

Aus dem Institut für Pathologie des HELIOS Klinikums Bad Saarow
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich der WHO-Klassifikationen des nicht invasiven papillären Urothelkarzinoms der Harnblase von 1973 und 2004 hinsichtlich Interobservervariabilität und prognostisch-prädiktiver Relevanz - eine retrospektive Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Roman Borchardt

aus Lübben

Gutachter : 1. PD Dr. med. habil. St. Koch
 2. Prof. Dr. med. I. Anagnostopoulos
 3. Prof. Dr. S. Störkel

Datum der Promotion: 30. November 2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
2. Wissenschaftliche Grundlagen	8
2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	8
2.2 Einteilung der urothelialen Neoplasien	12
2.2.1 Benigne Urothelveränderungen	13
2.2.2 Maligne Urothelveränderungen	14
2.3 Molekulargenetische Tumorgenese	15
2.4 Klinische Symptomatik	17
2.5 Klinische Diagnostik	17
2.5.1 Urinstreifentest	17
2.5.2 Erythrozytendifferenzierung	18
2.5.3 Urinkultur	18
2.5.4 Sonografie	18
2.5.5 Urethro-Zystoskopie	19
2.5.6 Fluoreszenzendoskopie	19
2.5.7 Urinzytologie	19
2.5.8 Urografie	20
2.5.9 Transurethrale Resektion (TUR)	20
2.6 Morphologische Diagnostik und Klassifikation	20
2.6.1 Allgemeine Aspekte der morphologischen Diagnostik	20
2.6.2 TNM-Klassifikation nach UICC 2010	27
2.6.3 Histologische Diagnostik	29
2.6.3.1 Definition oberflächlicher Harnblasentumor	30
2.6.3.2 Histopathologie der papillären Harnblasentumoren nach WHO- Klassifikation 2004	31
2.6.3.2.1 Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig maligner Potenz (PUNLMP)	31
2.6.3.2.2 Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom low grade	32
2.6.3.2.3 Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom high grade	32

2.6.4	Histopathologisches Grading nach WHO-Klassifikation von 1973 und WHO/ISUP 2004	33
2.6.5	Screeningmethoden und aktuelle molekularpathologische Aspekte beim Urothelkarzinom	34
2.7	Therapie der nicht invasiven Harnblasentumoren	35
2.7.1	Chemotherapie	36
2.7.2	Immuntherapie	37
2.8	Prognose der nicht invasiven Harnblasentumoren	39
3.	Fragestellung dieser Arbeit	39
4.	Material und Methoden	40
4.1	Retrospektive Recherche der Studienkohorte	40
4.2	Nachbefundung der Präparate	42
4.3	Sequentielle Befundung mit Grading nach WHO-Klassifikation 1973 und 2004	42
4.4	Ermittlung der klinischen Follow up Daten	43
4.5	Statistische Auswertung	43
5.	Ergebnisse	45
6.	Diskussion	50
7.	Zusammenfassung	59
8.	Literaturnachweis	61
9.	Tabellenverzeichnis	65
10.	Abbildungsverzeichnis	66
11.	Lebenslauf	68
12.	Danksagung	70
13.	Erklärung	71

Abkürzungsverzeichnis

BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CiS	Carcinoma in Situ
CT	Computertomografie
CTK	Carl-Thiem-Klinikum (Cottbus)
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DNA	Deoxyribonucleic acid
EAU	European Association of Urology
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EGF	Epidermal Growth Factor
FGFR3	Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor 3
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HE	Haematoxylin-Eosin-(Färbung)
HGPUC	High Grade Papillary Urothelial Carcinoma
HG-Tumor	High Grade-Tumor
IOV	Interobservervariabilität
ISUP	International Society of Urological Pathology
LGPUC	Low Grade Papillary Urothelial Carcinoma
MRT	Magnetresonanztomografie
NMP 22	Nukleäres-Matrix-Protein 22
RFS	Recurrence Free Survival
RKI	Robert Koch-Institut
PDD	Photo-Dynamische-Diagnostik
PET	Positronenemissionstomografie
PUC	Papillary Urothelial Carcinoma
PUNLMP	Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential
PFS	Progression Free Survival
PIK3CA	Phosphatidylinositol-3-Kinase
TURB	Transurethrale Resektion der (Harn)Blase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Neoplasien der Harnblase nehmen in der Tumorstatistik sowohl in Deutschland als auch weltweit vordere Plätze ein. In Deutschland stehen sie bei den Männern an 4. und bei den Frauen an 6. Position. In absoluten Zahlen bedeutet das für die Bundesrepublik Deutschland ca. 27 500 Neuerkrankungen pro Jahr [1].

Der Begriff „Harnblasenkarzinom“ für maligne urotheliale Neoplasien ist dabei jedoch unpräzise. Er beinhaltet sowohl invasive als auch nicht invasive Neoplasien mit einer sehr unterschiedlichen Prognose. Im Allgemeinen werden nicht invasive Tumoren mit einem gutartigen Verlauf assoziiert. Dies trifft jedoch auf die Neoplasien der Harnblase nicht uneingeschränkt zu [2]. Die aktuelle WHO-Klassifikation der papillären Harnblasentumoren versucht dieser Tatsache Rechnung zu tragen, indem diese genetisch stabile und genetisch instabile Tumorformen unterscheidet.

Zur ersteren Gruppe gehören das Papillom sowie die papilläre Urothelneoplasie mit geringem Malignitätspotential (PUNLMP). Diese Neoplasien metastasieren nie bzw. im Falle einer PUNLMP sehr selten. Die Dysplasie ist eine präneoplastische Läsion, die eine Stufe vor dem CiS steht. Sie wird daher auch als „intraurotheliale low grade Neoplasie“ bezeichnet [6]. Die Übergänge in eine invasive Neoplasie sind ab diesem Stadium fließend (s. Abb. 3).

Zu den genetisch instabilen Neoplasien zählen die high grade PUC sowie das CiS. Ein höheres Grading ist bei diesen Neoplasien mit einer erhöhten Rate an Rezidiven sowie einer häufigeren Progression zu einem invasiven Karzinom und mit einer höheren Mortalität verbunden [6]. Die low grade PUC sind überwiegend genetisch stabil, aber auch hier sind Übergänge möglich [4]. Es gibt jedoch auch Autoren, die die low grade PUC aufgrund des Fehlens einer Aneuploidie und der p53-Mutation zu den genetisch stabilen Tumoren zählen [6].

In der Klassifikation der nicht invasiven Harnblasentumoren von Mostofi aus dem Jahr 1973 konnte nach damaligem Wissensstand das tumorbiologische Verhalten nicht berücksichtigt werden. Die Unterteilung der Tumoren erfolgte nach dem

Differenzierungsgrad mit G1, G2 sowie G3 in gut, mittelgradig und schlecht differenzierte Tumoren.

Die aktuelle WHO-Klassifikation geht ebenfalls auf Mostofi zurück, der im Jahr 1997 und 1998 auf einer gemeinsamen Konferenz der WHO und der ISUP die Entwicklung der neuen Klassifikation initiierte. Nach dem Konsens der Arbeitsgruppe der Uropathologen bei ihrer „Editorial and Consensus Conference“ 2002 in Lyon dauerte es dann noch bis zum Jahr 2004 bis diese Klassifikation unverändert in einem der „blue books“ von der WHO unter dem Titel „Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs“ publiziert wurde [6].

Das Jahr 2003, das gelegentlich in diesem Zusammenhang genannt wird, war das geplante Erscheinungsjahr der WHO-Publikation [6].

Ziel dieser Klassifikation ist es, dem Kliniker mit dem histologischen Befund zugleich eine prognostische Einschätzung hinsichtlich des weiteren Verlaufes der Tumorerkrankung zu geben. Die histologische Differenzierung der nicht invasiven Harnblasentumoren in G1 bis G3 bzw. low grade und high grade ist von erheblicher therapeutischer Bedeutung (s. Kapitel 2.7).

Letztendlich sollen damit jede Patientin / jeder Patient eine individuelle Behandlung erhalten und sowohl Über- als auch Unterbehandlungen vermieden werden.

Die vorliegende Arbeit vergleicht beide Klassifikationen hinsichtlich der Interobservervariabilität anhand von 200 Präparaten nicht invasiver Harnblasentumoren, die durch vier erfahrene Pathologen unabhängig voneinander befundet wurden.

