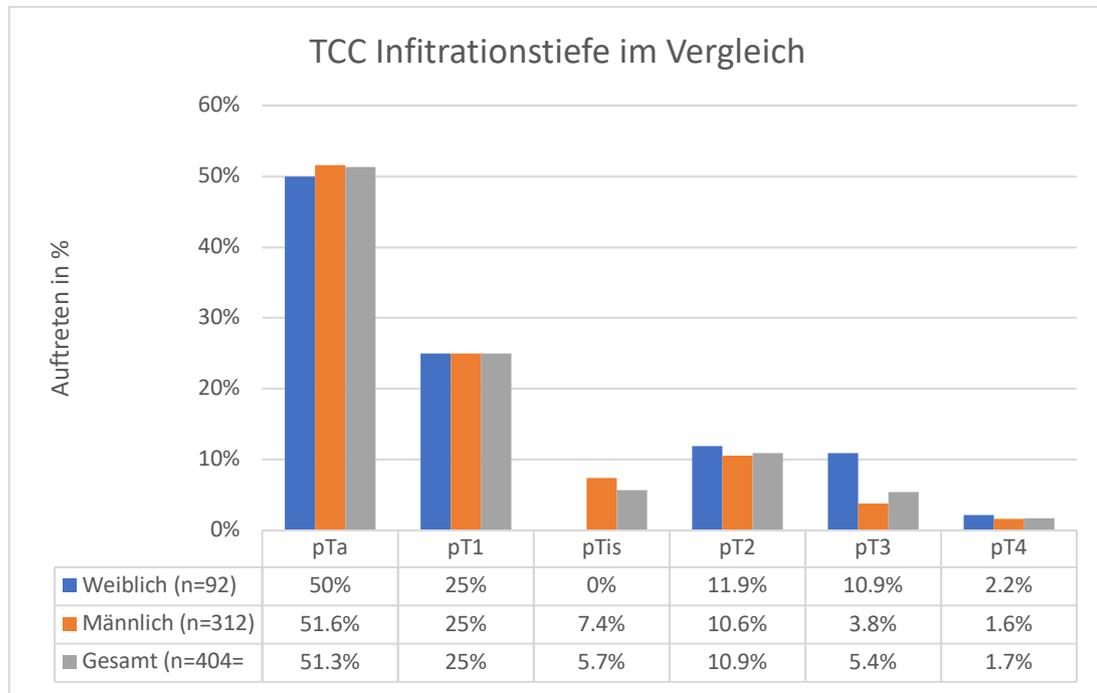


Abbildung 12: Übersicht über Infiltrationstiefe TCC

Die Tumordinfiltrationstiefen pTa, pT1, pT2 und pT4 und das Geschlecht zeigten statistisch keinen signifikanten Zusammenhang (siehe Abbildung 12).

Die Tumorstadien pTis, pT3 sowie die Gruppe der lokal fortgeschrittenen Tumore „pT3 und pT4“ und das Geschlecht zeigten jedoch einen statistisch signifikanten Zusammenhang (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht p-Werte (T-Stadium und Geschlecht)

Infiltrationstiefe	p-Wert (T-Stadium und Geschlecht)
pTa	0,79
pT1	1,0
CIS	0,01
pT2	0,71
pT3	0,02
pT4	0,71
pT3+4	0,02

5.2.5 Histopathologisches Grading aller Urothelkarzinome

Zum Zeitpunkt der Urothelkarzinom-Erstdiagnosestellung ließ sich bei 18,1 % der Patienten (n=73) ein guter Differenzierungsgrad G1 nachweisen. Hier zeigte sich zwischen Männern mit 18,9 % (n=59) und Frauen mit 15,2 % (n=14) kein signifikanter Unterschied.

Genauso verhält es sich für den Differenzierungsgrad G2. Insgesamt fielen 57,4 % der Erstdiagnosen in diese Kategorie (n=232). Bei Männern trat dies in 56,4 % (n=176), bei Frauen in 60,9 % (n=56) der Fälle initial auf.

Ein schlecht differenziertes Urothelkarzinom G3 und G4 zeigte sich in 24,5 % der Fälle bei Erstdiagnose. Männer und Frauen lagen hier mit 24,7 % und 23,9 % fast gleichauf.

In drei Fällen erfolgte die Diagnose eines G4 Tumors. Dies machte insgesamt 0,7 % der Erstdiagnosen aus. Bei Männern entsprach dies ebenfalls 0,7 %, bei Frauen 1,1 % (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Grading aller Urothelkarzinome bei Erstdiagnose

Grading	Gesamt (in %)	Mann (in %)	Frau (in %)	p-Wert
G1	18,1	18,9	15,2	0,44
G2	57,4	56,4	60,9	0,41
G3/G4	24,5	24,7	23,9	0,89
Anzahl Patienten	N=404	N=312	N=92	

5.2.6 Histopathologisches Grading der NMIBC

Zur Analyse der Population mit bei Erstdiagnosestellung nicht muskelinvasivem Urothelkarzinom, erfolgte eine weitere Aufteilung:

Die Analyse, der durch uns erhobenen NMIBC Daten auf geschlechtsspezifische Unterschiede, zeigte prozentual auffällige Werte für das G2 und G3 Stadium. Der Differenzierungsgrad G2 trat in 58 % der Fälle bei Männern auf, bei Frauen in 69,6 %.

Das G3/4 Stadium fand sich bei 19,9 % der männlichen Patienten, bei weiblichen Patienten in lediglich 10 % der Fälle.

Tabelle 11: Grading aller nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome

Grading	Gesamt (in %)	Mann (in %)	Frau (in %)	p-Wert
G1	21,8	22,1	20,3	0,74
G2	60,4	58	69,6	0,08
G3/4	17,8	19,9	10,1	0,06
Anzahl Patienten	N=331	N=262	N=69	

Die statistische Untersuchung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem histopathologischen Differenzierungsgrads des erstdiagnostizierten NMIBC und dem Geschlecht des Patienten (siehe Tabelle 11).

5.2.7 TNM Stadium Einteilung bei Erstdiagnose

Betrachtet man das Stadium nach TNM, ist die Klassifizierung TaG2 bei beiden Geschlechtern der vorherrschende Befund. Das tiefer infiltrierende Stadium T1G2 tritt

bei Frauen prozentual häufiger auf. Dies ist auch bei bereits zum Erstdiagnose-Zeitpunkt muskelinvasiven Stadien der Fall. Die detaillierte Aufschlüsselung der Befunde ist in Tabelle 12 und graphisch in Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 12: TNM Klassifikationen der NMIBC (TCC)

Geschlecht	TNM Stadium	Häufigkeit	Prozent
Gesamt			
	TaG1	68	16,8
	TaG2	125	31
	TaG3	14	3,5
	T1G1	4	1
	T1G2	75	18,6
	T1G3	22	5,4
	TIS	23	5,7
	Bei Erstdiagnose Muskelinvasiv	73	18
Männlich			
	TaG1	55	17,6
	TaG2	96	30,8
	TaG3	10	3,2
	T1G1	3	1
	T1G2	56	17,9
	T1G3	19	6,1
	TIS	23	7,4
	Bei Erstdiagnose Muskelinvasiv	50	16
Weiblich			
	TaG1	13	14,1
	TaG2	29	31,5
	TaG3	4	4,3
	T1G1	1	1,1
	T1G2	19	20,7
	T1G3	3	3,3
	TIS	0	0
	Bei Erstdiagnose Muskelinvasiv	23	25

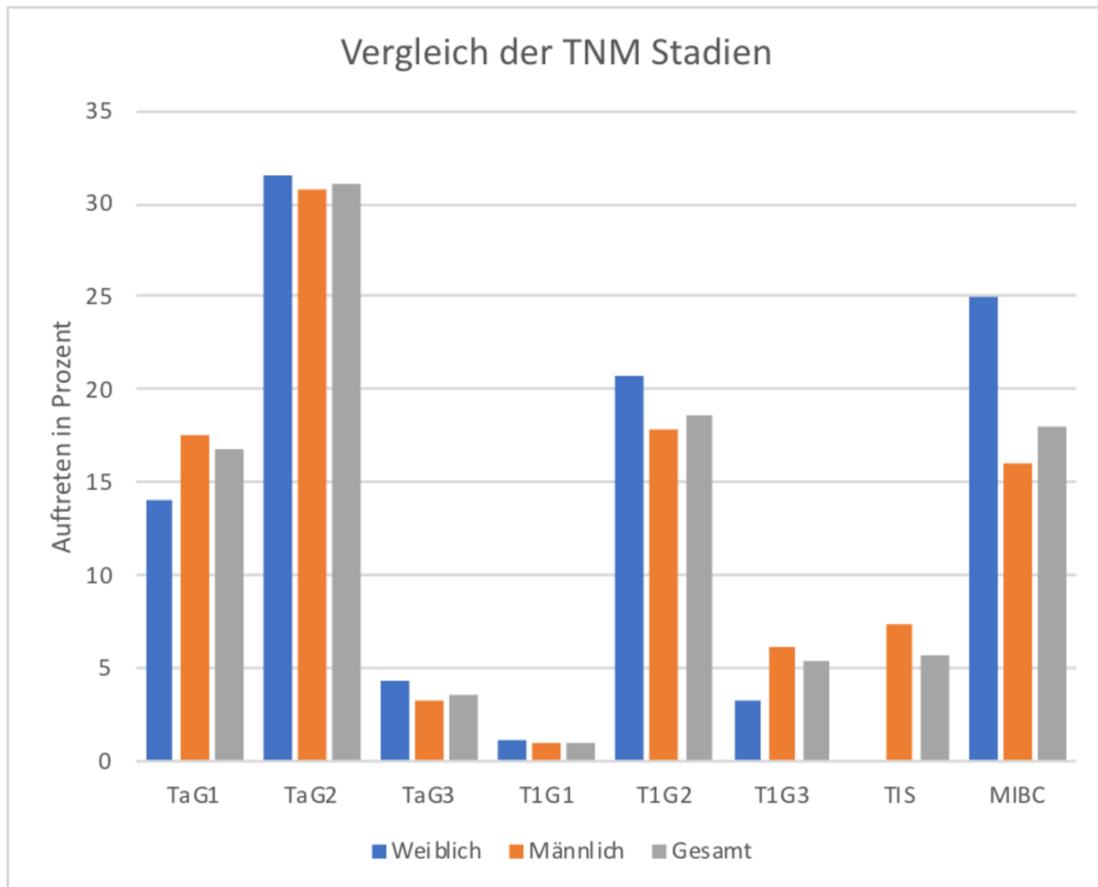


Abbildung 13: Verteilung der TNM Klassifikationen

5.2.8 Risikogruppen Stratifizierung nach EAU

Die Stratifizierung der Risikogruppen nach Vorgaben der EAU zeigt bei beiden Geschlechtern eine gleiche Verteilung.

Tabelle 13: Risikogruppenstratifizierung nach EAU

Risikogruppe	Gesamt (in %)	Männlich (in %)	Weiblich (in %)	p-Wert
"low"	8,2	8	8,7	0,85
"intermediate"	38	38,6	36,2	0,72
"high"	53,8	53,4	55,1	0,81
Anzahl Patienten	N=331	N=262	N=69	

Statistisch ließ sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe nachweisen (siehe Tabelle 13).

5.3 Statistische Auswertung von Einflussgrößen auf das Rezidivrisiko bei NMIBC

Der Hauptfokus dieser Arbeit liegt in der Erforschung von eventuell vorhandenen geschlechtsspezifischen Unterschieden des NMIBC.

Ein wichtiges Thema in der Behandlung des NMIBC ist das Rezidivrisiko und Strategien dieses zu minimieren. Zuerst erfolgt ein Überblick über das in diesem Patientenkollektiv aufgetretene Rezidivrisiko. Im Anschluss folgt eine Analyse über eine Korrelation zwischen Geschlecht sowie Risikogruppe nach EAU und dem tatsächlichen Auftreten eines Rezidivs im untersuchten Kollektiv.

Das Auftreten mindestens eines Rezidivs zeigte sich bei 18,1 % der Patienten (n=60). In Abbildung 14 ist das Ergebnis graphisch dargestellt.

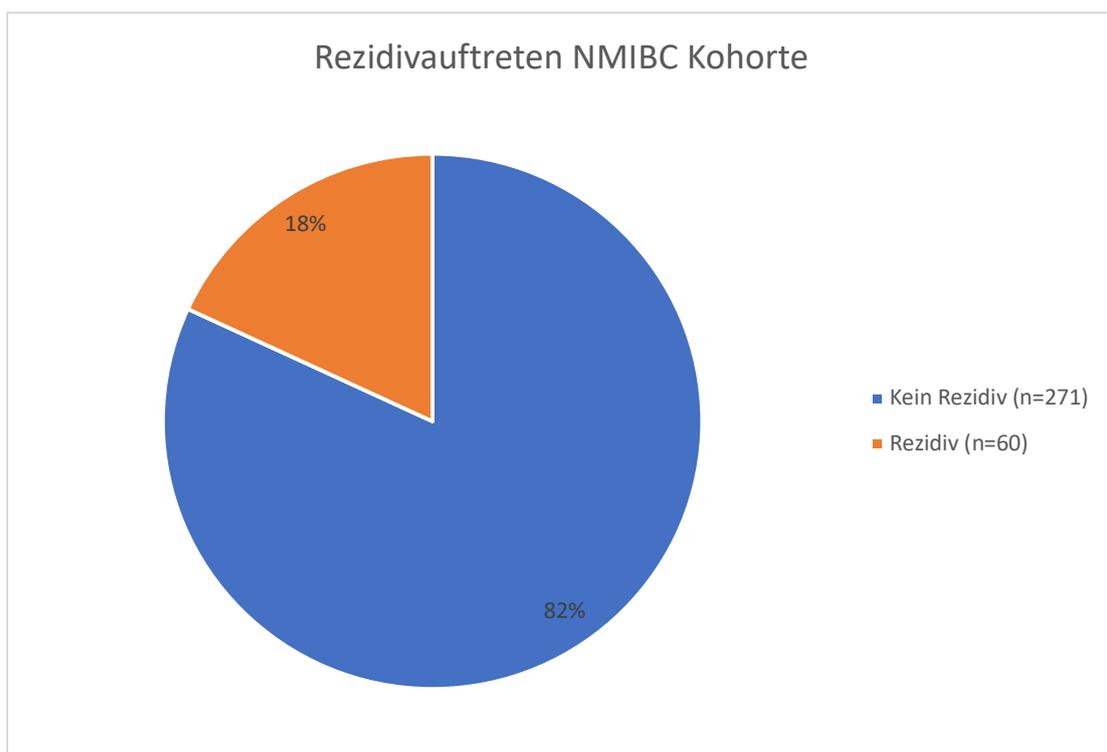


Abbildung 14: Rezidivaufreten NMIBC Kohorte

5.3.1 Korrelation zwischen Geschlecht und Rezidiv

Männer zeigten in 17,9 % (n=47), Frauen in 18,9 % (n=13) der Fälle im Verlauf ein Rezidiv. Dies entspricht einem Verhältnis ♀:♂ von 1:0,96 und einem Odds Ratio von 0,95. In Tabelle 14 sind die Ergebnisse dargestellt.

Die statistische Untersuchung zeigte keine Korrelation zwischen Geschlecht und dem Auftreten von Rezidiven ($p=1$).

Tabelle 14: Geschlechtsspezifisches Auftreten von Rezidiven

Geschlecht des Patienten	Häufigkeit	Prozent
Männlich		
Kein Rezidiv	215	82,1
Rezidiv	47	17,9
Gesamtsumme	262	100
Weiblich		
Kein Rezidiv	56	81,2
Rezidiv	13	18,8
Gesamtsumme	69	100

5.3.2 Korrelation zwischen Risikogruppe und Auftreten von Rezidiven

Erfolgt eine Aufteilung der Rezidive anhand der EAU Risikostratifizierung, fand sich ein Auftreten von Rezidiven in der Niedrig-Risikogruppe in 22,2 % (n=6) der Fälle, in der Mittleren-Risikogruppe in 17,5 % (n=22) sowie in der Hoch-Risikogruppe in 17 % (n=32) der Patienten.

Tabelle 15: Risikogruppen-spezifisches Auftreten von Rezidiven

Risikogruppe bei Erstdiagnose	Häufigkeit	Prozent	p-Wert
Risikogruppe „low“			
Kein Rezidiv	21	77,8	
Rezidiv	6	22,2	
Gesamtsumme	27	100	0,60
Risikogruppe „intermediate“			
Kein Rezidiv	104	82,5	
Rezidiv	22	17,5	
Gesamtsumme	126	100	0,88
Risikogruppe „high“			
Kein Rezidiv	146	83	
Rezidiv	32	17	
Gesamtsumme	178	100	1,0

Eine statistische Analyse der einzelnen Risikogruppen zeigte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Risikogruppe und dem Auftreten eines Rezidivs (siehe Tabelle 15).

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe und dem Auftreten eines Rezidivs ließ sich nicht nachweisen (p=0,84).

5.3.3 Korrelation zwischen Geschlecht, Risikogruppe und Rezidivrisiko

Wir untersuchten die Risikogruppen weiter, ob zusätzlich das Geschlecht einen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven haben könnte (siehe Tabelle 16).

Hier zeigt sich in der Risikogruppe „niedrig“ bei 50 % (n=3) der Frauen und bei 14,3 % (n=3) der Männer ein Rezidiv. Dies entspricht einem Verhältnis ♀:♂ von 3,5:1.

In der Risikogruppe „intermediate“ kam es bei 16 % (n=4) der Frauen und 17,8 % (n=18) der Männer zu einem Rezidiv. Dies entspricht einem Verhältnis ♀:♂ von 1:1,1.

In der Risikogruppe „high“ entwickelten 15,8 % (n=6) der Frauen und 18,6 % (n=26) der Männer ein Rezidiv. Dies entspricht einem Verhältnis ♀:♂ von 1:1,18.

Statistisch lag in der Subgruppenanalyse in keiner der Risikogruppen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Auftreten von Rezidiven vor.

(Risikogruppe “low” p=0,1 / Risikogruppe “intermediate” p=1 / Risikogruppe “high” p=0,81)

Tabelle 16: Geschlechts- und Risikogruppenspezifisches Auftreten von Rezidiven

Geschlecht des Patienten	Risikogruppe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose		Häufigkeit	Prozent
Männlich				
	Risikogruppe „low“	Kein Rezidiv	18	85,7
		Rezidiv	3	14,3
		Gesamtsumme	21	100
	Risikogruppe „intermediate“	Kein Rezidiv	83	82,2
		Rezidiv	18	17,8
		Gesamtsumme	101	100
	Risikogruppe „high“	Kein Rezidiv	114	81,4
		Rezidiv	26	18,6
		Gesamtsumme	140	100
Weiblich				
	Risikogruppe „low“	Kein Rezidiv	3	50
		Rezidiv	3	50
		Gesamtsumme	6	100
	Risikogruppe „intermediate“	Kein Rezidiv	21	84
		Rezidiv	4	16
		Gesamtsumme	25	100
	Risikogruppe „high“	Kein Rezidiv	32	84,2
		Rezidiv	6	15,8
		Gesamtsumme	38	100

Für Frauen und Männer liegt keine signifikante Korrelation zwischen Zugehörigkeit zu einer bestimmten Risikogruppe und dem Auftreten eines Rezidivs vor. Wir teilten den Datensatz nach Geschlecht auf:

Frauen Kohorte: (Risikogruppe „low“ $p=0,08$ / Risikogruppe „intermediate“ $p=0,76$ / Risikogruppe „high“ $p=0,55$),

Männer Kohorte: (Risikogruppe „low“ $p=0,78$ / Risikogruppe „intermediate“ $p=1$ / Risikogruppe „high“ $p=0,87$).

5.3.4 Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs

Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidives lag bei 525 Tagen, der Median bei 394 Tagen (Range 83-1840). Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: *Zeitdauer bis Auftreten eines Rezidivs*

Anzahl Fälle	60
Mittelwert	525
Median	394
Standardabweichung	406,5
Bereich	1757
Minimum	83
Maximum	1840

5.3.5 Einfluss des Geschlechts auf die Zeitdauer bis Rezidivaufreten

Statistisch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Zeitdauer bis zum Auftreten eines Rezidivs (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: *Zeitdauer bis Auftreten eines Rezidivs nach Geschlecht*

Geschlecht	Mittelwert	Anzahl	Standardabweichung	Median	p-Wert
Männlich	526	47	401,7	388	
Weiblich	521,6	13	440,4	400	
Insgesamt	525,1	60	406,5	394	0,97

5.3.6 Korrelation zwischen Risikogruppe, Zeitdauer und Rezidivaufreten

In Tabelle 19 sind die nach Risikogruppen insgesamt und für beide Geschlechter aufgeteilten durchschnittlichen Zeitdauern bis zum Auftreten eines Rezidivs aufgeführt.

Tabelle 19: Geschlechts- und Risikogruppenspezifische Zeitdauer bis Rezidiv

Risikogruppe bei Erstdiagnose	Geschlecht	Anzahl	Range	Mittelwert	Standard-abweichung	p-Wert
Risikogruppe „low“						
	Männlich	3	163-323	246,3	80,2	
	Weiblich	3	322-423	381,7	52,9	
	Beide Geschlechter	6	163-423	314	95,9	0,18
Risikogruppe „intermediate“						
	Männlich	18	125-1840	621,8	472,6	
	Weiblich	4	97-1778	624,3	775,8	
	Beide Geschlechter	22	97-1840	622,3	516,5	0,15
Risikogruppe „high“						
	Männlich	26	83-1380	489,8	358,9	
	Weiblich	6	214-904	523,2	288,2	
	Beide Geschlechter	32	83-1380	496	342,7	0,56

Ein signifikanter Einfluss jeglicher Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe auf die Zeitdauer bis zum Auftreten eines Rezidivs, ließ sich nicht nachweisen ($p=0,49$).

5.3.7 Korrelation zwischen Geschlecht, Risikogruppe und Zeitdauer bis Rezidivauftreten

Eine Aufteilung in Männer und Frauen zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe und Zeitdauer bis Auftreten eines Rezidivs (Frauen: $p=0,8$ / Männer: $p=0,29$).

In der Subgruppenanalyse der einzelnen Risikogruppen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Zeitdauer bis zum Auftreten eines Rezidivs (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Subgruppenanalyse Risikogruppen

Risikogruppe	Fragestellung	p-Wert
Risikogruppe „low“	Geschlecht – Zeitdauer Auftreten Rezidiv	0,2
Risikogruppe „intermediate“	Geschlecht – Zeitdauer Auftreten Rezidiv	0,71
Risikogruppe „high“	Geschlecht – Zeitdauer Auftreten Rezidiv	0,49

5.4 Statistische Auswertung von Einflussgrößen auf das Progressrisiko bei NMIBC

Von 331 Patienten erlitten 9,4 % (n=31) im Verlauf eine Progression ihrer Tumorerkrankung (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Häufigkeit von Progress

Auftreten Progress	Häufigkeit	Prozent
Kein Progress	300	90,6
Progress	31	9,4
Gesamtsumme	331	100

5.4.1 Einfluss des Geschlechts auf das Progressrisiko bei NMIBC

Bei Frauen fand sich in 14,5 % (n=10) der Fälle im Verlauf ein Progress. Männer zeigten in 8 % (n=21) der Fälle einen solchen (siehe Tabelle 22). Dies entspricht einem Verhältnis ♀:♂ von 1:0,55

Tabelle 22: Geschlechtsspezifische Auftreten eines Progresses

Geschlecht	Auftreten Progress	Häufigkeit	Prozent
Männlich	Kein Progress	241	92
	Progress	21	8
	Gesamtsumme	262	100
Weiblich	Kein Progress	59	85,5
	Progress	10	14,5
	Gesamtsumme	69	100

Die statistische Untersuchung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Auftreten eines Progresses ($p=0,1$).

5.4.2 Korrelation zwischen Risikogruppe und Auftreten eines Progresses

Es erfolgte eine Aufteilung anhand der EAU Risikostratifizierung . Hier zeigte sich ein Auftreten von einem Progress in der Risikogruppe „low“ bei 14,8 % (n=4) der Patienten. In der Risikogruppe „intermediate“ trat ein solcher bei 9,5 % (n=12) der Patienten, in der Risikogruppe „high“ bei 8,4 % (n=15) der Patienten auf.

Tabelle 23: Risikogruppen spezifisches Progress-Auftreten

Risikogruppe bei Erstdiagnose	Häufigkeit	Prozent	p-Wert
Risikogruppe „low“			
Kein Progress	23	85,2	
Progress	4	14,8	
Gesamtsumme	27	100	0,49
Risikogruppe „intermediate“			
Kein Progress	114	90,5	
Progress	12	9,5	
Gesamtsumme	126	100	1,0
Risikogruppe „high“			
Kein Progress	163	91,6	
Progress	15	8,4	
Gesamtsumme	178	100	0,57

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe und dem Auftreten eines Progresses zeigte sich nicht ($p=0,57$).

Eine Subgruppenanalyse der einzelnen Risikogruppen zeigte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Risikogruppe und dem Auftreten eines Progresses (siehe Tabelle 23).

5.4.3 Korrelation zwischen Geschlecht, Risikogruppe und Progressrisiko

Wir untersuchten die Risikogruppen weiter, ob zusätzlich das Geschlecht einen Einfluss auf das Auftreten eines Progresses zeigt (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Progress-Auftreten nach Risikogruppen und Geschlecht getrennt

Risikogruppe bei Erstdiagnose	Geschlecht	Kein Progress	Auftreten Progress	Prozentuales Auftreten	p-Wert Einfluss Geschlecht
Risikogruppe „low“					0,03
	Männlich	20	1	4,8 %	
	Weiblich	3	3	50 %	
	Beide Geschlechter	23	4	14,8	
Risikogruppe „intermediate“					1,0
	Männlich	91	10	10 %	
	Weiblich	23	2	8 %	
	Beide Geschlechter	114	12	9,5 %	
Risikogruppe „high“					0,32
	Männlich	130	10	7,1 %	
	Weiblich	33	5	13,1 %	
	Beide Geschlechter	163	15	8,4 %	

Hier zeigt sich in der Risikogruppe „low“ bei 50 % (n=3) der Frauen und bei 4,8 % (n=1) der Männer ein Progress. Dies entspricht einem Verhältnis ♀:♂ von 1:0,09.

In der Risikogruppe „intermediate“ kam es bei 8 % (n=2) der Frauen und 10 % (n=10) der Männer zu einem Progress. Dies entspricht einem Verhältnis ♀:♂ von 0,8:1.

In der Risikogruppe „high“ entwickelten 13,1 % (n=5) der Frauen und 7,1 % (n=10) der Männer ein Progress. Dies entspricht einem Verhältnis ♀:♂ von 1:0,54.

Statistisch zeigte sich in der „low-risk“ Gruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und Auftreten eines Progresses (p=0,03).

5.4.4 Zeitraum bis zum Progress

Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten eines Progresses lag bei 582 Tagen, der Median bei 423 Tagen (Range 83-1840). Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: *Zeitdauer bis Progress*

Anzahl	31
Mittelwert	582
Median	423
Standardabweichung	462
Bereich	1757
Minimum	83
Maximum	1840

5.4.5 Einfluss des Geschlechts auf die Zeitdauer bis zum Progressauftreten

Männer entwickelten in 21 Fällen einen Progress. Dies geschah im Mittel nach 575 Tagen (Range 83 - 1840).

Frauen entwickelten in 10 Fällen nach durchschnittlich 598 Tagen einen Progress (Range 214-1778).

Tabelle 26: *Geschlechtsspezifische Zeitdauer bis Progress*

Geschlecht	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Männlich	21	83	1840	575	468,2
Weiblich	10	214	1778	598	474,2

In Tabelle 26 sind die einzelnen Ergebnisse dargestellt. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Zeitdauer bis zum Auftreten eines Progresses ($p=0,9$).

5.5 Einfluss einer MMC Frühinstillation auf das Rezidivauftreten

Bei 169 Patienten (51,4 %) erfolgte eine Frühinstillation mit MMC. 160 Patienten erhielten diese nicht. Bei zwei der NMIBC Patienten ließ sich der Status nicht sicher nachvollziehen, sodass diese von den nachfolgenden Analysen ausgeschlossen wurden.

NMIBC Patienten, welche im Anschluss an die Erstdiagnose-TUR-B eine Frühinstillation mit MMC erhielten, entwickelten in 14,8 % (n=25) der Fälle ein Rezidiv. Patienten, welche kein MMC erhielten, entwickelten in 21,9 % (n=35) der Fälle ein Rezidiv (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: MMC Frühinstillation und Auftreten Rezidiv

MMC bei Erstdiagnose	Auftreten Rezidiv	Häufigkeit	Prozent
MMC nicht erhalten			
	Kein Rezidiv	125	78,1
	Rezidiv	35	21,9
	Gesamtsumme	160	100
MMC erhalten			
	Kein Rezidiv	144	85,2
	Rezidiv	25	14,8
	Gesamtsumme	169	100

Eine statistische Signifikanz des Einflusses von MMC auf das Auftreten von Rezidiven ließ sich nicht nachweisen, allerdings könnte ein Trend zu weniger Rezidiven diskutiert werden ($p=0,06$).