2. Wissenschaftliche Grundlagen

2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Nach Informationen des Robert Koch-Institutes erkrankten im Jahr 2006 in der Bundesrepublik Deutschland 27.450 Menschen an einem Harnblasentumor. Dabei wurde jedoch keine Unterscheidung in nicht invasive (papilläre) versus invasive Urotheltumoren vorgenommen [1]. Von den Erkrankten waren 19.360 männlich und 8.090 weiblich. Diese summarische Erfassung invasiver und oberflächlicher Tumoren erfolgte durch das RKI im Interesse der Erfassung aller malignen Tumoren, da sich im Beobachtungszeitraum seit 1980 die Kriterien für die Bösartigkeit eines Harnblasentumors mehrfach verändert hatten [1].

Die 2012 vom RKI veröffentlichten Daten für die Jahre 2007/08 unterscheiden bereits zwischen invasiven und in situ Tumoren. Hintergrund dieser Differenzierung ist die aktuelle WHO-Klassifikation der Harnblasentumoren. Die invasiven Tumoren werden in der aktuellen Veröffentlichung für das Jahr 2008 mit 11.460 Erkrankungen bei Männern und 4.510 bei den Frauen beziffert. Für die in situ Tumoren wird eine Gesamtzahl von 12.000 Erkrankungen ohne Geschlechtertrennung genannt. Die Prognose für das Jahr 2012 geht von 11.500 invasiven Harnblasentumoren bei Männern sowie 4.700 bei Frauen aus [31].

Im Laufe des Lebens erkrankt einer von 23 Männern und eine von 62 Frauen an einem Harnblasentumor [1]. Seit Mitte der Neunziger Jahre sind die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten bei den Männern rückläufig, während sie bei den Frauen stagnieren und in den letzten Jahren sogar leicht ansteigen [31]. Die Mortalitätsraten nahmen altersstandardisiert seit 1980 bei den Männern um 40 % und bei den Frauen um 20 % ab [1]. Durch die oben beschriebene Zusammenfassung unter Einbeziehung von Tumoren mit günstiger Prognose sind die 5-Jahresüberlebensraten auf 75 % bei den Männern und 70 % bei den Frauen gestiegen [1]. Die besseren Überlebensraten der Männer beruhen auf einer günstigeren Verteilung der Tumorstadien (T1: Männer 48% Frauen 37%, in-situ-Tumoren: 45% bzw. 40%) [31].

Im Jahre 2006 lebten in Deutschland 105.000 Menschen mit der Diagnose „Harnblasenkrebs“, der in den vorangegangenen 5 Jahren diagnostiziert worden war – 80.000 davon Männer [1]. Unter allen malignen Tumoren stehen die

Harnblasentumoren somit beim Mann an 4. Stelle, bei der Frau an 6. Stelle. Bei den Todesursachen nehmen sie Position 6 bzw. 8 ein. Bei diesen Angaben handelt es sich naturgemäß nicht um papilläre, sondern um invasive Urothelkarzinome.

Die Inzidenz der Harnblasentumoren ist in den westlichen Industrieländern bei Männern dreimal höher als bei Frauen. Die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten liegen in Europa für Männer bei 35,7 pro 100.000 Einwohner und weltweit bei 23 pro 100.000 Einwohner. Für Frauen beträgt die Rate 11,1 bzw. 7,4 pro 100.000 Einwohner [1].

Hauptursache für die Entstehung eines Harnblasentumors ist der inhalative Tabakkonsum, also das aktive Rauchen. Man geht davon aus, dass bei ca. 40 % der Harnblasentumoren der Nikotinkonsum eine Rolle spielt [2].

Männer sind wegen der stärkeren beruflichen Exposition gegenüber krebserregenden Stoffen in den Industrieländern sowie wegen des im Durchschnitt höheren Nikotinkonsums häufiger von Harnblasentumoren betroffen als Frauen. Bei den krebserregenden Noxen spielen aromatische Kohlenwasserstoffe und Amine eine entscheidende Rolle. Kraftfahrer, Arbeiter in der Ölindustrie, Fußbodenleger, Lackierer, Straßenbauarbeiter sowie das Personal in gastronomischen Einrichtungen mit nikotinbelasteter Raumluft haben ein im Vergleich zur nicht exponierten Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko [1].

Die anhaltend hohe Inzidenz der Harnblasentumoren in den Industrieländern erklärt sich trotz derzeitiger deutlich verbesserter Arbeitsschutzbedingungen aus der langen Latenzzeit, nach der sich die Wirkung der kanzerogenen Noxen erst realisiert [1].

Die Inzidenz des Tumors steigt generell ab dem 40. Lebensjahr an und erreicht das Maximum in der sechsten und siebenten Lebensdekade. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen [1]. Es kann somit geschlossen werden, dass das papilläre Urothelkarzinom eher eine Erkrankung des älteren Menschen darstellt. Das stetig steigende Durchschnittsalter unserer Bevölkerung verdeutlicht somit unmittelbar die vermutlich auch in der Zukunft noch steigende Bedeutung des nicht invasiven papillären Urothelkarzinoms.

Im Land Brandenburg erkrankten in den Jahren 2004 bis 2008 2.770 Männer und 976 Frauen an einem Harnblasentumor (s. Abbildung 1) [3]. Die Erkrankungsrate

betrug im Jahr 2008 in Brandenburg bezogen auf 100.000 Einwohner für Männer 43,5 und für Frauen 13,8 [3]. Altersstandardisiert lag die Neuerkrankungsrate bei 30 bzw. 7 pro 100.000 Einwohner (s. Abbildung 2) [3].

In der Stadt Cottbus, aus der der Großteil der Studienteilnehmer kommt, lag die durchschnittliche Erkrankungsrate an einem Harnblasentumor in den Jahren 2004 bis 2008 pro 100.000 Einwohner für Männer bei 25 und für Frauen bei 8 [3]. Auffällig an dieser Statistik ist die Tatsache, dass in den Landkreisen fast durchweg mehr Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner auftreten als in den kreisfreien Städten. Die Spitzenposition hat hierbei der Landkreis Oder-Spree mit durchschnittlich 45 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr bei den Männern sowie 17 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr bei den Frauen im Zeitraum 2004 bis 2008 inne [3]. Die wenigsten Erkrankungsfälle traten im gleichen Zeitraum in Frankfurt/Oder mit 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner bei den Männern und 6 pro 100.000 Einwohner bei den Frauen auf [3]. Die Erklärung liegt im höheren Durchschnittsalter der Bevölkerung in den Landkreisen sowie in der unterschiedlichen Belastung durch industrielle Schadstoffe, insbesondere im Bergbau und der Kohleindustrie. Die altersstandardisierte Statistik zeigt die geringsten Erkrankungsraten im Havelland mit 23,3 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr von 2004 bis 2008 bei den Männern sowie 5,9 pro 100.000 Einwohner bei den Frauen [3]. In der Tumorstatistik folgen dann die Landkreise Barnim, Märkisch-Oderland und Oberhavel sowie die Stadt Potsdam mit 27,1 bis 29,6 pro 100.000 Einwohner und Jahr für den gleichen Zeitraum bei den Männern. Bei den Frauen liegen die Neuerkrankungsraten mit 6,8 bis 9,5 pro 100.000 Einwohner für das Land Brandenburg ebenfalls relativ niedrig, wobei hier die Schwankungsbreite nicht so ausgeprägt ist wie bei den Männern. Eine Ausnahme bei den Erkrankungsfällen weist hier jedoch die Stadt Brandenburg auf. Hier liegt die altersstandardisierte Inzidenz bei den Frauen mit 12,3 pro 100.000 Einwohner überdurchschnittlich hoch [3]. Das Land Brandenburg liegt mit diesen altersstandardisierten Neuerkrankungsraten bei den Männern etwa auf europäischem Niveau, bei den Frauen deutlich darunter.