5.5.1 Einfluss von MMC Frühinstillation und Geschlecht auf das Rezidiv

Es erfolgte eine Unterteilung dieser Ergebnisse nach Geschlecht. Hier zeigt sich, dass Männer nach MMC Frühinstillation in 14,2 % (n=8) der Fälle ein Rezidiv entwickelten.

Erhielten sie kein MMC, kam es in 22,2 % (n=28) der Fälle zu einem Rezidiv. Statistisch lag kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,11$).

Frauen, welche eine MMC Frühinstillation erhielten, entwickelten in 17,1 % (n=6) der Fälle ein Rezidiv. Bei nicht durchgeführter MMC Frühinstillation, stieg das Auftreten von Rezidiven auf 20,6 % (n=7) der Fälle an. Auch hier lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p=0,77$). Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 28 aufgezeigt.

Tabelle 28: Geschlechtsspezifisches Auftreten von Rezidiven nach MMC Frühinstillation

Geschlecht Patient	MMC bei Erstdiagnose erhalten	Auftreten Rezidiv	Anzahl	Prozent
Männlich				
	MMC nicht erhalten	Kein Rezidiv	98	77,8
		Rezidiv	28	22,2
		Gesamtsumme	126	100
	MMC erhalten	Kein Rezidiv	115	85,8
		Rezidiv	19	14,2
		Gesamtsumme	134	100
Weiblich				
	MMC nicht erhalten	Kein Rezidiv	27	79,4
		Rezidiv	7	20,6
		Gesamtsumme	34	100
	MMC erhalten	Kein Rezidiv	29	82,9
		Rezidiv	6	17,1
		Gesamtsumme	35	100

Zur weiteren Analyse möglicher geschlechtsspezifischer Effekte teilten wir den Datensatz in eine Gruppe „MMC erhalten“ und „MMC nicht erhalten“ (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Übersicht Subgruppen MMC erhalten ja/nein

MMC bei Erstdiagnose erhalten	Geschlecht	Auftreten Rezidiv	Anzahl	Prozent
MMC erhalten				
	Männlich	Kein Rezidiv	115	85,8
		Rezidiv	19	24,2
		Gesamtsumme	134	100
	Weiblich	Kein Rezidiv	29	82,8
		Rezidiv	6	17,2
		Gesamtsumme	35	100
MMC nicht erhalten				
	Männlich	Kein Rezidiv	98	77,8
		Rezidiv	28	22,2
		Gesamtsumme	126	100
	Weiblich	Kein Rezidiv	27	79,4
		Rezidiv	7	20,6
		Gesamtsumme	34	100

Statistisch ließ sich innerhalb dieser Gruppen (MMC erhalten/nicht erhalten) ein geschlechtsspezifischer Effekt auf das Auftreten von Rezidiven nicht nachweisen (Gruppe „MMC erhalten“: $p=0,79$ / Gruppe „MMC nicht erhalten“: $p=1,0$).

5.6 Korrelation zwischen MMC Frühinstillation und Progress

Patienten mit NMIBC, welche im Anschluss an die Erstdiagnose-TUR-B MMC erhielten, entwickelten in 7,1 % der Fälle (n=12) einen Progress. Patienten, die kein MMC erhielten, entwickelten in 11,9 % (n=19) der Fälle einen Progress (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: MMC Frühinstillation und Auftreten Progress

MMC bei Erstdiagnose erhalten		Häufigkeit	Prozent
MMC nicht erhalten	Kein Progress	141	88,1
	Progress	19	11,9
	Gesamtsumme	160	100
MMC erhalten	Kein Progress	157	92,9
	Progress	12	7,1
	Gesamtsumme	169	100

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen MMC Frühinstillation und Auftreten eines Progresses liegt nicht vor ($p=0,1$).

5.6.1 Korrelation zwischen MMC Frühinstillation, Geschlecht und Progress

Es erfolgte eine Unterteilung dieser Ergebnisse nach Geschlecht. Diese ist in Tabelle 31 dargestellt. Hier zeigt sich, dass Männer nach MMC Frühinstillation in 5,2 % (n=7) der Fälle im Verlauf einen Progress entwickelten. Erhielten sie kein MMC, geschah dies in 11,1 % (n=14) der Fälle. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor (p=0,11).

Frauen, welche eine MMC Frühinstillation erhielten, entwickelten in 14,3 % (n=5) der Fälle einen Progress. Bei nicht durchgeführter MMC Frühinstillation trat ein Progress in 14,7 % (n=5) der Fälle auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt nicht vor (p=1).

Tabelle 31: Geschlechtsspezifisches Auftreten Progress nach MMC Frühinstillation

Geschlecht	MMC bei Erstdiagnose erhalten		Häufigkeit	Prozent
Männlich				
	MMC nicht erhalten	Kein Progress	112	88,9
		Progress	14	11,1
		Gesamtsumme	126	100
	MMC erhalten	Kein Progress	127	94,8
		Progress	7	5,2
		Gesamtsumme	134	100
Weiblich				
	MMC nicht erhalten	Kein Progress	29	85,3
		Progress	5	14,7
		Gesamtsumme	34	100
	MMC erhalten	Kein Progress	30	85,7
		Progress	5	14,3
		Gesamtsumme	35	100

Zur weiteren Analyse möglicher geschlechtsspezifischer Effekte teilten wir den Datensatz in eine Gruppe „MMC erhalten“ und „MMC nicht erhalten“ auf (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Progress-Auftreten nach MMC Gabe getrennt

MMC bei Erstdiagnose erhalten	Geschlecht	Auftreten Progress	Anzahl	Prozent
MMC erhalten				
	Männlich	Kein Progress	127	94,8
		Progress	7	5,2
		Gesamtsumme	134	100
	Weiblich	Kein Progress	30	85,7
		Progress	5	14,3
		Gesamtsumme	35	100
MMC nicht erhalten				
	Männlich	Kein Progress	112	88,9
		Progress	14	11,1
		Gesamtsumme	126	100
	Weiblich	Kein Progress	29	85,3
		Progress	5	14,7
		Gesamtsumme	34	100

In der Gruppe „MMC erhalten“ fiel ein numerischer Unterschied zwischen den Geschlechtern auf. Frauen entwickelten nach erfolgter MMC Instillation in 14,3 % (n=5) der Fälle einen Progress. Männer entwickelten nach MMC Frühinstillation in 5,2 % (n=7) der Fälle im Verlauf einen Progress. Dies entspricht einem Verhältnis bezüglich Progress-Auftreten ♀:♂ von 2,75:1.

Statistisch signifikant zeigte sich dieser Unterschied nicht (p=0,08).

In der Gruppe „MMC nicht erhalten“ entwickelten Frauen in 14,7 % (n=5) der Fälle einen Progress. In 85,3 % (n=29) der Fälle kam es zu keinem Progress.

Männer entwickelten ohne MMC Frühinstillation in 11,1 % (n=14) der Fälle im Verlauf einen Progress. In 88,9 % der Fälle (n=112) entwickelten sie diesen nicht.

Dies entspricht einem Verhältnis bezüglich des Auftretens eines Progresses ♀:♂ von 1,38:1.

Statistisch signifikant zeigte sich dieser Unterschied nicht (p=0,8).

5.7 Einfluss von PDD auf das Rezidivaufreten

Wurde der Eingriff, in welchem die Erstdiagnose eines NMIBC gestellt wurde, unter Zuhilfenahme von PDD durchgeführt, entwickelten 13 % (n= 9) der Patienten ein Rezidiv. Ohne PDD lag die Rezidivhäufigkeit bei 19,5 % (n=51).

Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33: PDD und Auftreten Rezidiv

PDD bei Erstdiagnose		Häufigkeit	Prozent
PDD erhalten	Kein Rezidiv	60	87
	Rezidiv	9	13
	Gesamtsumme	69	100
Kein PDD erhalten	Kein Rezidiv	211	80,5
	Rezidiv	51	19,5
	Gesamtsumme	262	100

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich nicht nachweisen (p=0,15).

5.7.1 Einfluss von PDD und Geschlecht auf das Rezidivaufreten

Nach PDD-unterstützter Erstresektion entwickelten Männer in 13 % der Fälle ein Rezidiv. Ohne PDD lag die Rezidivhäufigkeit bei 19,2 %.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,33$).

Bei Frauen lag die Häufigkeit für ein Wiedererkranken nach PDD unterstützter Erstresektion bei 13,3 %. Ohne Einsatz von PDD lag es bei 20,4 %. In Tabelle 34 sind die Zahlen dargestellt.

Tabelle 34: *Geschlechtsspezifisches Auftreten Rezidiv nach PDD*

Geschlecht	PDD bei Erstdiagnose		Häufigkeit	Prozent
Männlich				
	PDD erhalten	Kein Rezidiv	47	87
		Rezidiv	7	13
		Gesamtsumme	54	100
	Kein PDD erhalten	Kein Rezidiv	168	80,8
		Rezidiv	40	19,2
		Gesamtsumme	208	100
Weiblich				
	PDD erhalten	Kein Rezidiv	13	86,7
		Rezidiv	2	13,3
		Gesamtsumme	15	100
	Kein PDD erhalten	Kein Rezidiv	43	79,6
		Rezidiv	11	20,4
		Gesamtsumme	54	100

Zur weiteren Analyse möglicher geschlechtsspezifischer Effekte teilten wir den Datensatz in eine Gruppe „PDD erhalten“ und „PDD nicht erhalten“ auf (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35: Rezidivaufreten nach PDD Gruppen

PDD bei Erstdiagnose erhalten	Geschlecht	Auftreten Rezidiv	Anzahl	Prozent
PDD erhalten				
	Männlich	Kein Rezidiv	47	87
		Rezidiv	7	13
		Gesamtsumme	54	100
	Weiblich	Kein Rezidiv	13	86,7
		Rezidiv	2	13,3
		Gesamtsumme	15	100
PDD nicht erhalten				
	Männlich	Kein Rezidiv	168	80,8
		Rezidiv	40	19,2
		Gesamtsumme	208	100
	Weiblich	Kein Rezidiv	43	79,6,
		Rezidiv	11	20,4
		Gesamtsumme	54	100

In der Gruppe „PDD erhalten“ entwickelten Frauen in 13,3 % (n=2) der Fälle ein Rezidiv. Männer entwickelten nach PDD unterstützter Erstresektion in 13% (n=7) der Fälle im Verlauf einen Rezidiv. Dies entspricht einem Verhältnis bezüglich Rezidivaufreten ♀:♂ von 1:1,02.

Statistisch signifikant zeigte sich dieser Unterschied nicht (p=0,97).

In der Gruppe „PDD nicht erhalten“ entwickelten Frauen in 20,4 % (n=11) der Fälle ein Rezidiv. In 79,6 % (n=43) der Fälle kam es zu keinem Rezidiv.

Männer entwickelten im Verlauf nach nicht PDD unterstützter Erstresektion in 19,2 % (n=40) der Fälle ein Rezidiv. In 80,8 % der Fälle (n=168) trat dieses nicht auf. Dies entspricht einem Verhältnis bezüglich dem Rezidivaufreten ♀:♂ von 1:1,07.

Statistisch signifikant zeigte sich dieser Unterschied nicht ($p=0,85$).

5.8 Korrelation zwischen PDD und Auftreten eines Progresses

Wurde der Eingriff, in welchem die Erstdiagnose eines NMIBC gestellt wurde, unter Zuhilfenahme von PDD durchgeführt, entwickelten 10,1 % der Patienten einen Progress. Ohne PDD lag die Rezidivhäufigkeit bei 9,2 % (siehe Tabelle 36).

Tabelle 36: *Auftreten Progress nach PDD*

PDD beim Erstdiagnose		Häufigkeit	Prozent
PDD erhalten	Kein Progress	62	89,9
	Progress	7	10,1
	Gesamtsumme	69	100
Keine PDD erhalten	Kein Progress	238	90,8
	Progress	24	9,2
	Gesamtsumme	262	100

Statistisch lag kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,82$).

5.8.1 Korrelation zwischen PDD, Geschlecht und Progressauftreten

Nach PDD-unterstützter Erstresektion entwickelten Männer in 9,3 % der Fälle einen Progress. Ohne PDD lag die Rezidivhäufigkeit bei 7,7 %.

Statistisch lag kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,78$).

Bei Frauen lag die Häufigkeit für das Auftreten eines Progresses nach PDD unterstützter Erstresektion bei 13,3 %. Ohne Einsatz von PDD bei 14,8 %.

Statistisch lag kein signifikanter Unterschied vor ($p=1,0$). In Tabelle 37 sind die Zahlen dargestellt.

Tabelle 37: *Geschlechtsspezifisches Auftreten Progress nach PDD*

Geschlecht	PDD beim Erstdiagnose		Häufigkeit	Prozent
Männlich				
	PDD erhalten	Kein Progress	49	90,7
		Progress	5	9,3
		Gesamtsumme	54	100
	Keine PDD erhalten	Kein Progress	192	92,3
		Progress	16	7,7
		Gesamtsumme	208	100
Weiblich				
	PDD erhalten	Kein Progress	13	86,7
		Progress	2	13,3
		Gesamtsumme	15	100
	Keine PDD erhalten	Kein Progress	46	85,2
		Progress	8	14,8
		Gesamtsumme	54	100

Zur weiteren Analyse möglicher geschlechtsspezifischer Effekte teilten wir den Datensatz in eine Gruppe „PDD erhalten“ und „PDD nicht erhalten“ auf (siehe Tabelle 38).

Tabelle 38: Progress-Auftreten nach PDD Gruppen

PDD bei Erstdiagnose erhalten	Geschlecht	Auftreten Progress	Anzahl	Prozent
PDD erhalten				
	Männlich	Kein Progress	49	90,7
		Progress	5	9,3
		Gesamtsumme	54	100
	Weiblich	Kein Progress	13	86,7
		Progress	2	13,3
		Gesamtsumme	15	100
PDD nicht erhalten				
	Männlich	Kein Progress	192	92,3
		Progress	16	7,7
		Gesamtsumme	208	100
	Weiblich	Kein Progress	46	85,2
		Progress	8	14,8
		Gesamtsumme	54	100

In der Gruppe „PDD erhalten“ entwickelten Frauen nach Erstresektion unter PDD in 13,3 % (n=2) der Fälle einen Progress. Männer entwickelten nach PDD unterstützter Erstresektion in 9,3 % (n=5) der Fälle im Verlauf einen Progress. Dies entsprach einem Verhältnis bezüglich Progress-Auftreten ♀:♂ von 1,43:1.