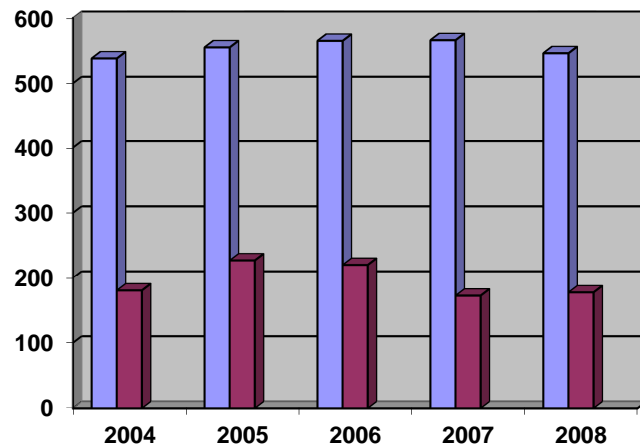


Abbildung 1: Absolute Neuerkrankungsraten an einem Harnblasenkarzinom im Land Brandenburg 2004 bis 2008, Männer hellblau, Frauen rot [3]

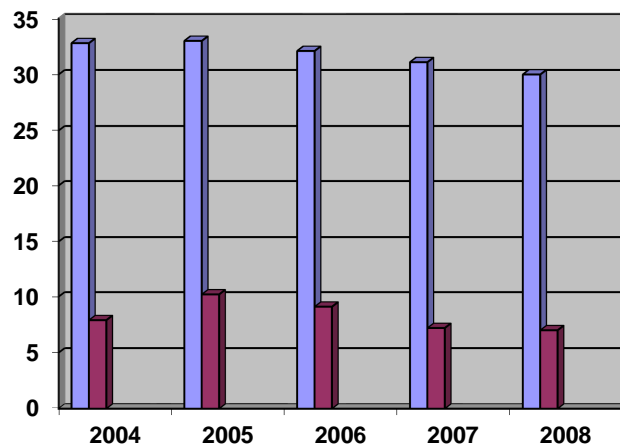


Abbildung 2 : Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten an einem Harnblasenkarzinom pro 100 000 Einwohner im Land Brandenburg 2004 bis 2008, Männer hellblau, Frauen rot [3]

2.2 Einteilung der urothelialen Neoplasien

Harnblasenmalignome sind eine heterogene Gruppe von Tumoren mit unterschiedlichem klinischem Verlauf. Entscheidend für das Verständnis des tumorbiologischen Verhaltens und somit auch der Therapie ist die Tatsache, dass der überwiegende Teil der Tumoren (ca. 70 – 80 %) genetisch stabil ist und somit eine günstige Prognose aufweist. Die verbleibenden 20 – 30 % sind genetisch instabil und werden schnell muskelinvasiv. Dieser Tatsache versucht die WHO-Klassifikation von 2004 Rechnung zu tragen, indem hier sowohl die invasiven als auch die nicht invasiven Harnblasenkarzinome nur noch in zwei Gruppen, nämlich in low grade und high grade PUC unterteilt werden [4].

Die Entwicklung von Urothelkarzinomen wird durch stufenweise auftretende genetische Veränderungen ausgelöst (s. Abbildung 4). Hierbei resultieren zwei molekulargenetisch grundsätzlich unterschiedliche Formen von urothelialen Tumoren, die sich offensichtlich auch hinsichtlich ihres Phänotyps lichtmikroskopisch unterscheiden lassen:

1. Die papillären gut differenzierten Urotheltumoren sind genetisch stabil und meist nicht muskelinvasiv. Sie stellen wie oben beschrieben den größten Teil der Malignome [4].
2. Die schlecht differenzierten flachen oder soliden Tumoren sind genetisch instabil und werden schnell muskelinvasiv (Cis, pT1-4) [4].

Einen Überblick zur Einteilung der Harnblasentumoren nach der WHO-Klassifikation 2004 gibt folgendes Schema (Abbildung 3):

Nicht invasiv:

Papillom

PUNLMP

pTa LG

pTa HG

Dysplasie

CiS

Invasiv

pT1-4 LG

pT1-4 HG

Abbildung 3: Einteilung der Harnblasentumoren nach WHO-Klassifikation 2004, gelb genetisch stabil, grün genetisch labil, türkis genetisch instabil (in Anlehnung an K. Lindemann-Docter /R. Knüchel-Clarke [4])

Die ableitenden Harnwege sind überwiegend mit Übergangs- bzw. Transitionalepithel ausgekleidet. Die Besonderheit dieses Epithels besteht darin, dass es sich unterschiedlichen Füllungszuständen anpassen kann. Dabei geht es von einer vielschichtigen in eine Form über, die scheinbar aus wenigen Schichten besteht (daher Übergangsepithel). Erkennbar ist jedoch fast immer eine Dreischichtung bestehend aus einer basalen und einer intermediären Schicht sowie großen Deckzellen [4].

2.2.1 Benigne Urothelveränderungen

Die reaktive Atypie ist durch Zellatypien und Architekturstörungen in Verbindung mit entzündlichen Veränderungen gekennzeichnet. Diese kann Folge einer Zystitis oder ein Zustand nach Lokalbehandlung eines Tumors sein [4].

Die Hyperplasie ist durch eine Verbreiterung des Urothels gekennzeichnet. Zellatypien finden sich nicht. Es handelt sich nicht um eine obligate Präkanzerose, obwohl bereits genetische Veränderungen nachweisbar sind, die denen eines Harnblasenkarzinoms entsprechen [4].

Das Papillom ist ein zottenartiger benigner Tumor ohne Zellatypien, teilweise mit Diploidie und Mutationen im Genom [4].

Die PUNLMP zählen zu den Neoplasien mit Verbreiterung des Urothels und eventuell leicht vergrößerten Zellkernen ohne Atypien. Sie sind mit 1-2 % der Harnblasentumoren selten. Die morphologischen Kriterien für ein Karzinom wie Anisokaryose (unterschiedliche Größe der Zellkerne), Kernpolymorphie, Polychromasie (unterschiedliche Anfärbbarkeit der Zellkerne bei gleichem Reifungsgrad), Mehrkernigkeit und eine Verschiebung des Kern-Plasma-Verhältnisses sind nicht erfüllt. Dennoch gehen diese Tumoren in etwa 4 % in ein Karzinom über [4].

2.2.2 Maligne Urothelveränderungen

Die histopathologische Beschreibung der nicht invasiven papillären Tumoren (pTa-LG und pTa-HG), die Thema dieser Arbeit sind, erfolgt unter 2.6.3.2.

Die Dysplasie ist eine präneoplastische Läsion, die eine Stufe vor dem Carcinoma in Situ steht. Daher werden die Dysplasien auch als intraurotheliale low grade Neoplasie bezeichnet. Neben zytologischen Veränderungen findet sich eine gestörte Histoarchitektur. Der Zellkern zeigt eine diskrete Hyperchromasie, der Nucleolus ist prominent [6]. Die Dysplasie tritt häufig begleitend zu einem Urothelkarzinom auf [4].

Das Carcinoma in Situ ist eine obligate Vorstufe des invasiven Urothelkarzinoms – bis zu 80 % der CiS gehen in ein solches über [2]. In etwa 45 bis 65 % der Fälle findet sich das CiS gemeinsam mit einem invasiven Karzinom, in 7 bis 15 % mit einem HG-Tumor [4]. Das CiS ist intraepithelial lokalisiert. Die Morphologie ist vielgestaltig, die Zellen haben häufig die Eigenschaft sich aus dem Zellverband zu lösen. Dies kann bis zum vollständigen Verlust des bedeckenden Urothels führen und damit zur Stimulation der Tumorgenese durch Toxine und Wachstumsfaktoren im Urin (s. Molekulargenetische Tumorgenese 2.3). In diesem Fall finden sich dann oft hochgradig dysplastische (maligne) Zellen im Urin [4].

Ein invasives Karzinom (ab T1) liegt vor, wenn der Tumor die Basalmembran durchbrochen und das subepitheliale Bindegewebe infiltriert hat und somit über Lymphbahnen und Blutgefäße metastasieren kann [4].

2.3 Molekulargenetische Tumorgenese

Eine Besonderheit der Urotheltumoren ist deren hohe Rezidivrate und Multifokalität. 80 bis 90 % der multifokalen Neubildungen sind monoklonal. Die Ausbreitung erfolgt durch intraepitheliale Migration und Abschilferung von Tumorzellen mit Reimplantation [4].

Wichtig für das Verständnis der Tumorentstehung ist, dass das normale Urothel durch Proteine der Retinoblastomgenfamilie geschützt ist. Dies ist das Retinoblastomprotein selbst sowie Protein 107 und 130. Diese Proteine werden über die gesamte Höhe des Urothels exprimiert. Die normale Deckzelle schützt dabei die tiefer liegende Schicht der Basalzellen nicht nur vor toxischen Substanzen im Urin, sondern auch vor den im Urin relativ hoch konzentrierten Wachstumsfaktoren der Tyrosinkinasefamilie, besonders EGF. Die Basalzellen sind die einzige Zellpopulation des Urothels mit einem Rezeptor für EGF. Das normale Urothel hat eine niedrige „Turn-over-Rate“ von ca. 200 Tagen [8].

Bei der Entwicklung der Urothelkarzinome können genetisch zwei Pfade differenziert werden, die sich hinsichtlich ihres malignen Potentials deutlich voneinander unterscheiden (s. Abbildung 4).

Initial findet sich in beiden Entstehungswegen eine Deletion auf dem Chromosom 9.

- Bei den flachen, rasch invasiven Urothelläsionen ist dagegen früh eine Mutation des Chromosoms 17 vorhanden (p53-Mutation). Diese Mutation ist für ein invasives Wachstum obligat [4]. Im Mausmodell reichte jedoch auch die gleichzeitige Mutation des das Urothel schützenden Retinoblastomgens sowie die p53-Mutation nicht aus, um ein invasives Tumorstadium zu provozieren, da das schützende Protein 107 hochreguliert wurde. Erst die Ausschaltung dieses Proteins durch ein Karzinogen ergab invasives Wachstum [8].

- Die Mutation des Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptors 3 (FGFR3) sowie der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PIK3CA) ist sehr häufig bei den gut differenzierten papillären Tumoren zu finden und mit einer geringeren Progressionsrate verbunden. Bei den CiS sowie den invasiven Karzinomen ist sie nur selten nachweisbar und deutet dann auf eine geringere Progressionsrate hin. Auch wenn diese Erkenntnisse erst in den Anfängen stecken, untermauern sie doch die Trennung zwischen low und high grade Tumoren [4, 8].

Die Kenntnisse über Tumorstammzellen des Urothels stammen überwiegend empirisch aus Untersuchungen an hämatopoetischen Stammzellen, da diese einen Basalzellphänotyp aufweisen [8]. Hier gibt es noch viele offene Fragen, deren Beantwortung für eine gezielte Diagnostik und Therapie des Urothelkarzinoms wichtig sind.

Die Entwicklung invasiver und nicht invasiver Neoplasien mit den wesentlichen genetischen Veränderungen zeigt die Abbildung 4.

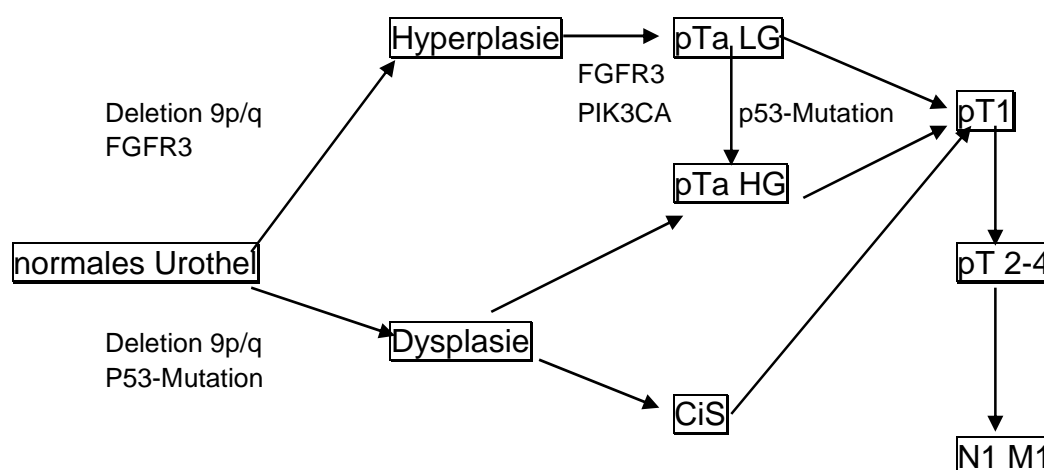


Abbildung 4 : Entstehungswege urothelialer Neoplasien mit wichtigen genetischen Aberrationen [4]

2.4 Klinische Symptomatik

Die typische klinische Symptomatik der Harnblasentumoren ist die meist schmerzlose Hämaturie (Mikro- bzw. Makrohämaturie). Das Ausmaß der Blutbeimengung korreliert nicht mit dem Tumorstadium und erfordert eine Diagnostik des Harntraktes [18]. Seltener sind Symptome der Harnblasenirritation wie Harndrang, Dysurie und Pollakisurie zu finden. Fortgeschrittene Stadien, bei denen u.U. nach Therapie im Zuge der Tumorprogression zumeist nach mehreren nicht invasiven Rezidiven dann ein invasives Urothelkarzinom aufgetreten ist, fallen mit einem Unterbauchtumor, Knochenschmerzen, Flankenschmerz infolge Harnstauung, Gewichtsabnahme oder Nachtschweiß auf. Auch loko-regionäre Lymphknotenmetastasen im peripelvinen Fettgewebe sind in diesem fortgeschrittenen Tumorstadium nicht selten.

2.5 Klinische Diagnostik

Die körperliche Untersuchung ist bei Tumoren des Harntraktes wenig aussichtsreich, da in den meisten Fällen auf diese Weise keine relevanten Befunde erhoben werden können. Aufgrund der in Deutschland weit verbreiteten bildgebenden diagnostischen Möglichkeiten sowie der von den Krankenkassen finanzierten Vorsorgeuntersuchungen werden 70 % aller Harnblasentumoren in einem nicht invasiven und somit potenziell kurativen Stadium entdeckt [2]. Die Diagnose erfolgt somit zumeist (aber leider nicht immer) im Frühstadium. Nachfolgend werden die in der Diagnostik von Harnblasentumoren etablierten Verfahren / Untersuchungsmethoden kurz dargestellt.

2.5.1 Urinstreifentest

Relevant für das Screening auf ein Urothelkarzinom ist der Nachweis von Erythrozyten und Leukozyten im Urin. Beim Nachweis von Erythrozyten wird die pseudoperoxidaseähnliche Aktivität des Hämoglobins genutzt, die in Anwesenheit organischer Hydroperoxide und Chromogen zu einer Verfärbung des

entsprechenden Teststreifenfeldes führt. Hierbei werden Konzentrationen ab 5 Erythrozyten/ μ l angezeigt [17].

Die in den Leukozyten enthaltene Esterase katalysiert die Hydrolyse eines Esters. Hierbei entsteht Naphthol, das mit einem Salz reagiert und das Teststreifenfeld beige bis violett färbt [17].

2.5.2 Erythrozytendifferenzierung

Die mikroskopische Untersuchung der Erythrozyten kann Hinweise darauf geben, ob der Ursprung der Blutung renal (dysmorphe Erythrozyten) oder postrenal (eumorphe Erythrozyten), also in den ableitenden Harnwegen, lokalisiert ist.

2.5.3 Urinkultur

Der Versuch der Anzucht von Bakterien auf Nährböden im Labor dient zur Abgrenzung der Ery- und Leukozyturie gegenüber einer Entzündung. Ein positives Ergebnis hier schließt jedoch ein Malignom nicht aus und muss in engem Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik gesehen und ggf. kontrolliert werden.

2.5.4 Sonografie

Harnstauungsniere deuten auf einen fortgeschrittenen Prozess in den ableitenden Harnwegen (Ureter) oder der Harnblase mit Okklusion des seitengleichen Ostiums hin. Exophytische Tumoren der Harnblase können bei ausreichender Füllung der Harnblase mit einer Sensitivität von 90% erkannt werden. Falsch negative Befunde ergeben sich bei 40 %, falsch positive bei 10% der Untersuchungen [18].

2.5.5 Urethro-Zystoskopie

Es handelt sich um ein invasives Verfahren, wobei starre oder flexible Endoskope zum Einsatz kommen. Über eine auf dem Gerät aufgesetzte Videoptik wird das Bild auf einen Monitor übertragen. Die starre Endoskopie bietet den Vorteil einer besseren Übersicht und größerer Arbeitskanäle, die Untersuchung mit dem flexiblen Gerät ist für den Patienten weniger unangenehm und schmerzhaft.

Eine schwerwiegende Komplikation ist die Verletzung der Urethra mit möglicherweise resultierender Striktur beziehungsweise die Perforation der Harnblase. Die Sensitivität der Urethro-Zystoskopie beträgt ca. 90 %. Es besteht zugleich die Möglichkeit der Gewinnung einer Gewebeprobe [7].

2.5.6 Fluoreszenzendoskopie

In der Weißlichtendoskopie sind insbesondere flache Läsionen oft nicht zu erkennen. Seit Anfang der 90-iger Jahre kommt die Fluoreszenzendoskopie zum Einsatz (blaues Licht), seit etwa 6 Jahren mit einem Photosensibilisator (5-Aminolävulinsäure-Ester). Dieser wird hoch selektiv von Tumorzellen aufgenommen und stellt diese rot leuchtend dar [2]. Die Fluoreszenzendoskopie hat eine besondere Bedeutung für die Diagnose eines De-novo-CiS [4].