Statistisch signifikant zeigte sich dieser Unterschied nicht (p=1,0).

In der Gruppe „PDD nicht erhalten“ entwickelten Frauen in 14,8 % (n=8) der Fälle einen Progress. In 85,2 % (n=46) der Fälle kam es zu keinem Progress.

Männer entwickelten nach nicht PDD unterstützter Erstresektion in 7,7 % (n=16) der Fälle im Verlauf einen Progress. In 92,3 % der Fälle (n=192) entwickelten sie diesen nicht.

Dieses Progress-Auftreten entsprach einem Geschlechtsverhältnis von ♀:♂ 1,92:1.

Statistisch signifikant zeigte sich dieser Unterschied nicht ($p=0,12$).

6 Diskussion

6.1 Epidemiologische Daten

Das in dieser Untersuchung erhobene Patientenkollektiv von insgesamt 729 Patienten zeigt keine signifikanten epidemiologischen Unterschiede zu Populationen anderer Untersuchungen.

6.1.1 Geschlechtsverteilung

Nimmt man das Kollektiv der Patienten mit einem Urothelkarzinom (n=404), waren hiervon 77,23 % männlich (n=312) und 22,77 % weiblich (n=92).

Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis von ♀:♂ 1:3,4.

Vergleicht man dieses Verhältnis mit international publizierten Daten sowie den „Maßzahlen Krebs in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts (RKI) [71], fällt eine große Variabilität im Geschlechterverhältnis bei Harnblasenkarzinom-Neuerkrankungen auf. So beschreibt das RKI für das Jahr 2014 bei Neuerkrankungen ein Geschlechter Verhältnis von ♀:♂ 1:2,8. Die Arbeitsgruppe um Thorstenson et al. untersuchte in Schweden 31283 Patienten, welche nach Erstdiagnose in einem zentralen Register verfolgt wurden. Somit konnten 95 % der schwedischen Patienten und ihre Verläufe seit 1997 retrospektiv ausgewertet werden. Hier zeigte sich ein Geschlechterverhältnis von ♀:♂ 1:2,98.

Gründe für diese Abweichung können ein Selektionsbias des Universitätsklinikums Marburg als Haus der Maximalversorgung, die im Vergleich kleine Kohorte sowie mögliche regionale Unterschiede sein.

6.1.2 Altersverteilung

Der Mittelwert des Lebensalters der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung lag bei 71,7 Jahren, der Median bei 72 Jahren (Range 39-96 Jahre). Dies entspricht in etwa den in anderen Studien publizierten und aufgeführten Daten (siehe Tabelle 39).

Tabelle 39: Übersicht veröffentlichter Daten zum Alter bei Erstdiagnosestellung

Studie	Durchschnittliches Alter bei ED	Medianes Alter bei ED	Range
Palau, J. [63]	64,9 ± 9,5		25-81
Madeb, R [54]		♀ 69 ♂ 71	
Xylinas, E. [114]		67	59-74
Horstmann, M [37]	♀ 67 ♂ 62		
Walczak, R [107]	69		22-93
RKI [71]	♀ 76 ♂ 74		
Thorstenson[99]		♀ 74 ♂ 73	65-80

Der Mittelwert für Männer lag bei 71,2 Jahren, der Median bei 72 Jahren (Range 39–93 Jahre). Für Frauen lag der Mittelwert bei 73,2 Jahren, der Median bei 74 Jahren (Range 46–96 Jahre). Es zeigt sich eine Abweichung der vom RKI für das Jahr 2010 ermittelten Zahlen. Hier wird das durchschnittliche Erkrankungsalter für Männer mit 74 Jahren und Frauen mit 76 Jahren angegeben [71].

Eine Arbeit von Walczak et al. vergleicht eigens in Polen gewonnene Daten zur Altersverteilung mit denen der spanischen CUETO und EORTC. Thorstenson et al. stratifizieren ihre Patienten lediglich nach einer < 80 Jahre und > 80 Jahre Gruppe und können leider nicht in den direkten Vergleich aufgenommen werden. In der folgenden Tabelle 40 sind diese neben den durch uns gewonnenen Daten dargestellt [99; 107].

Tabelle 40: Altersverteilung verschiedener Publikationen

Alter	Studienpopulation	Walczak et al.	CUETO	EORTC
≤60	13,6 % (n=55)	24 % (n=60)	33,2 %(n=331)	33,1 % (n=859)
61-70	29,2 % (n=118)	28 % (n=68)	37,1 % (n=394)	34,4 % (n=890)
71-80	33,7 % (n=136)	29 % (n=70)	28,3 % (n=301)	26,6 % (n=609)
≥80	23,5 % (n=95)	19 % (n=46)	3,4 %(n=36)	4,5 % (n=118)

Vergleicht man diese internationalen Studien, fällt eine Differenz in der Altersverteilung auf. Eine Erklärung der hier auffälligen Abweichungen könnten regionale Unterschiede (Marburg, Polen, Spanien und Europa) in der Krankheitsinzidenz sowie ein Selektionsbias des Universitätsklinikums Marburg als Haus der Maximalversorgung sein.

6.1.3 Infiltrationstiefe bei Erstdiagnosestellung

Vergleicht man die erhobenen Zahlen mit den durch das RKI veröffentlichten Daten zur Verteilung der T-Stadien nach Geschlecht (siehe Abbildung 15), so zeigen sich auch hier Unterschiede. Die dort gewählte Einteilung erhebt die Unterschiede ab Tumorstadium T1 bis T4.

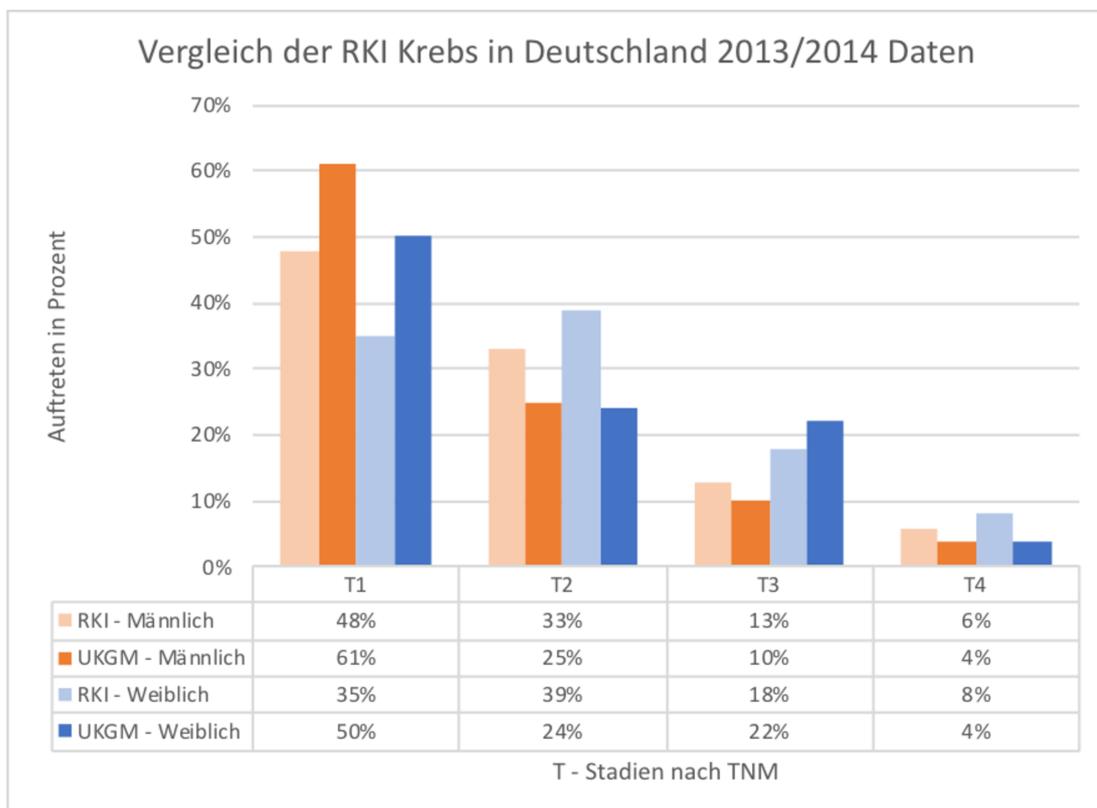


Abbildung 15: Vergleich erhobene Daten mit RKI "Krebs in Deutschland 2013/2014"[71]

Für diese Abweichungen sind wahrscheinlich die im Vergleich geringen Fallzahlen von 128 Männern und lediglich 46 Frauen ursächlich.

Vergleicht man die nach Geschlecht aufgeteilten erhobenen Daten, fällt auf, dass die Gruppe der Carcinoma-in-Situ-Tumore (CIS) in der untersuchten Kohorte lediglich

bei Männern auftrat. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Auftreten solcher CIS Tumore ($p=0,01$).

Die Daten des RKI können für einen Vergleich nicht hinzugezogen werden, da diese laut ICD-10 nicht zu den bösartigen Tumoren gezählt werden und somit nicht gesondert aufgeführt werden [71].

Vergleicht man die Daten mit der Arbeit von Henning et al., so zeigt sich in der dortigen Kohorte ebenfalls kein solitäres Auftreten eines CIS Tumors bei Frauen. Die untersuchte Kohorte ist allerdings nochmals kleiner als die unserer Arbeit. In einer retrospektiven Analyse konnten Horstmann et al. keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von CIS Tumoren bei Frau und Mann feststellen. In der großen retrospektiven Populationsstudie von Thorstenson et al. zeigten sich ebenfalls kein Unterschied im Auftreten von CIS Tumoren [35; 37; 99].

Eine abschließende Erklärung für den signifikanten Unterschied im Auftreten von CIS Tumoren kann im Rahmen dieser Arbeit nicht erbracht werden. Da das Auftreten solitärer CIS Tumore im Allgemeinen eher selten ist, nehmen wir zufällige Variationen im Auftreten als Erklärung für das Fehlen von weiblichen Erkrankten an.

Muskelinvasive Stadien fielen statistisch signifikant häufiger zum Erstdiagnose-Zeitpunkt bei Frauen auf ($p=0,04$).

Die weitere Analyse der einzelnen Tumorstadien zeigt lediglich in der Gruppe der pT3 Tumore einen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und Auftreten. ($p=0,02$)

Dies deckt sich mit verschiedenen internationalen Arbeiten. Soave et al. untersuchten die Verläufe von 517 Patienten mit Urothelkarzinomen und einer radikalen Zystektomie. Es zeigte sich im Stadium pT2 und pT3 ein höherer Anteil von Frauen. Shariat et al. analysierte die vorliegende Literatur von 1966 bis 2009. Es wurde von verschiedenen Erklärungsansätzen berichtet, den in der Literatur beschriebenen höheren Anteil von Männern sowie das prozentual höhere Auftreten muskelinvasiver Stadien bei Frauen zu erklären. Insbesondere wurde in dieser Arbeit auf die Theorie einer Abhängigkeit von Sexualhormonen eingegangen. So seien in Harnblasenkarzinomen Androgenrezeptoren sowie der Östrogenrezeptor ER Beta nachgewiesen worden. Das Resümee der Übersichtsarbeit blieb, dass es bislang keine suffiziente Erklärung für die oben

genannten Phänomene gibt. Thorstenson et al. untersuchten in Schweden 31283 Patienten, die nach Erstdiagnose in einem zentralen Register verfolgt wurden. Somit konnten 95 % der seit 1997 erkrankten schwedischen Patienten retrospektiv ausgewertet werden. Hier fand sich ebenfalls ein signifikant höheres Auftreten von muskelinvasiven Stadien bei Frauen [85; 99]. Erwähnt werden sollte allerdings die Analyse von Horstmann et al., welche ein statistisch nicht signifikantes vermehrtes Auftreten von muskelinvasiven Tumorstadien bei Männern fand. Leider wurde durch die Arbeitsgruppe um Horstmann keine Erklärung für diese stark abweichenden Zahlen angegeben [37; 46; 84; 85; 99].

6.1.4 Histopathologische Differenzierung bei Erstdiagnose

Eine retrospektive Arbeit von Schulze et al. untersuchte verschiedene Aspekte des NMIBC und gab ein Auftreten von 23 % G1, 47 % G2 und 30 % G3 Karzinomen an. Eine weitere Aufteilung nach Geschlecht fand hier nicht statt.

Ebenfalls ohne Trennung nach Geschlecht arbeitete die Arbeitsgruppe von Walczak et al. Hier fanden sich das G1 Grading in 66 %, das G2 in 23 % sowie das G3 in 11 % der Fälle. Carcinoma in situ traten in 4 % der Fälle auf. Auffällig in dieser Arbeit ist der geringe Frauenanteil von lediglich 16 % [82; 107].

Die Arbeitsgruppe um Horstmann et al. arbeitete die geschlechtsspezifischen Unterschiede aus. Hier zeigte sich in einem Patientenkollektiv von 876 Männern und 393 Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied beim Auftreten von G1 und G2 Karzinomen. Bei Männern trat signifikant öfter das G2 Grading auf, bei Frauen das G1 Grading. Erklärt wurde dieser Unterschied mit einem unklaren „protektiven Effekt“ des weiblichen Geschlechts sowie einer langen Latenzzeit der veränderten Nikotin- und Arbeitsexposition. Thorstenson et al. konnten ebenfalls keinen Unterschied im Grading zwischen den Geschlechtern nachweisen. Es zeigten sich signifikante, regionale Unterschiede in Infiltrationstiefe, Grading und Geschlechtsverhältnis.

Dem gegenübergestellt zeigte sich in unserem Patientenkollektiv bei NMIBC ein Auftreten von 21,8 % G1, 60,4 % G2 sowie 17,8 % G3 Karzinome. Einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied konnten wir bei der Differenzierung bis auf einen Trend zu mehr G3-Tumoren bei Männern ($p=0,06$) nicht nachweisen. Hier konnten erneut regionale Unterschiede sowie die überregionale Rolle des Universitätsklinikums Marburg die leicht abweichenden Zahlen erklären [84; 99].