2.5.7 Urinzytologie

Bei diesem Untersuchungsverfahren kann der direkte Nachweis maligner Urothelzellen in Urin oder Spülflüssigkeit vorgenommen werden. Die urinzytologische Diagnostik dient der zusätzlichen Risikoabschätzung des Tumors durch sichere Detektion der Hochrisikokarzinome. Die Methode hat für das Carcinoma in situ eine Sensitivität von über 95 %. Die Sensitivität ist jedoch insbesondere bei hoch differenzierten Karzinomen unzureichend (ca. 50 %) [7, 18].

2.5.8 Urografie

Die Kontrastmitteldarstellung der oberen ableitenden Harnwege (Nierenbecken, Ureter) erfolgt mittels Kontrastmittel entweder antegrad nach einem intravenösen Bolus oder retrograd als Instillation in die Ureteren während einer Zystoskopie. Da ca. 5% der Urothelkarzinome im oberen Harntrakt auftreten, wird dieses Verfahren zum Ausschluss einer Obstruktion in den ableitenden Harnwegen eingesetzt [18].

2.5.9 Transurethrale Resektion (TUR)

Mittels Elektroresektion wird bei der TUR über ein Zystoskop das Tumorgewebe einschließlich seiner Umgebung abgetragen und der histologischen Untersuchung zugeführt. Zur Ausbreitungsdiagnostik (Staging) werden getrennte Biopsien vom Resektionsrand sowie dem Tumorgrund entnommen [18].

Generell indiziert und zugleich mit einer geringen Belastung des Patienten sowie mit einem vertretbaren Kostenaufwand verbunden sind die Sonografie auch der Leber und der abdominalen Lymphknoten, ferner eine Röntgenuntersuchung des Thorax. Weiterhin können eine Skelettszintigrafie sowie eine CT- oder MRT-Diagnostik des kleinen Beckens sinnvoll sein. In Ausnahmefällen kommt die Positronenemissionstomografie (PET) zum Einsatz. Hierbei wird zur Diagnostik von Tumorgewebe dessen erhöhter Glucosestoffwechsel genutzt. Die Tumorzellen reichern radioaktiv markierte Glucosemoleküle an und können daher detektiert werden [18]. Nachteilig sind die hohen Kosten dieses Verfahrens und die Strahlenbelastung durch die Notwendigkeit der Applikation einer radioaktiven Substanz.

2.6 Morphologische Diagnostik und Klassifikation

2.6.1 Allgemeine Aspekte der morphologischen Diagnostik

Nicht invasive Urothelkarzinome zählen zu den häufigsten Tumorerkrankungen im Untersuchungsgut des klinischen Pathologen. In Abgrenzung vom urothelialen Carcinoma in situ (CiS Abb. 5a+b), welches definitionsgemäß eine flach aufgebaute

(d.h. im Schleimhautniveau gelegene) Läsion mit einer high grade Zytomorphologie repräsentiert, stellen diese Tumoren exophytisch bzw. papillär gebaute Urothelproliferate dar, die von einem mehr oder minder schmalen kapillarisierten Bindegewebssockel getragen werden. Schon dabei spiegelt sich die tumorbiologische Besonderheit dieser Proliferate wider: im allgemeinen Sprachgebrauch wird in der Pathologie unter einem Karzinom eine invasive, d.h. eine stromadestruktive Neoplasie verstanden, die zumindest die lokale Basalmembran durchbricht, und möglicherweise im Zuge der Tumorprogression auch Anschluss an Blut- und / oder Lymphgefäße gewinnt und somit Tochtergeschwülste (Metastasen) zu generieren vermag. Hier besteht tumorbiologisch ein gravierender Unterschied zu den papillären nicht invasiven Urothelkarzinomen: die Neoplasien sind prinzipiell nicht metastasierungsfähig, zeigen jedoch eine hohe Rezidivrate. Aus diesem Grunde ist eine engmaschige Nachuntersuchung nach operativer Primärtumorentfernung indiziert.

Tumorbiologisch beachtenswert ist ferner – und hier liegt ein weiterer fundamentaler Unterschied zum CIS des Urothels – die vergleichsweise große Differenzierungsspielbreite des atypischen papillären Urothels. Diese kann von „gut differenziert“, d.h. zytomorphologisch kaum zu unterscheiden von normalem Urothel (PUNLMP Abb. 6a+b), über mittlere Differenzierungsgrade (LGPUC Abb. 7a+b) bis hin zu schlechter Differenzierung (HGPUC Abb. 8a+b) und somit analog zur high grade Zytomorphologie des CIS reichen.

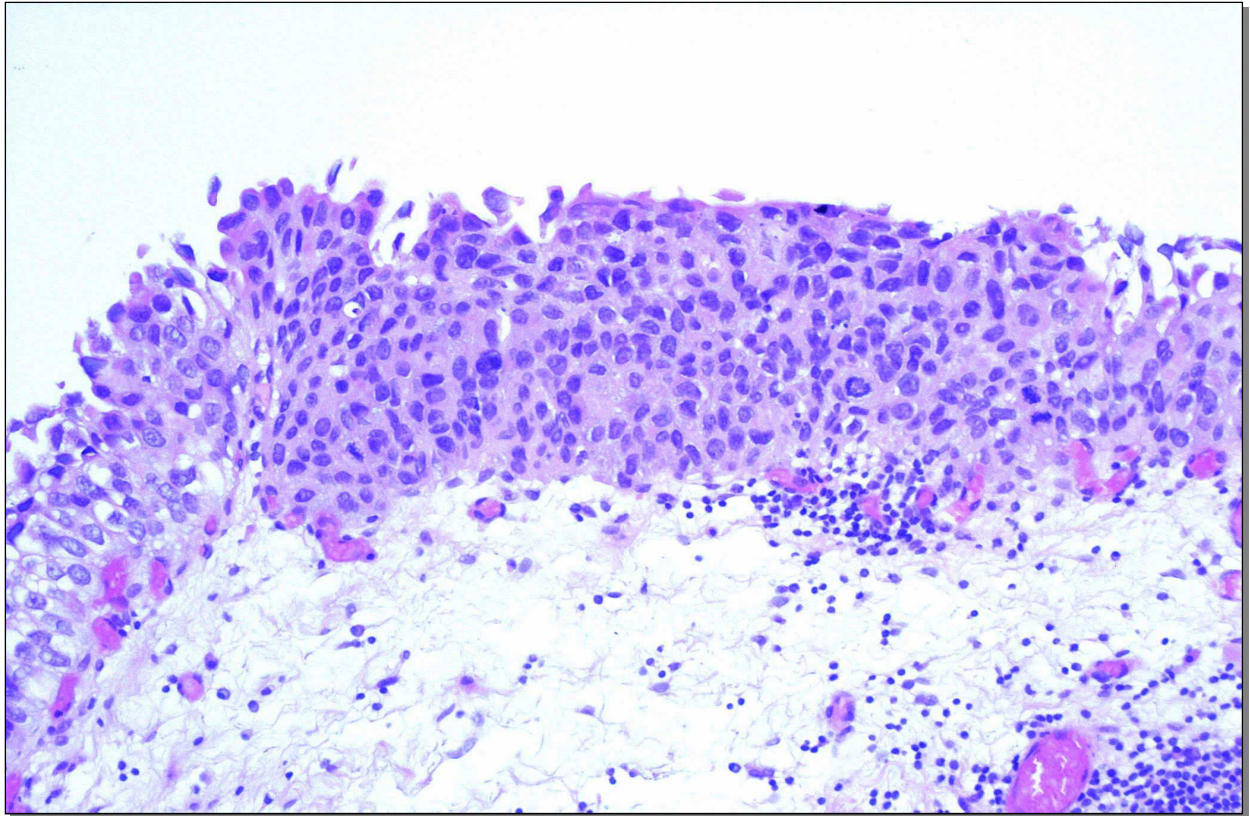


Abbildung 5a: Carcinoma in Situ der Harnblase, HE, Vergrößerung 100-fach

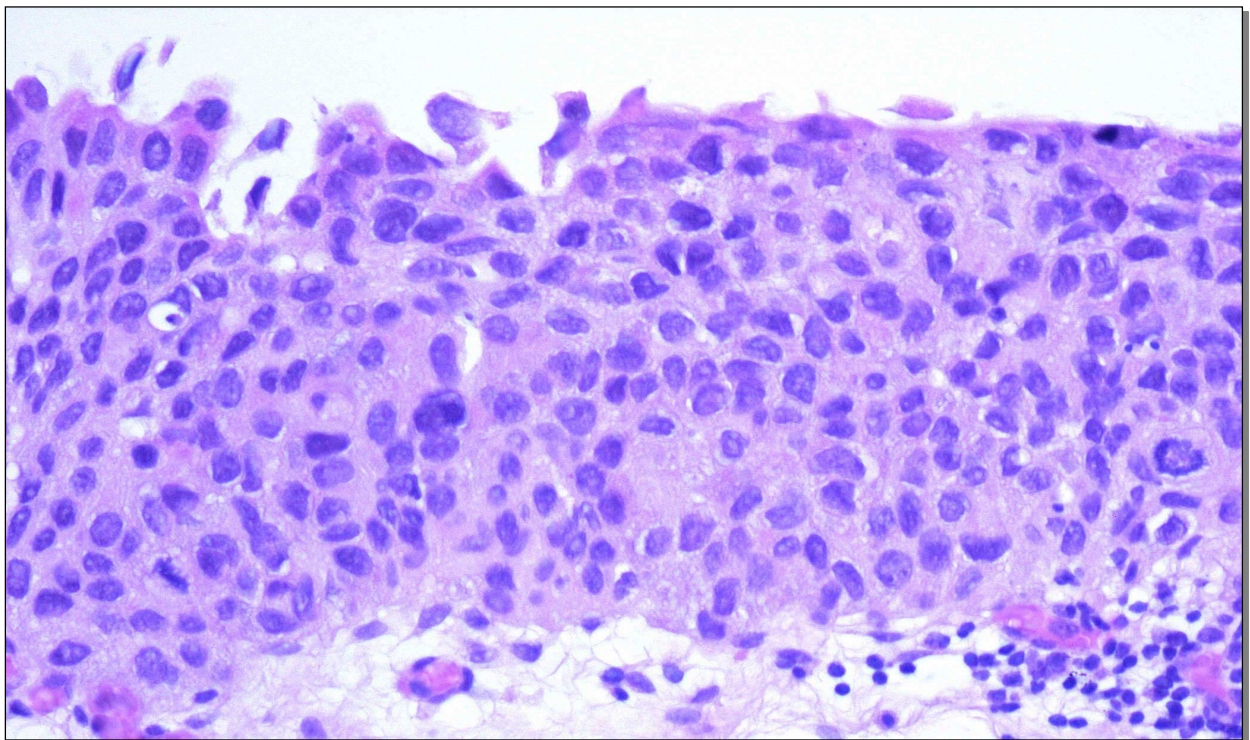


Abbildung 5b: Carcinoma in Situ der Harnblase, HE, Vergrößerung 200-fach



Abbildung 6a: Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential, HE, Vergrößerung 170-fach

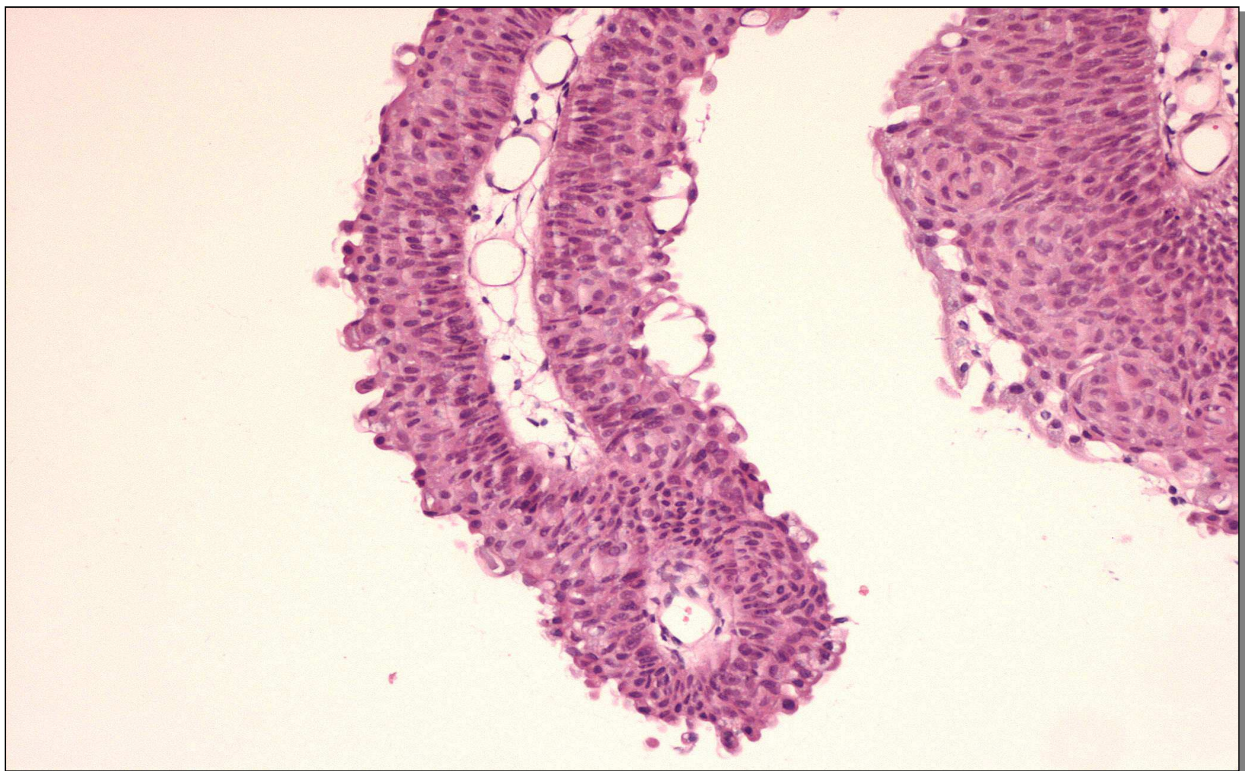


Abbildung 6b: Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential, HE, Vergrößerung 425-fach

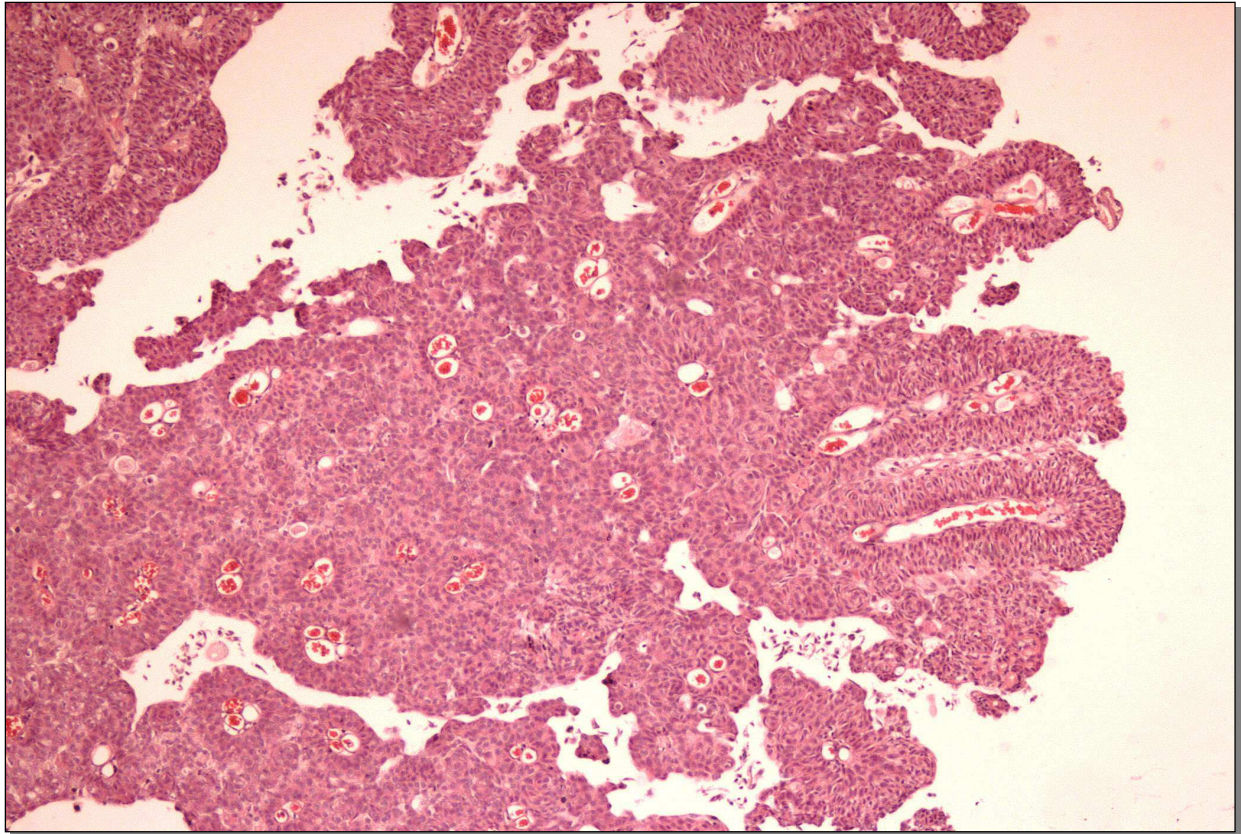


Abbildung 7a: Low Grade Papillary Urothelial Carcinoma, HE, Vergrößerung 170-fach