6.1.5 TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose

In unserem untersuchten Kollektiv zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern bezogen auf die TNM Klassifikation. Lediglich bei pT1G2 (20,7 % vs. 17,9 %) und pT1G3 (3,3 % vs. 6,1 %) zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Trend. Vergleichszahlen zur dezidierten Häufigkeit bestimmter TNM-Kombinationen fanden sich lediglich in der Arbeit von Thorstenson et al. Hier zeigten sich TaG1 Karzinome bei Frauen statistisch signifikant häufiger als bei Männern. (27,8 % vs. 23,7 % $p < 0,001$).

Eine Erklärung hierfür wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht gegeben [99].

6.2 Diskussion der untersuchten Parameter

Ziel unserer Arbeit war die Identifikation geschlechtsspezifischer Unterschiede beim NMIBC. Insbesondere interessierten wir uns für Unterschiede im Auftreten von Rezidiven und einem eventuellen Progress der Erkrankung. Zusätzlich untersuchten wir Unterschiede im Ansprechen auf IVC, die Effizienz der PDD sowie der Risikostratifizierung nach EAU.

6.2.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Risikostratifizierung

Zum Vergleich der Patienten-Verteilung auf die jeweiligen EAU-Rezidiv-Risikogruppen zogen wir eine große multizentrische, retrospektive Arbeit von Rieken et al. [69] heran. In dieser Arbeit verglich man anhand der Daten von acht Zentren ($n=5122$) die Effektivität der EAU und EORTC Risikostratifizierung. Hier zeigte sich eine Verteilung nach EORTC auf 12,3 % niedrig-, 83% intermediär- und 4,7 % Hochrisiko-Tumore. Nach den Kriterien der EAU verteilten sich die Patienten auf 12,3 % niedrig-, 45% intermediär- und 42,7 % Hochrisiko-Tumore.

Im Vergleich fielen in unserer Studienpopulation bei Erstdiagnosestellung nach EAU Kriterien 8,2 % niedrig-, 38 % intermediär- und 53,8 % Hochrisiko-Tumore auf.

Eine Erklärung für diese abweichenden Zahlen könnten regionale Unterschiede sein sowie ein mögliches Selektionsbias der Urologie Universitätsklinik Marburg als überregionales, „high-Volume“ Zentrum.

Eine Aufteilung nach Geschlechtern fand in der Arbeit von Rieken et al. nicht statt, sodass ein weiterer Vergleich hier unmöglich ist. Wiederum ließ sich auch nach ausgedehnter Literaturrecherche keine Arbeit finden, welche eine nach Geschlechtern aufgeteilte Verteilung auf EAU, EORTC oder CUETO Risikogruppen vornimmt. Wir können somit nur unsere eigenen Ergebnisse diskutieren.

In unserer Arbeit zeigte sich in der statistischen Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht des Patienten und der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Risikogruppe. Das Geschlecht scheint - aufgrund unserer Daten - das Risikoprofil eines erstdiagnostizierten Urothelkarzinoms der Harnblase nicht zu beeinflussen.

6.2.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede im Auftreten von Rezidiven

Eine zentrale Frage in der Therapie des NMIBC ist das Rezidivrisiko. In unserer Studienpopulation entwickelten 18 % der Patienten im Nachbeobachtungs-Zeitraum von 70 Monaten ein Rezidiv. Vergleicht man die Zahlen mit anderen Arbeiten, so fällt eine weite Spanne beim prozentualen Auftreten von Rezidiven auf.

Die Arbeitsgruppe um Xylinias et al. versuchte die Effizienz der Risikostratifizierung nach EORTC und CUETO zu vergleichen [114]. Hier zeigte sich bei einem medianen Follow-up von 57 Monaten ein Auftreten von Rezidiven bei 45 % der Patienten (Gesamtpopulation N=4689)

Walczak et al. untersuchten eine ähnliche Fragestellung und fand in seinem Kollektiv ein Rezidiv in 41% der Fälle (N=243)[107]. Sylvester et al. untersuchten den prädiktiven Wert der EORTC Risikostratifizierung mittels retrospektiver Untersuchung von 7 EORTC Studien und fand ein Auftreten von Rezidiven in 47,8 % der Fälle (N=2596). Die Untersuchungen der CUETO konnten ein Auftreten von Rezidiven in 33,5 % der Fälle zeigen (N=1062) [20; 96; 107].

Im Vergleich mit unseren Daten fällt ein mit lediglich 18% vergleichsweise niedriges Auftreten von Rezidiven auf. Eine Ursache für diese Abweichung kann in den Einschlusskriterien unserer Studie liegen. Wir entschlossen uns lediglich Patienten aufzunehmen, welche die Erstdiagnose eines Urothelkarzinoms durch uns erhielten. Da ein bereits bestehendes Rezidiv die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes Rezidiv erhöht, kann hier ein Selektionsbias vorliegen. Eine weitere mögliche Erklärung für den im

Vergleich geringeren Anteil an Rezidiven kann eine Verbesserung der Diagnostik, Fortschreiten der Therapie, eine Erhöhung der Resektionsqualität und der Einfluss der nun regelhaft durchgeführten Nachresektion sein.

Wir untersuchten weiter, ob die Zugehörigkeit zu einer EAU Risikogruppe die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs erhöht und konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang in unserem Patientenkollektiv nachweisen.

Arbeiten, welche das Rezidiv-Verhalten nach Geschlechtern gespalten darstellten oder untersuchten, ließen sich im Rahmen der Literaturrecherche erneut nicht finden.

In unserer Studie zeigt sich mit einem Auftreten von Rezidiven bei Frauen in 18,8 % der Fälle beziehungsweise bei Männern in 18,1 % kein signifikanter Unterschied, sodass wir mit unseren Daten erstmalig keinen Unterschied im geschlechtsspezifischen Rezidivverhalten nach Erstdiagnose eines NMIBC aufzeigen konnten.

Es erfolgte eine weitere Analyse, hinsichtlich der Fragestellung ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten EAU Risikogruppe geschlechtsspezifisch das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs erhöht. Hier zeigt sich bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ keine statistische Signifikanz.

Auffällig zeigt sich jedoch die Subgruppe „weibliche Patienten der Niedrig-Risikogruppe“. In dieser entwickelten 50 % der Patientinnen ein Rezidiv. Mit einem p von 0,063 kann hier allerdings lediglich ein Trend vermutet werden. Zu bedenken ist in diesem Fall auch die geringe Patientenzahl dieser Subgruppe ($n=6$).

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Zeitdauer bis zum Auftreten eines Rezidivs fanden sich in unserer Studie nicht.

6.2.3 Geschlechtsspezifischer Einfluss von MMC-Frühinstillation auf Rezidivhäufigkeit

In unserer Studienpopulation erhielten 329 Patienten eine intravesikale Frühinstillation von MMC. Im Verlauf entwickelten 14,8 % dieser Patienten ein Rezidiv. In der Gruppe, die kein MMC erhielt, entwickelten dagegen 21,9 % der Patienten ein Rezidiv. Dies war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,06$).

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit internationalen Arbeiten, so fällt ein weites Spektrum im Auftreten von Rezidiven auf. In der Arbeit von Malmström et al. kam es

nach Gabe von MMC zu 43,4 % Rezidiv-Ereignissen. Im Studiendesign gab es keine Kontrollgruppe.

Solsana et al. untersuchte 1999 den Effekt von MMC auf NMIBC Patienten der Low- und Intermediate Risikogruppe. Hier entwickelten über einen Beobachtungszeitraum von 94 Monaten 40,3 % der Patienten unter MMC ein Rezidiv. In der Kontrollgruppe entwickelten hingegen 54,1 % der Patienten ein solches. Statistisch signifikant zeigte sich dieser Unterschied nicht ($p=0,12$).

Die Arbeitsgruppe um Jung et al. verglich die Effektivität einer intravesikalen Instillation von MMC innerhalb von 24 Stunden nach der TUR-B mit einer ein bis zwei Wochen nach dem Eingriff. Als Patientenkollektiv wurden Patienten der Intermediate-Risikogruppe mit der Erstdiagnose eines NMIBC ausgewählt. Hier zeigte sich in der Population, welche unmittelbar nach der TUR-B eine MMC Frühinstillation erhielt, nach drei Jahren Beobachtungszeitraum ein Auftreten von Rezidiven in 30,2 % der Fälle. Eine Kontrollgruppe existierte in dieser Studie nicht. Tolley et al. untersuchte 1996 den generellen Effekt von MMC postinterventionell und zeigte im Therapiearm ein statistisch signifikant niedrigeres Rezidivaufreten von 23 % gegen 63 % im Kontrollarm ($p<0,001$) [44; 55; 87; 101].

Bis dato gibt es keine Daten, die den Effekt von MMC getrennt bei männlichem oder weiblichem Geschlecht untersuchten oder darstellten. Hier zeigt sich in unserer Untersuchung bei Frauen, welche MMC postinterventionell im Sinne einer Frühinstillation erhielten, ein Auftreten von Rezidiven in 17,1 % der Fälle. Erhielten sie keine MMC Frühinstillation, stieg das Rezidiv Risiko auf 22,2 % an. Bei Männern, die eine MMC Frühinstillation erhielten, entwickelten 14,2 % im Verlauf ein Rezidiv im Vergleich zu 22,2 % bei Patienten ohne MMC Frühinstillation. Trotz des prozentuellen Unterschieds zeigten die statistischen Untersuchungen des Rezidivaufretens weder einen signifikanten Einfluss der MMC Instillation, noch einen Einfluss des Geschlechts. Dies könnte durch die relativ geringe Fallzahl bedingt sein.

Es ist anzunehmen, dass eine MMC Frühinstillation innerhalb von 24 Stunden postinterventionell am ehesten bei Frau und Mann einen gleichen Effekt zeigt. Hier sollten weitere prospektive und randomisierte Studien erfolgen, um mögliche Unterschiede herauszuarbeiten bzw. initial eine deutlich an Fallzahl größere retrospektive Untersuchung.

6.2.4 Geschlechtsspezifischer Einfluss von PDD auf Rezidivhäufigkeit

Wir untersuchten den Einfluss einer PDD während der transurethralen Resektion bei Erstdiagnosestellung in unserem Patientenkollektiv. Wurde die Intervention unter diesen Umständen durchgeführt, entwickelten 11,7 % der Patienten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Wurde die TUR-B ohne PDD durchgeführt, entwickelten 15,6 % der Patienten ein Rezidiv. Statistisch lag hier kein signifikanter Unterschied vor. ($p=0,23$).

Die Arbeitsgruppe um O'Brien et al. verglich die Effizienz der PDD mit Hexylaminolevulinat-Instillation in randomisierter, prospektiver Art mit einem Follow-up von 12 Monaten. Hier zeigte der PDD-Arm ein Auftreten von Rezidiven in 16-20 % der Fälle. Im Kontroll-Arm der Studie (TUR-B unter Weißlicht) fanden sich 17-22 % Rezidive. Ein statistischer Zusammenhang zwischen TUR-B unter PDD und Rezidiv-Wahrscheinlichkeit ließ sich auch in dieser Arbeit nicht herstellen [61].

In unserer Analyse eines möglichen Einflusses des Geschlechts auf die Effizienz der photodynamischen Diagnostik im Rahmen einer TUR-B zur Verhinderung eines Rezidives zeigte sich in unserer Arbeit nicht. Auch nach intensiver Literaturrecherche fanden sich zu dieser Frage keine vergleichbaren Publikationen.

6.3 Progress

Eine weitere Herausforderung des NMIBC ist einerseits die Identifikation der von einem Fortschreiten der Erkrankung bedrohten Patienten, andererseits dieses möglichst zu minimieren. Ein Vergleich der durch uns gewonnenen Daten mit publizierten Arbeiten zeigt eine heterogene Verteilung mit teilweise erheblichen Unterschieden. In unserem Patientenkollektiv entwickelten im Verlauf 31 von 331 Patienten (9,4 %) ein Rezidiv mit gleichzeitiger Progression der Erkrankung. Vergleicht man dieses Ergebnis mit Daten anderer Arbeitsgruppen, zeigt sich ein Progress von 10,7-18 %, wobei dieser zum Teil unterschiedlich definiert wurde [44; 63; 96; 107]. Die Arbeitsgruppe um Sylvester et al., welche für die Entwicklung der EORTC Risikotabellen verantwortlich ist, gibt hier in einer großen Patientenpopulation von $n=2596$ 10,7 % Progressionen in ein muskelinvasives Stadium an. Andere Arbeitsgruppen definieren den Progress als histopathologischen Progress in ein weiter fortgeschrittenes Stadium.

In der durch uns untersuchten Kohorte entwickelten 14,5 % der Frauen (n=10) und 7,3 % der Männer (n=21) im untersuchten Zeitraum einen Progress der Erkrankung. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Eine geschlechtsbezogene Subgruppenanalyse der Risikogruppen zeigte ein signifikant höheres Auftreten von Progress in der Risikogruppe „low“ bei Frauen. Hier muss allerdings die sehr geringe Fallzahl betrachtet werden. Interessant wäre die Frage, ob bei einem größeren Patientenkollektiv dieser numerische Unterschied weiterhin Signifikanzniveau erreichen würde. Hier wäre eine dezidierte Analyse der Daten der EORTC, CUETO sowie eine Analyse der durch Thorstenson et al. erhobenen Daten Untersuchungen interessant.

6.3.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede Zeitdauer bis zum Progress

In unserem Patientenkollektiv entwickelten im Verlauf 31 von 331 Patienten (9,4 %) einen Progress der Erkrankung. Dies waren in der jeweiligen Geschlechtsgruppe 14,5 % der Frauen (n=10) und 7,3 % der Männer (n=21). Die Untersuchung der Zeitdauer bis zum Auftreten eines Progresses zeigte zwischen den Geschlechtern keinen statistisch signifikanten Unterschied, wobei auch hier die vergleichbar kleinen Fallzahlen zu beachten sind.

Vergleichbare Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen ließen sich nicht finden.

6.3.2 Geschlechtsspezifischer Einfluss von MMC Frühinstillation auf Progresshäufigkeit

Bei Patienten der NMIBC Population, welche im Rahmen der Erstdiagnose TUR-B eine MMC Frühinstillation erhalten haben, sank das Risiko einen Progress zu erleiden von 11,9 % auf 7,1 %. Dieser Unterschied zeigte sich nicht statistisch signifikant. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen der Arbeitsgruppe um Jung et al., zeigt sich in unserer Kohorte ein generell geringeres Auftreten eines Progresses. Jung et al. fanden in ihrer Kohorte eine nicht signifikante Risikoreduktion nach MMC Gabe von 14,5 % auf 11,3 % [44].

Perlis et al. führten eine Metaanalyse zum umstrittenen Thema Progressrisiko-Reduktion durch intravesikale Instillationstherapie durch. Die im Rahmen dieser Analyse eingeschlossenen Arbeiten benutzen allerdings nicht ausschließlich die Substanz MMC. Weiter benutze diese Arbeitsgruppe die Definition Progression im Sinne der EORTC als Progression in ein muskelinvasives Stadium. Diese Faktoren machen diese

Metaanalyse nur sehr eingeschränkt für einen Vergleich nutzbar. Im Rahmen dieser Analyse zeigten 3 % der nicht mit intravesikaler Chemotherapie (IVC) behandelten Patienten einen Progress. In der behandelten Gruppe trat dies in 1,7 % der Fälle auf. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich auch hier nicht nachweisen. Das interessante an dieser Metaanalyse ist allerdings das Fazit, dass die Evidenz bezüglich Aussagen zu IVC und Progressrisiko-Reduktion aufgrund der schlechten Datenlage und ausgesprochenen Bias gefährdeten Studienlage insgesamt nur als „very low“ zu bewerten sei [66].

Wir untersuchten in unserer Arbeit zusätzlich, ob sich zwischen den Geschlechtern ein Unterschied in der Effektivität der IVC auf das Auftreten eines Progresses zeigt. Bei Männern trat nach IVC in 5,2 %, ohne IVC in 11,1 % der Fälle ein Progress auf. Bei Frauen zeigte sich kein Unterschied mit 14,3 % in der IVC Kohorte versus 14,7 % im unbehandelten Arm. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich nicht nachweisen. Die weitere statistische Subgruppenanalyse, nach MMC ja/nein und Progress ja/nein aufgeteilt, zeigte ebenfalls keine signifikanten geschlechtsspezifischen Zusammenhänge.

Studien, welche nach Geschlechtern gesplittet den Einfluss von IVC auf das Progressrisiko untersuchten, ließen sich nicht finden.

6.3.3 Geschlechtsspezifischer Einfluss von PDD auf Progresshäufigkeit

Wie zuvor beschrieben verspricht man sich von der Durchführung einer TUR-B mit zusätzlicher photodynamischer Diagnostik ein qualitativ hochwertigeres Resektionsergebnis. In unserer NMIBC Kohorte kam es im PDD Arm in 10,3 % der Fälle zu einem Progress (n=7), im Nicht-PDD Arm kam es lediglich in 9,2 % zu einem solchen (n=24). Erklärung für dieses Ergebnis kann ein mögliches Selektionsbias sein. Patienten, bei denen ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium erwartet wird, könnte aufgrund des Mehraufwands die PDD vorenthalten worden sein. Des Weiteren kann die vergleichsweise kleine Subpopulation ursächlich für diese Daten sein.

Nach Geschlechtern gesplittet entwickelten 9,3 % der Männer im PDD Arm einen Progress. Dem steht in 7,7 % der Fälle das Auftreten eines Progresses im Nicht-PDD Arm gegenüber. Bei Frauen zeigten 13,3 % im weiblichen PDD Arm ein Fortschreiten der Erkrankung im Verlauf. Wurde die TUR-B unter Weißlicht durchgeführt, entwickelten 14,8% einen Progress. Auch in der Subgruppenanalyse der Gruppen PDD

ja/nein ließ sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern nachweisen.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit einer Metaanalyse von Daten zu PDD unterstützter Resektion durch die Arbeitsgruppe um Rink et al., zeigt sich ein ähnliches Bild. Es wird ebenfalls auf die bereits zuvor erwähnten Schwierigkeiten der kleinen Subpopulationen und die Gefahren verschiedener Bias eingegangen. Verschiedene verwendete Definitionen von „Progress“ als auch unterschiedliche primäre Endpunkte machen einen direkten Vergleich von Arbeiten schwierig. Rink et al. fanden in einer methodisch belastbaren Metaanalyse keine sicheren Anhalte für eine geringere Progressrate bei PDD unterstützter Resektion [70].

7 Zusammenfassung

Als fünft-häufigstes Karzinom der westlichen Welt ist das Harnblasenkarzinom keine seltene Erkrankung. Bereits bei der Analyse epidemiologischer Daten des RKI fiel zwischen den Geschlechtern ein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens auf. Bei Männern handelte es sich um das viert-häufigste Karzinom, bei Frauen lediglich um das zehnt-häufigste. Histologisch handelte es sich bei über 90 % der Fälle um Urothelkarzinome. Circa 75 % von diesen waren bei initialer Diagnosestellung in einem nicht muskelinvasiven Stadium [32]. Ziel dieser Arbeit war es verschiedene Aspekte des nicht muskelinvasiven Urothelkarzinoms auf geschlechtsspezifische Unterschiede zu untersuchen.

Wir identifizierten hierfür 729 Patienten, welche zwischen dem 06.12.2004 und dem 29.06.2012 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie am Universitätsklinikum Marburg eine transurethrale Resektion der Harnblase erhielten. Anhand dieser Daten erfassten wir insgesamt 1296 Eingriffe.

Bei 479 Patienten wurde die Diagnose eines Urothelkarzinoms gestellt. Wie erwartet waren Männer mit einem Geschlechterverhältnis von 3,6 : 1 häufiger als Frauen betroffen. 75 Patienten, welche die Erstdiagnose eines Urothelkarzinoms bereits vor dem 01.12.2004 erhalten hatten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Von den verbliebenen 404 Patienten waren 312 Männer und 92 Frauen. Ein bei Erstdiagnose muskelinvasives Stadium zeigten 50 Männer und 23 Frauen, was einem Geschlechterverhältnis von 2,2:1 entsprach. Statistisch zeigte sich hier das prozentual gehäufte Auftreten von muskelinvasiven Stadien in der weiblichen Population signifikant erhöht ($p=0,04$).

Da in dieser Arbeit das nicht muskelinvasive Urothelkarzinom untersucht wurde, schlossen wir diese Patienten ($n=73$) ebenfalls von der weiteren Analyse aus. Somit verblieben 331 Patienten mit der Erstdiagnose eines NMIBC. Dies waren 262 Männer und 69 Frauen, was einem Geschlechterverhältnis von 3,8:1 entspricht. Im Rahmen dieser Arbeit verfolgten wir retrospektiv den weiteren klinischen Verlauf über den oben genannten Zeitraum.

Wir untersuchten, ob sich geschlechtsspezifische Unterschiede in histopathologischen Aspekten, Zugehörigkeit zu Risikogruppen, Rezidiv-Verhalten oder Progress-Verhalten nachweisen ließen. Ebenfalls untersuchten wir, inwiefern sich eine Beeinflussbarkeit dieser Faktoren durch intravesikale Chemotherapie oder Durchführung der Erstresektion unter photodynamischer Diagnostik, insbesondere geschlechtsspezifisch, zeigen ließ.

Histopathologisch zeigten muskelinvasive Infiltrationstiefen sowie im Besonderen die Infiltrationstiefe pT3 ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten in der weiblichen Kohorte. In der Subgruppen-Analyse der NMIBC zeigte sich bei Männern ein signifikant häufigeres Auftreten des Carcinoma-in-Situ ($p=0,01$).

Bei der Tumordifferenzierung könnte ein Trend zu einem gehäuften Auftreten von G3/4 Läsionen bei Männern diskutiert werden ($p=0,06$). Es zeigte sich keine geschlechtsspezifisch häufigere Zugehörigkeit zu einer EAU Risikogruppe (low-intermediate-high).

Wir konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Auftreten eines Rezidivs nachweisen. Frauen in der Risikogruppe „low“ zeigten einen Trend zu häufigeren Rezidiven ($p=0,08$). Hier ist allerdings die lediglich sechs Patientinnen umfassende Subpopulation zu erwähnen. Prozentual entwickelten 14,5 % der Frauen versus 7,3 % der Männer einen Progress bei Auftreten eines Rezidivs. Statistisch zeigte sich lediglich das häufigere Progress-Auftreten in der Risikogruppe „low“ der weiblichen Kohorte signifikant. Auch hier ist auf die sehr kleine Subgruppe ($n=6$) hinzuweisen. Die Durchführung einer intravesikalen Chemotherapie mittels MMC innerhalb von 24 Stunden nach TUR-B senkte in der Gesamtpopulation das Rezidivaufreten von 21,9 % auf 14,8 %. Statistisch signifikant zeigte sich auch dieser Unterschied nicht. Ein Trend ($p=0,06$) könnte hier allerdings diskutiert werden. Bei Frauen senkte eine MMC Frühinstillation das Rezidivaufreten von 20,6 % auf 17,1 %. Bei Männern führte eine MMC Frühinstillation zu einer Senkung des Auftretens von Rezidiven von 22,2 % auf 14,2 % der Fälle. Zwischen den Gruppen beziehungsweise zwischen den Geschlechtern lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Die Durchführung der Resektion mit Hilfe von photodynamischer Diagnostik konnte das Auftreten von Rezidiven von 15,6 % auf 11,7 % senken, ohne hierbei ein statistisches Signifikanzniveau zu erreichen. Für die IVC sowie die PDD ließen sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Effektivität nachweisen.

Wir konnten somit nachweisen, dass bei Frauen signifikant häufiger bei Erstdiagnosestellung muskelinvasive Stadien vorliegen, hier vor allem Tumore mit der Tumorfiltrationstiefe pT3.

In der NMIBC Subgruppe zeigten Männer ein signifikant häufigeres Auftreten von Carcinoma-in-Situ. Es ließ sich für kein Geschlecht ein häufigeres Auftreten von Rezidiven oder Progress nachweisen. PDD und Chemo-Frühinstillation (mit MMC) zeigten sich bei beiden Geschlechtern gleich effektiv, ohne hierbei einen geschlechtsspezifisch signifikanten Unterschied zu zeigen.

Wir empfehlen weitere prospektive und multizentrische Studien an einem größeren Patientenkollektiv, bevorzugt mit vereinheitlichten Diagnosekriterien und Definitionen, um mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede des NMIBC mit möglichen therapeutischen Konsequenzen zu erfassen.

8 Abstract

Background: Transitional Cell Carcinoma (TCC) occurs significantly more often in males than females [19; 71]. Essential for the prognosis of recovery is depth infiltration (muscle-invasive or non-muscle invasive) and tumor-differentiation at initial diagnosis [3]. The current study aimed to explore sex-related differences after initial diagnosis of TCC in Germany.

Materials and Methods: Data of 729 patients who underwent transurethral bladder tumor resection (TUR-B) were retrospectively analyzed, including TNM Classification of Malignant Tumors (TNM), histopathological grading, risk group according to the European Association of Urology (EAU), and use of photodynamic diagnosis (PDD) and early intravesical chemotherapy (IVC) with Mitomycin C (MMC).

Results: 539 male and 190 female patients with TCC underwent TUR-B. Approximately 75% of cancers were non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). Females evidenced significantly higher rates of muscle-invasive TCC (MIBC; $p=0.02$). Carcinoma-in-situ was significantly more common among males ($p=0.01$). Recurrence occurred in 17.9% of males and 18.9% of females. Progression developed in 9.4% of patients, with a non-significant sex difference. EAU low-risk NMIBC females showed significantly higher rates of progression in case of TCC recurrence ($p=0.03$). There was no association between sex and EAU risk group or TCC recurrence. IVC and PDD were not associated with TCC recurrence among males and females.

Conclusion: Females were significantly more likely to evidence muscle-invasive stages at first diagnosis, particularly those with a tumor infiltration depth of pT3. In the NMIBC subgroup, males showed a significantly higher prevalence of carcinoma-in-situ. Sex was not associated with recurrence rates or progression. PDD and chemotherapy instillation with MMC was equally effective in both sexes. Additional prospective and multicenter studies with standardized diagnostic criteria are needed to evaluate long-term disease courses and effective therapies.

Keywords: sex, urothelial cancer, NMIBC, transitional cell cancer, TCC

Literaturverzeichnis

- [1] Alibek K, Karatayeva N, Bekniyazov I. The role of infectious agents in urogenital cancers. *Infect Agent Cancer* 2012;7(1):35.
- [2] Aluwini S, van Rooij PH, Kirkels WJ, Boormans JL, Kolkman-Deurloo IK, Wijnmaalen A. Bladder function preservation with brachytherapy, external beam radiation therapy, and limited surgery in bladder cancer patients: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):611-617.
- [3] Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Sylvester R, Zigeuner R. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Limited Update 2017. *EAU Guidelines in Non-muscle-invasive Bladder cancer, Vol. 2018*. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer>: EAU, 2017.
- [4] Bansal N, Gupta A, Mitash N, Shakya PS, Mandhani A, Mahdi AA, Sankhwar SN, Mandal SK. Low- and high-grade bladder cancer determination via human serum-based metabolomics approach. *J Proteome Res* 2013;12(12):5839-5850.
- [5] Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winquist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454-4461.
- [6] Besaratinia A, Tommasi S. Genotoxicity of tobacco smoke-derived aromatic amines and bladder cancer: current state of knowledge and future research directions. *Faseb j* 2013;27(6):2090-2100.
- [7] Boustead GB, Fowler S, Swamy R, Kocklebergh R, Hounscome L. Stage, grade and pathological characteristics of bladder cancer in the UK: British Association of Urological Surgeons (BAUS) Urological Tumour Registry. *BJU Int* 2013.
- [8] Cancer UIUa. *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, 2017*.
- [9] Carreon T, Hein MJ, Viet SM, Hanley KW, Ruder AM, Ward EM. Increased bladder cancer risk among workers exposed to o-toluidine and aniline: a reanalysis. *Occup Environ Med* 2010;67(5):348-350.
- [10] Chen Z, Ding W, Xu K, Tan J, Sun C, Gou Y, Tong S, Xia G, Fang Z, Ding Q. The 1973 WHO Classification Is More Suitable than the 2004 WHO Classification for Predicting Prognosis in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *PLoS One* 2012;7(10).