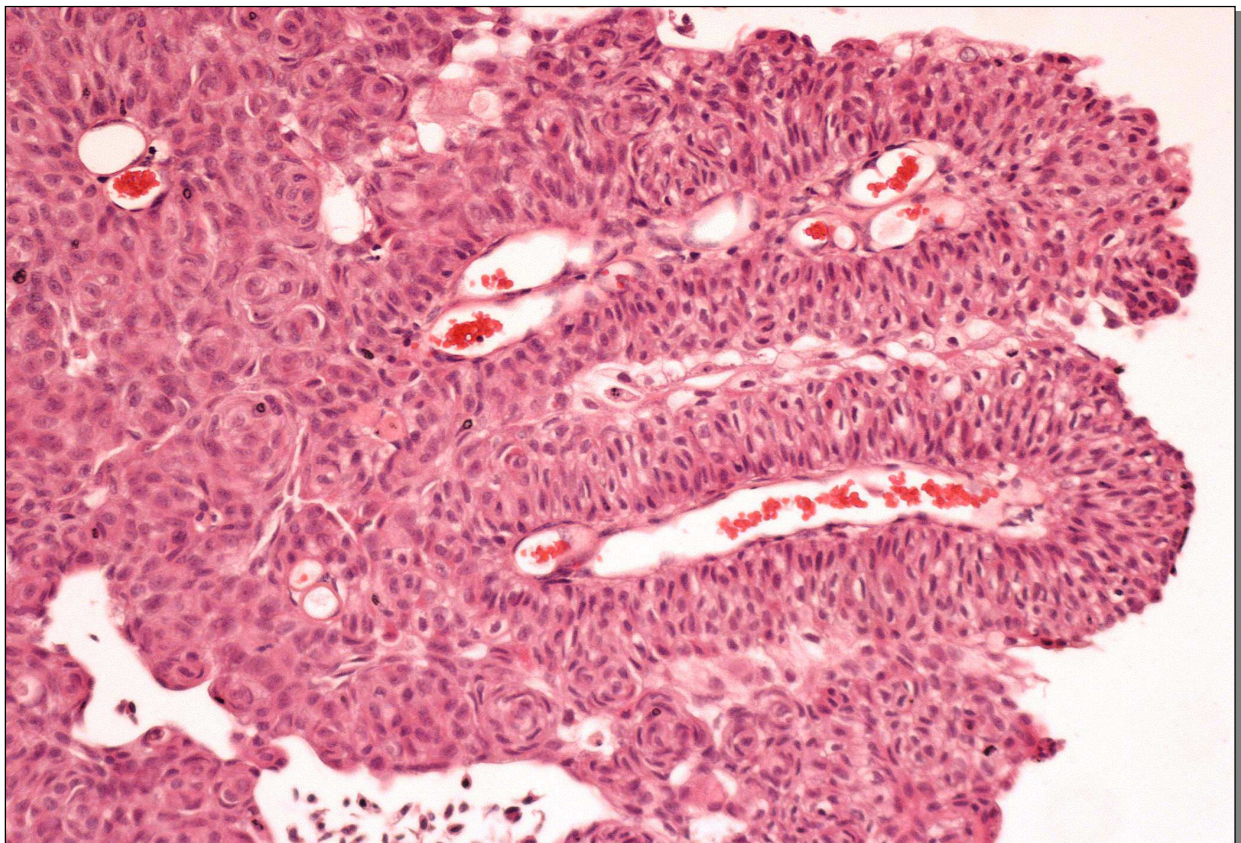


Abbildung 7b: Low Grade Papillary Urothelial Carcinoma, HE, Vergrößerung 425-fach

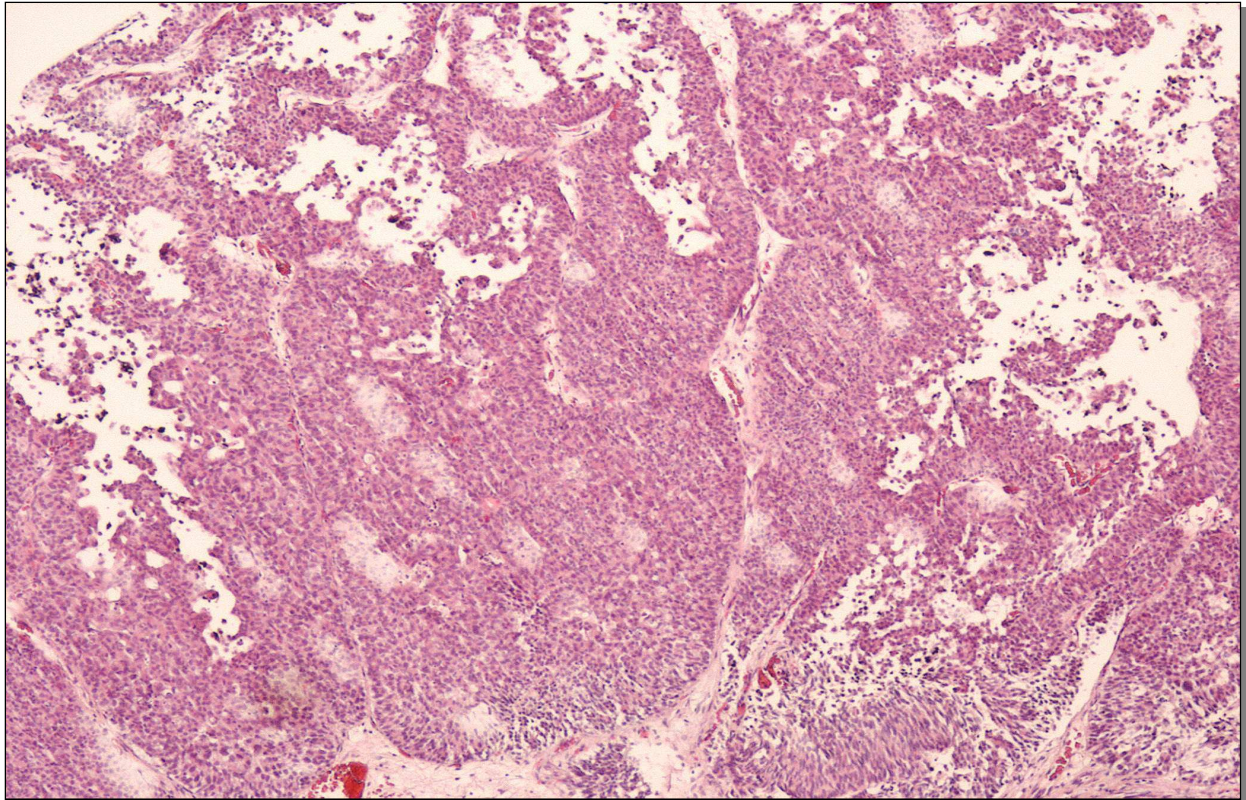


Abbildung 8a: High Grade Papillary Urothelial Carcinoma, HE, Vergrößerung 170-fach