- [11] Chevalier MF, Nardelli-Haeffliger D, Domingos-Pereira S, Jichlinski P, Derré L. Immunotherapeutic strategies for bladder cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014;10(4).
- [12] Christoforidou EP, Riza E, Kales SN, Hadjistavrou K, Stoltidi M, Kastania AN, Linos A. Bladder cancer and arsenic through drinking water: A systematic review of epidemiologic evidence. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2013;48(14):1764-1775.
- [13] Cohen SM, Anderson TA, de Oliveira LM, Arnold LL. Tumorigenicity of sodium ascorbate in male rats. *Cancer Res* 1998;58(12):2557-2561.
- [14] Di Pierro GB, Gulia C, Cristini C, Fraietta G, Marini L, Grande P, Gentile V, Piergentili R. Bladder cancer: a simple model becomes complex. *Curr Genomics* 2012;13(5):395-415.
- [15] Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2010;58(2):185-190.
- [16] Dolin P. Pioglitazone, bladder cancer, and detection bias. *J Diabetes* 2013.
- [17] Eissa S, Shawky SM, Matboli M, Mohamed S, Azzazy HM. Direct detection of unamplified hepatoma upregulated protein RNA in urine using gold nanoparticles for bladder cancer diagnosis. *Clin Biochem* 2014;47(1-2):104-110.
- [18] Epstein JI. Diagnosis and classification of flat, papillary, and invasive urothelial carcinoma: the WHO/ISUP consensus. *Int J Surg Pathol* 2010;18(3 Suppl):106s-111s.
- [19] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Vol. 2018. Lyon, France, 2013.
- [20] Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, Hernandez R, Madero R, Ojea A, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Isorna S, Rabadan M, Astobieta A, Montesinos M, Muntanola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Pineiro JA. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53(5):992-1001.
- [21] Ferwana M, Firwana B, Hasan R, Al-Mallah MH, Kim S, Montori VM, Murad MH. Pioglitazone and risk of bladder cancer: a meta-analysis of controlled studies. *Diabet Med* 2013;30(9):1026-1032.

- [22] Gakis G, Jentzmik F, Schrader M, Stenzl A, Sievert KD. [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. *Aktuelle Urol* 2011;42(2):109-114.
- [23] Garcia-Closas M, Rothman N, Figueroa JD, Prokunina-Olsson L, Han SS, Baris D, Jacobs EJ, Malats N, De Vivo I, Albanes D, Purdue MP, Sharma S, Fu YP, Kogevinas M, Wang Z, Tang W, Tardon A, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Lloreta J, Johnson A, Schwenn M, Karagas MR, Schned A, Andriole G, Jr., Grubb R, 3rd, Black A, Gapstur SM, Thun M, Diver WR, Weinstein SJ, Virtamo J, Hunter DJ, Caporaso N, Landi MT, Hutchinson A, Burdett L, Jacobs KB, Yeager M, Fraumeni JF, Jr., Chanock SJ, Silverman DT, Chatterjee N. Common genetic polymorphisms modify the effect of smoking on absolute risk of bladder cancer. *Cancer Res* 2013;73(7):2211-2220.
- [24] Gonul, II, Akyurek N, Dursun A, Kupeli B. Relationship of Ki67, TP53, MDM-2 and BCL-2 expressions with WHO 1973 and WHO/ISUP grades, tumor category and overall patient survival in urothelial tumors of the bladder. *Pathol Res Pract* 2008;204(10):707-717.
- [25] Goodfellow H, Viney Z, Hughes P, Rankin S, Rottenberg G, Hughes S, Dasgupta P, O'Brien T, Khan MS. Role of Fdg Pet-Ct in the Staging of Bladder Cancer. *BJU Int* 2013.
- [26] Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2171-2177.
- [27] Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Riebben H, Albers P, Heidenreich A, Geeter Pd, Wolff JM, Frohneberg D, Schnoeller T, Kälble T, Stoeckle M, Stenzl A, Mueller M, Liehr U-B, Truss M, Roth S, Leissner J, Retz M. Limited versus extended pelvic lymphadenectomy in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: Survival results from a prospective, randomized trial (LEA AUO AB 25/02). *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(15_suppl):4503-4503.
- [28] Gupta S, Gill D, Poole A, Agarwal N. Systemic Immunotherapy for Urothelial Cancer: Current Trends and Future Directions. *Cancers (Basel)* 2017;9(2).
- [29] Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67(6):1216-1223.
- [30] Hanley KW, Viet SM, Hein MJ, Carreon T, Ruder AM. Exposure to o-toluidine, aniline, and nitrobenzene in a rubber chemical manufacturing plant: a retrospective exposure assessment update. *J Occup Environ Hyg* 2012;9(8):478-490.

- [31] Hartinger J, Haussermann R, Olbert P, Hofmann R, Hegele A. [Predictors for presence of residual tumor in follow-up transurethral resection of bladder tumors: single center results] . *Urologe A* 2013;52(4):557-561.
- [32] Hautmann R. *Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014. S.193 ff.
- [33] Hegele A, Goebell P, Matz U, Neuhaus T. Monotherapy with intravenous vinflunine in patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of a platinum-containing regimen: a retrospective analysis of German routine data. *Urol Int* 2014;92(2):174-179.
- [34] Hendricksen K, Witjes JA. Current strategies for first and second line intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2007;17(5):352-357.
- [35] Henning A, Wehrberger M, Madersbacher S, Pycha A, Martini T, Comploj E, Jeschke K, Tripolt C, Rauchenwald M. Do differences in clinical symptoms and referral patterns contribute to the gender gap in bladder cancer? *BJU Int* 2013;112(1):68-73.
- [36] Hofmann R, Hegele A, Honacker A. *Ultraschall in der Urologie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012.
- [37] Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A. Gender-specific differences in bladder cancer: A retrospective analysis. 2008;5(4):385–394.
- [38] Huber S, Schwentner C, Taeger D, Pesch B, Nasterlack M, Leng G, Mayer T, Gawrych K, Bonberg N, Pelster M, Johnen G, Bontrup H, Wellhausser H, Bierfreund HG, Wiens C, Bayer C, Eberle F, Scheuermann B, Kluckert M, Feil G, Bruning T, Stenzl A. Nuclear matrix protein-22: a prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer. Results from the UroScreen study. *BJU Int* 2012;110(5):699-708.
- [39] Hueper W, Wiley F, Wolfe H. Experimental production of bladder tumours in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J Indust Hyg Toxiol*, 1938.
- [40] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology*;70(1):106-119.
- [41] Isa F, Xie LP, Hu Z, Zhong Z, Hemelt M, Reulen RC, Wong YC, Tam PC, Yang K, Chai C, Zeng X, Deng Y, Zhong WD, Zeegers MP. Dietary consumption and diet diversity and risk of developing bladder cancer: results from the South and East China case-control study. *Cancer Causes Control* 2013;24(5):885-895.

- [42] Isbarn H, Budaus L, Pichlmeier U, Conrad S, Huland H, Friedrich MG. [Comparison of the effectiveness between long-term instillation of mitomycin C and short-term prophylaxis with MMC or bacille Calmette-Guerin. Study of patients with non-muscle-invasive urothelial cancer of the urinary bladder]. *Urologe A* 2008;47(5):608-615.
- [43] Jensen JB. Lymph node dissection in bladder cancer. Impact on staging and prognosis. *Dan Med J* 2012;59(12):B4559.
- [44] Jung SJ, Chang HS, Park CH, Kim CI, Kim BH. Effectiveness of an Immediate Mitomycin C Instillation in Patients with Superficial Bladder Cancer Receiving Periodic Mitomycin C Instillation. *Korean J Urol* 2011;52(5):323-326.
- [45] Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knuchel R, Montorsi F, Stief CG, Studer UE. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2009;55(4):826-835.
- [46] Kluth LA, Rieken M, Xylinas E, Kent M, Rink M, Roupret M, Sharifi N, Jamzadeh A, Kassouf W, Kaushik D, Boorjian SA, Roghmann F, Noldus J, Masson-Lecomte A, Vordos D, Ikeda M, Matsumoto K, Hagiwara M, Kikuchi E, Fradet Y, Izawa J, Rendon R, Fairey A, Lotan Y, Bachmann A, Zerbib M, Fisch M, Scherr DS, Vickers A, Shariat SF. Gender-specific differences in clinicopathologic outcomes following radical cystectomy: an international multi-institutional study of more than 8000 patients. *Eur Urol* 2014;66(5):913-919.
- [47] Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(9):2519-2522.
- [48] Lee H, Jun SY, Lee YS, Lee HJ, Lee WS, Park CS. Expression of miRNAs and ZEB1 and ZEB2 correlates with histopathological grade in papillary urothelial tumors of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2013.
- [49] Lee JY, Joo HJ, Cho DS, Kim SI, Ahn HS, Kim SJ. Prognostic Significance of Substaging according to the Depth of Lamina Propria Invasion in Primary T1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Korean J Urol* 2012;53(5):317-323.
- [50] Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S, Fradet Y, Hautmann RE, Lee CT, Lerner SP, Pycha A, Sievert KD, Stenzl A, Thalmann G, Shariat SF. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU Int* 2014;113(1):11-23.

- [51] Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, 2016, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, 2016.
- [52] Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, Cote RJ, Urun Y, Chang SL, Choueiri TK, Bellmunt J. Adjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer: A 2013 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Urol* 2013.
- [53] Letasiova S, Medvedova A, Sovcikova A, Dusinska M, Volkovova K, Mosoiu C, Bartonova A. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Environ Health* 2012;11(Suppl 1):S11.
- [54] Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol* 2004;22(2):86-92.
- [55] Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247-256.
- [56] Mangrud OM, Waalen R, Gudlaugsson E, Dalen I, Tasdemir I, Janssen EA, Baak JP. Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 grading systems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *PLoS One* 2014;9(1):e83192.
- [57] May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, Hartmann A, Storkel S, Kristiansen G, Gilfrich C, Borchardt R, Hoschke B, Kaufmann O, Gunia S. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol* 2010;57(5):850-858.
- [58] Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, Clarke NW, Daneshmand S, Galsky MD, Hahn NM, Lerner SP, Mason M, Powles T, Sternberg CN, Sonpavde G. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012;62(3):523-533.
- [59] Nasterlack M, Feil G, Leng G, Pesch B, Huber S, Sievert KD, Johnen G, Taeger D, Mayer T, Kluckert M, Bruning T, Stenzl A. [Bladder cancer screening with urine-based tumour markers - occupational medical experience]. *Aktuelle Urol* 2011;42(2):128-134.
- [60] Niederhauser BD, Kawashima A, King BF, Takahashi N. Utility of gadolinium-enhanced MR urography in detection of bladder carcinoma. *Eur J Radiol* 2013;82(3):472-477.

- [61] O'Brien T, Ray E, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinic photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2013;112(8):1096-1104.
- [62] Oude Elferink P, Witjes JA. Blue-light cystoscopy in the evaluation of non-muscle-invasive bladder cancer. *Ther Adv Urol*, Vol. 6, 2014. pp. 25-33.
- [63] Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Pena JA, Algaba F, Villavicencio H. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol* 2012;62(1):118-125.
- [64] Paner GP, Barkan GA, Mehta V, Sirintrapun SJ, Tsuzuki T, Sebo TJ, Jimenez RE. Urachal carcinomas of the nonglandular type: salient features and considerations in pathologic diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2012;36(3):432-442.
- [65] Perez A, Loizaga A, Arceo R, Lacasa I, Rabade A, Zorroza K, Mosen-Ansorena D, Gonzalez E, Aransay AM, Falcon-Perez JM, Unda-Urzaiz M, Royo F. A Pilot Study on the Potential of RNA-Associated to Urinary Vesicles as a Suitable Non-Invasive Source for Diagnostic Purposes in Bladder Cancer. *Cancers (Basel)* 2014;6(1):179-192.
- [66] Perlis NZ, A. R., Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol* 2013;64(3):421-430.
- [67] Retz M, de Geeter P, Goebell PJ, Matz U, de Schultz W, Hegele A. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma - data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer* 2015;15:455.
- [68] Riedl CR, Danilchenko D, Koenig F, Simak R, Loening SA, Pflueger H. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol* 2001;165(4):1121-1123.
- [69] Rieken M, Shariat SF, Kluth L, Crivelli JJ, Abufaraj M, Foerster B, Mari A, Ilijazi D, Karakiewicz PI, Babjuk M, Gönen M, Xylinas E. Comparison of the EORTC tables and the EAU categories for risk stratification of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*;36(1):8.e17-18.e24.

- [70] Rink M, Babjuk M, Catto JW, Jichlinski P, Shariat SF, Stenzl A, Stepp H, Zaak D, Witjes JA. Hexyl aminolevulinat-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol* 2013;64(4):624-638.
- [71] Robert-Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Krebs in Deutschland, Vol. 11. Berlin, 2017.
- [72] Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061-3071.
- [73] Rübber H. Uroonkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009. pp. XIII, 819 S.
- [74] Salama RH, Selem TH, El-Gammal M, Elhagagy AE, Bakar SM. Urinary tumor markers could predict survival in bladder carcinoma. *Indian J Clin Biochem* 2013;28(3):265-271.
- [75] Salas LA, Cantor KP, Tardon A, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Rothman N, Malats N, Silverman D, Kogevinas M, Villanueva CM. Biological and statistical approaches for modeling exposure to specific trihalomethanes and bladder cancer risk. *Am J Epidemiol* 2013;178(4):652-660.
- [76] Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia-Closas M, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Sala M, Lloreta J, Tardon A, Rothman N, Silverman DT. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(7):1348-1354.
- [77] Sapre N, Anderson PD, Costello AJ, Hovens CM, Corcoran NM. Gene-based urinary biomarkers for bladder cancer: An unfulfilled promise? *Urol Oncol* 2014;32(1):48.e49-48.e17.
- [78] Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Galle G, Habermann H, Trummer H, Pummer K, Hubner G. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002;59(2):220-223.
- [79] Schmahl D. Iatrogenic carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1981;99(1-2):71-75.
- [80] Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W. Facharztwissen Urologie - Differenzierte Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. p. 249-281

- [81] Schulte PA, Ringen K, Hemstreet GP, Altekruze EB, Gullen WH, Tillett S, Allsbrook WC, Jr., Crosby JH, Witherington R, Stringer W, et al. Risk factors for bladder cancer in a cohort exposed to aromatic amines. *Cancer* 1986;58(9):2156-2162.
- [82] Schulze M, Stotz N, Rassweiler J. Retrospective analysis of transurethral resection, second-look resection, and long-term chemo-metaphylaxis for superficial bladder cancer: indications and efficacy of a differentiated approach. *J Endourol* 2007;21(12):1533-1541.
- [83] Shams TM, Metawea M, Salim EI. c-KIT positive schistosomal urinary bladder carcinoma are frequent but lack KIT gene mutations. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(1):15-20.
- [84] Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int* 2010;105(3):300-308.
- [85] Soave A, Dahlem R, Hansen J, Weisbach L, Minner S, Engel O, Kluth LA, Chun FK, Shariat SF, Fisch M, Rink M. Gender-specific outcomes of bladder cancer patients: a stage-specific analysis in a contemporary, homogenous radical cystectomy cohort. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(3):368-377.
- [86] Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;184(2):475-480.
- [87] Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 1999;161(4):1120-1123.
- [88] Soukup V, Babjuk M, Duszkova J, Pesl M, Szakaczova M, Zamecnik L, Dvoracek J. Does the expression of fascin-1 and tumor subclassification help to assess the risk of recurrence and progression in T1 urothelial urinary bladder carcinoma? *Urol Int* 2008;80(4):413-418.
- [89] Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Lam T, MacLennan S, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Sylvester R, Yuan Y, Zigeuner R. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *European Urology*;72(5):801-813.
- [90] Stein JP, Penson DF, Lee C, Cai J, Miranda G, Skinner DG. Long-term oncological outcomes in women undergoing radical cystectomy and orthotopic diversion for bladder cancer. *J Urol* 2009;181(5):2052-2058; discussion 2058-2059.

- [91] Sverrisson EF, Espiritu PN, Spiess PE. New therapeutic targets in the management of urothelial carcinoma of the bladder. *Res Rep Urol* 2013;5:53-65.
- [92] Sylvester R, Oosterlinck W. An Immediate Instillation after Transurethral Resection of Bladder Tumor in Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer: Has the Evidence Changed? *2009;56(1):43–45.*
- [93] Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, Prescott S, Kirkali Z, van de Beek C, Gorlia T, de Reijke TM. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57(5):766-773.
- [94] Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2186-2190, quiz 2435.
- [95] Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. 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* 2002;168(5):1964-1970.
- [96] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466-465; discussion 475-467.
- [97] Tandel KR. Sugar substitutes: Health controversy over perceived benefits. *J Pharmacol Pharmacother* 2011;2(4):236-243.
- [98] Thissen AK, Pfister D, Heidenreich A. [Muscle invasive bladder cancer after radical cystectomy : Prognostic factors of adjuvant chemotherapy.] *Urologe A* 2013.
- [99] Thorstenson A, Hagberg O, Ljungberg B, Liedberg F, Jancke G, Holmang S, Malmstrom PU, Hosseini A, Jahnsen S. Gender-related differences in urothelial carcinoma of the bladder: a population-based study from the Swedish National Registry of Urinary Bladder Cancer. *Scand J Urol* 2016;50(4):292-297.
- [100] Tolle A, Jung M, Rabenhorst S, Kilic E, Jung K, Weikert S. Identification of microRNAs in blood and urine as tumour markers for the detection of urinary bladder cancer. *Oncol Rep* 2013;30(4):1949-1956.

- [101] Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS, Hall RR, Hargreave TB, Munson K, Newling DW, Richards B, Robinson MR, Rose MB, Smith PH, Williams JL, Whelan P. 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* 1996;155(4):1233-1238.
- [102] Tseng CH. Pioglitazone and bladder cancer in human studies: is it diabetes itself, diabetes drugs, flawed analyses or different ethnicities? *J Formos Med Assoc* 2012;111(3):123-131.
- [103] U.S. Dept. of Health and Human Services NTPH. Phenacetin and analgesic mixtures containing phenacetin. *Rep Carcinog* 2011;12:340-341.
- [104] Ubrig B, Kories C, Roth S. [Follow-up after surgical replacement of the urinary bladder (urinary diversion)] . *Aktuelle Urol* 2013;44(1):55-67.
- [105] Vasdev N, Dominguez-Escrig J, Paez E, Johnson MI, Durkan GC, Thorpe AC. The impact of early re-resection in patients with pT1 high-grade non-muscle invasive bladder cancer. *Ecancermedicalsecience* 2012;6:269.
- [106] Wadhwa SK, Kazi TG, Afridi HI, Tuzen M, Citak D. Arsenic in water, food and cigarettes: A cancer risk to Pakistani population. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2013;48(14):1776-1782.
- [107] Walczak R, Bar K, Walczak J. The value of EORTC risk tables in evaluating recurrent non-muscle-invasive bladder cancer in everyday practice. *Cent European J Urol*, Vol. 66, 2013. pp. 418-422.
- [108] Wallerand H, Bernhard JC, Culine S, Ballanger P, Robert G, Reiter RE, Ferriere JM, Ravaud A. Targeted therapies in non-muscle-invasive bladder cancer according to the signaling pathways. *Urol Oncol* 2011;29(1):4-11.
- [109] Wang L, Feng C, Ding G, Zhou Z, Jiang H, Wu Z. Relationship of TP53 and Ki67 expression in bladder cancer under WHO 2004 classification. *J buon* 2013;18(2):420-424.
- [110] Weihrauch MR, Diehl V. Artificial sweeteners--do they bear a carcinogenic risk? *Ann Oncol* 2004;15(10):1460-1465.
- [111] Wilhelm-Benartzi CS, Christensen BC, Koestler DC, Andres Houseman E, Schned AR, Karagas MR, Kelsey KT, Marsit CJ. Association of secondhand smoke exposures with DNA methylation in bladder carcinomas. *Cancer Causes Control* 2011;22(8):1205-1213.
- [112] Wille S, Axel H. *Atlas der diagnostischen Endourologie*, 2014.
- [113] Witjes AJ, Lebet T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, Hernández V, Espinós EL, Dunn J, Rouanne M, Neuzillet Y, Veskimäe E, van der Heijden AG, Gakis G, Ribal MJ. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *European Urology* 2016;71(3):462-475.

-
- [114] Xylinas E, Kent M, Kluth L, Pycha A, Comploj E, Svatek RS, Lotan Y, Trinh QD, Karakiewicz PI, Holmang S, Scherr DS, Zerbib M, Vickers AJ, Shariat SF. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013;109(6):1460-1466.
- [115] Yun SJ, Kim WJ. Role of the Epithelial-Mesenchymal Transition in Bladder Cancer: From Prognosis to Therapeutic Target. *Korean J Urol* 2013;54(10):645-650.
- [116] Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol* 2004;21(6):392-401.

Abkürzungsverzeichnis

BCG	Tuberkulose Impfstoff Bacillus Calmette-Guérin
CIS	Carcinoma in situ Tumor
CT	Computer-Tomographie
CUETO	Spanish Urological Club for Oncological Treatment
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
EAU	European Association Urology
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
IVC	Intravesikale Chemotherapie
LK	Lymphknoten
MIBC	Muscle invasive Bladder Cancer – Muskelinvasives Harnblasenkarzinom
MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NMIBC	Non muscle invasive Bladder Cancer – Nicht muskelinvasives Harnblasenkarzinom
M-VAC	Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin (Adriamycin), Cisplatin
PDD	Photodynamische Diagnostik
PET	Positronen Emissions-Tomographie
RKI	Robert Koch-Institut
TCC	Transitional Cell Cancer: Urothelkarzinom
UICC	Union International Centre le Cancer

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM Klassifikation nach UICC - Update 2017 [8].....	10
Tabelle 2:	Histologisches WHO Grading 1973	11
Tabelle 3:	Histologisches WHO/ISUP Grading-Version 2004/2016.....	12
Tabelle 4:	Übersicht verfügbarer Test - mod. nach EAU Guidelines NMIBC 2017 [3]	15
Tabelle 5:	Risikogruppen Stratifizierung nach EAU [3].....	20
Tabelle 6:	Rezidiv- und Progressrisiko nach EORTC Risikostratifizierung [105]	20
Tabelle 7:	Altersverteilung Erstdiagnose Urothelkarzinom Männer	37
Tabelle 8:	Altersverteilung Erstdiagnose Urothelkarzinom Frauen.....	38
Tabelle 9:	Übersicht p-Werte (T-Stadium und Geschlecht)	41
Tabelle 10:	Grading aller Urothelkarzinome bei Erstdiagnose.....	42
Tabelle 11:	Grading aller nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome	42
Tabelle 12:	TNM Klassifikationen der NMIBC (TCC).....	43
Tabelle 13:	Risikogruppenstratifizierung nach EAU	45
Tabelle 14:	Geschlechtsspezifisches Auftreten von Rezidiven	47
Tabelle 15:	Risikogruppen-spezifisches Auftreten von Rezidiven.....	48
Tabelle 16:	Geschlechts- und Risikogruppenspezifisches Auftreten von Rezidiven	50
Tabelle 17:	Zeitdauer bis Auftreten eines Rezidivs	51
Tabelle 18:	Zeitdauer bis Auftreten eines Rezidivs nach Geschlecht.....	51
Tabelle 19:	Geschlechts- und Risikogruppenspezifische Zeitdauer bis Rezidiv	52
Tabelle 20:	Subgruppenanalyse Risikogruppen.....	53
Tabelle 21:	Häufigkeit von Progress.....	54
Tabelle 22:	Geschlechtsspezifische Auftreten eines Progresses	54
Tabelle 23:	Risikogruppen spezifisches Progress-Auftreten	55
Tabelle 24:	Progress-Auftreten nach Risikogruppen und Geschlecht getrennt.....	56

Tabelle 25:	Zeitdauer bis Progress	57
Tabelle 26:	Geschlechtsspezifische Zeitdauer bis Progress	57
Tabelle 27:	MMC Frühinstillation und Auftreten Rezidiv	58
Tabelle 28:	Geschlechtsspezifisches Auftreten von Rezidiven nach MMC Frühinstillation	59
Tabelle 29:	Übersicht Subgruppen MMC erhalten ja/nein	60
Tabelle 30:	MMC Frühinstillation und Auftreten Progress	61
Tabelle 31:	Geschlechtsspezifisches Auftreten Progress nach MMC Frühinstillation	62
Tabelle 32:	Progress-Auftreten nach MMC Gabe getrennt	63
Tabelle 33:	PDD und Auftreten Rezidiv	64
Tabelle 34:	Geschlechtsspezifisches Auftreten Rezidiv nach PDD	65
Tabelle 35:	Rezidivauftreten nach PDD Gruppen	66
Tabelle 36:	Auftreten Progress nach PDD	67
Tabelle 37:	Geschlechtsspezifisches Auftreten Progress nach PDD	68
Tabelle 38:	Progress-Auftreten nach PDD Gruppen	69
Tabelle 39:	Übersicht veröffentlichter Daten zum Alter bei Erstdiagnosestellung	72
Tabelle 40:	Altersverteilung verschiedener Publikationen	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Alters- und Geschlechtsverteilung TCC – entnommen RKI Krebs in Deutschland 2013/2014 [71]	3
Abbildung 2:	„Epithelial-Mesenchymal Transition“ mod. nach Yun SJ, et al. Korean J Urol. 2013;54:645-650 [115].....	8
Abbildung 3:	Tumorstadien nach TNM-System (UICC 2017) – mod. nach Rübben - Uroonkologie Springer Verlag [73]	9
Abbildung 4:	Histologische Grading PUNLAP (a), Low Grade / WHO Grade 1 (b), CIS (c) und Zytologie CIS (d) – mod. entnommen aus Rübben – Uroonkologie Springer Verlag [73]	12
Abbildung 5:	Sonographische Darstellung eines Harnblasentumors (Bildmaterial mod. Sonographie in der Urologie – Springer Verlag) [36]	16
Abbildung 6:	Endoskopisches Bild eines Blasentumors (Bildmaterial von Prof. A. Hegele bereitgestellt).....	17
Abbildung 7:	CMT Algorithmus-mod. aus Rübben et al. "Uroonkologie" 5.Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg [73].....	27
Abbildung 8:	Graphische Darstellung Verteilung histopathologische Differenzierung	34
Abbildung 9:	Flowchart Patientenselektion	35
Abbildung 10:	Graphische Darstellung Altersverteilung Erstdiagnose Urothelkarzinom	37
Abbildung 11:	Vergleichende Darstellung der Altersverteilung - Erstdiagnose Urothelkarzinom	38
Abbildung 12:	Übersicht über Infiltrationstiefe TCC	40
Abbildung 13:	Verteilung der TNM Klassifikationen	44
Abbildung 14:	Rezidivaufreten NMIBC Kohorte.....	46
Abbildung 15:	Vergleich erhobene Daten mit RKI "Krebs in Deutschland 2013/2014"[71]	73

Publikationen

- Vortrag: „Gender-assoziierte Unterschiede des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (NMIBC)“ auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) 2017 in Dresden
- T. Scheller, H. Heers, R. Hoffmann, A. Hegele. Gender-assoziierte Unterschiede des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (NMIBC) Urologe 2017 S6(Supp1):S1-S2 DOI 10.1007/s00120-017-0463-8
- Die vorliegende Arbeit ist im „Journal of Womens Health“ zur Veröffentlichung als Vollpublikation eingereicht.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Aumüller, Bartsch, Basler, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bette, Bösner, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Dietrich, Donner-Banzhoff, Eilers, Enke, Feuser, Frietsch, Fuchs-Winkelmann, Görg, Grundmann, Gress, Grzeschik, Hegeler, Hertel, Heyse, Hofmann, Horn, Hoyer, Hundt, Kann, Kill, Klose, Knake, Kircher, Kolb-Niemann, Koolmann, König, Kühnert, Langer, Leonhardt, Leonhardt, Lill, Lohoff, Lüers, Maier, Maisch, Mandrek, Moll, Morin, Müller, Müller-Brüsselbach, Mutters, Nachtigall, Neubauer, Nimsky, Oertel, Pagenstecher, Peterlein, Pfützner, Plant, Ramaswamy, Renz, Richter, Röhm, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schmidt, Schmidt, Schofer, Seitz, Seifart, Sekundo, Sevinc, Skwara, Steiniger, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf

Danksagung

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med Axel Hegele für die Betreuung, Geduld und Motivation über all die Jahre danken. Ebenfalls möchte ich mich für die Möglichkeit meine Arbeit auf dem DGU 2017 präsentieren zu können, bedanken.

Ohne Dr. med Selim Sevinc wäre mein Abschluss in Medizin und somit auch diese Arbeit nicht zustande gekommen. Ich möchte ihm nochmals danken, dass er mein Mentor wurde.

Meiner Schwester danke ich von ganzem Herzen für die Unterstützung, viele Stunden Statistik-Teaching und kritisches Nachfragen und Korrekturlesen. Meinen Eltern kann ich einfach nur für Alles danken.

Meiner Frau Jennifer und unserem Sohn Jacob Friedrich möchte ich für die Unterstützung, das Verständnis und die ständige Motivation danken. Sie machen aus mir jeden Tag einen besseren Menschen. Danke!

Dem gesamten Team der Urologie möchte ich ebenfalls von Herzen danken.