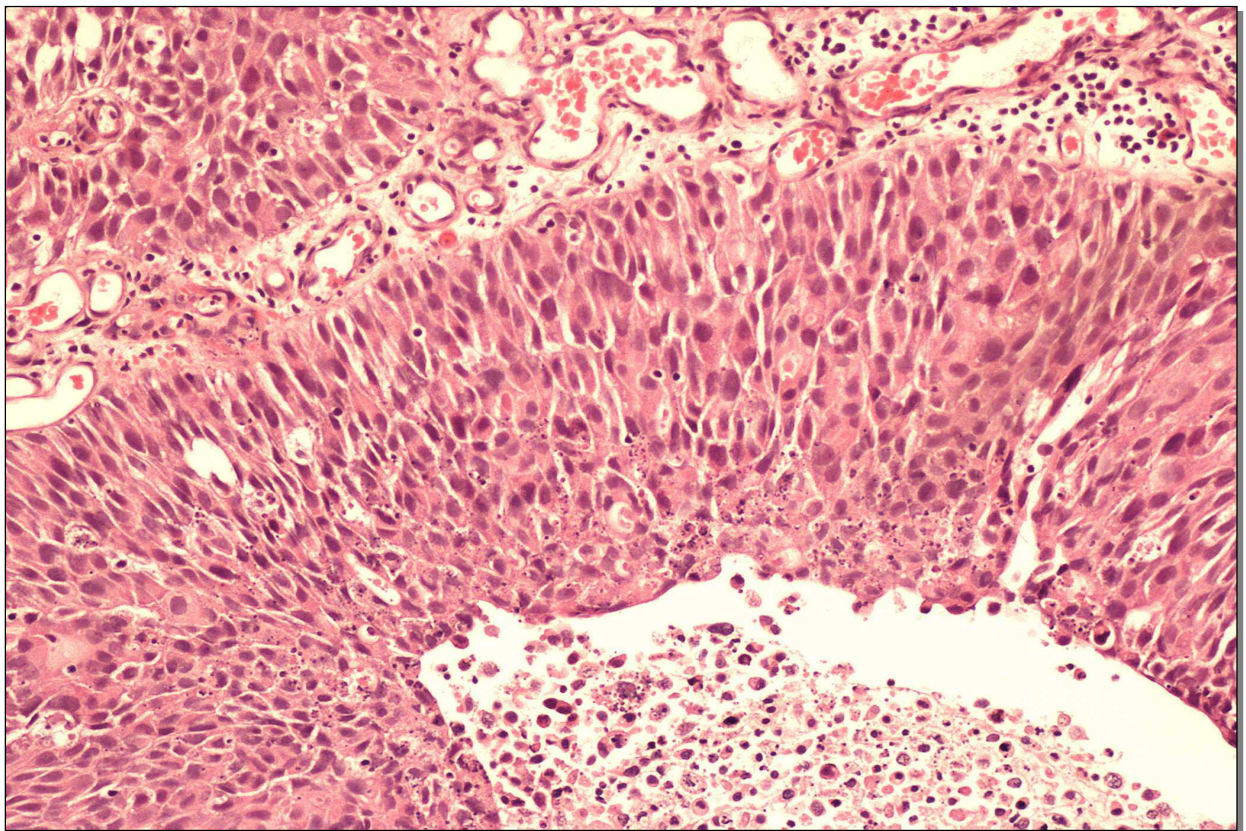


Abbildung 8b: High Grade Papillary Urothelial Carcinoma, HE, Vergrößerung 425-fach

Die Beurteilung dieser zytomorphologischen Differenzierungskriterien ist nicht nur von rein akademischem Interesse, sondern hat vielmehr eine unmittelbare klinisch-prognostische und sogar eine therapeutische Relevanz. Letztere besteht nach den aktuellen Therapieleitlinien darin, dass nur bei den schlecht differenzierten G3- oder rezidivierenden Tumoren sowie beim CiS eine topische BCG-Instillation indiziert sein kann [18,19, 20].

Allgemein orientiert sich das Grading eines Tumorgewebes an zytomorphologischen (z.B. bei Plattenepithelkarzinomen) oder architektonischen (z.B. bei Prostatakarzinomen) Kriterien oder an einer Kombination aus beiden Parametern. Das ist beispielsweise bei manchen Endometriumkarzinomen der Fall, deren Grading primär nach architektonischen Kriterien vorgenommen wird, wobei jedoch eine „unverhältnismäßig hohe“ Kernatypie das Grading definitionsgemäß um eine Stufe verschlechtert. Beim Grading wird das vorliegende Tumorgewebe mit seinem nicht neoplastischen Muttergewebe verglichen. Dieses gilt auch für das nicht invasive papilläre Urothelkarzinom der Harnblase. Medizinhistorisch betrachtet hat hier allerdings im Verlauf von rund 30 Jahren ein gravierender (insbesondere auch klinisch-prognostisch relevanter) Wandel stattgefunden, der nachfolgend genauer erläutert werden soll.

In diesem Kontext erwähnt sei an dieser Stelle zunächst die WHO-Klassifikation von Mostofi aus dem Jahre 1973. Hier wurde, analog zu vielen anderen Neoplasien in der allgemeinen klinischen Pathologie, eine Graduierung von G1 („gut differenziert“, Abb. 6a+b) über G2 („mittelgradig differenziert“, Abb. 7a+b) bis G3 („schlecht differenziert“, Abb. 8a+b) vorgenommen. Dieses relativ einfache System fand sowohl unter klinischen Pathologen als auch unter Urologen breite Anwendung und man „gewöhnte“ sich quasi an dieses System, welches auch heute noch aus traditionellen Gründen Anwendung findet. Allerdings gewann die rasant zunehmende Grundlagenforschung neue Einblicke in die Tumorbiologie des papillären Urothelkarzinoms, welche im „alten“ Mostofi-System gänzlich unberücksichtigt blieben, da sie damals (d.h. zum Zeitpunkt der Erstdefinition der Mostofi-Kriterien) einfach noch nicht bekannt waren. Die entscheidende Neuerkenntnis bestand in der Tatsache, dass die große Gruppe der „papillären Urothelkarzinome“ (egal welchen Gradings nach Mostofi) prinzipiell unterteilt werden kann in genetisch stabile und in

genetisch instabile Tumoren. Diese revolutionäre Neuerkenntnis war die Initialzündung für die grundlegende Revision des „alten“ Mostofi-Gradings. Wiederum war Mostofi der Pionier, der in den Jahren 1997 und 1998 ein Expertentreffen der ISUP (International Society of Urological Pathologists) organisierte, um ein neues Gradingssystem zu erarbeiten, welches dieser tumorbiologisch relevanten Neuerkenntnis Rechnung tragen sollte [6].

Hier wurden papilläre urotheliale Neoplasien mit geringem malignen Potential (sogenannte PUNLMP) von papillären Karzinomen „low-grade“ und „high-grade“ unterschieden [6]. Die PUNLMP sind im heutigen allgemeinen pathologischen (d.h. nicht vorselektierten) Untersuchungsgut eine zwar sehr seltene Läsion mit einer Inzidenz von ca. 1-2 % [4]. Sie sind jedoch aufgrund ihres typischerweise breiteren Bindegewebesockels bei weitgehendem Fehlen von zytologischen Atypiekriterien des überkleidenden Urothels zumeist problemlos histologisch zu diagnostizieren (Abb. 6a+b).

Die neu zu erarbeitende Klassifikation sollte eine Einteilung der Harnblasentumoren sein, die von Pathologen und Klinikern effektiv genutzt werden kann und Erkenntnisse zur unterschiedlichen Rezidiv- und Progressionshäufigkeit, bedingt durch eine differente genetische Stabilität, berücksichtigt.

Die aktuelle WHO-Klassifikation ging direkt aus der von 1998 hervor, nachdem die Arbeitsgruppe der Uropathologen bei ihrer „Editorial and Consensus Conference“ 2002 in Lyon diesen Konsens bestätigte. Das Erscheinungsjahr des Buches war 2003, die Publikation erfolgte 2004. Dies erklärt die verschiedenen Jahresangaben und zeigt – medizinhistorisch gesehen nicht uninteressant – dass es immerhin 6 Jahre gedauert hat, bis die WHO die Kriterien der ISUP-Konferenz übernommen hat [6].

2.6.2 TNM-Klassifikation nach UICC 2010

Die TNM-Klassifikation wurde 1950 von der UICC zur Stadieneinteilung maligner Tumoren übernommen. Die Klassifikation beschreibt die Ausbreitung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N, englisch für nodes) und der Fernmetastasierung (M). Für die Harnblasentumoren gilt folgendes Schema:

➤ T-Stadium (Ausbreitung des Primärtumors)

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Ta Nicht invasives papilläres Karzinom
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
- T2 Tumor infiltriert Muskulatur
 - 2a Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur
 - 2b Tumor infiltriert tiefe Muskulatur
- T3 Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
 - 3a mikroskopische Infiltration
 - 3b makroskopische Infiltration
- T4 Tumor infiltriert Prostata, Uterus, Vagina, Becken- oder Bauchwand
 - 4a Infiltration Prostata, Uterus oder Vagina
 - 4b Infiltration Becken- oder Bauchwand

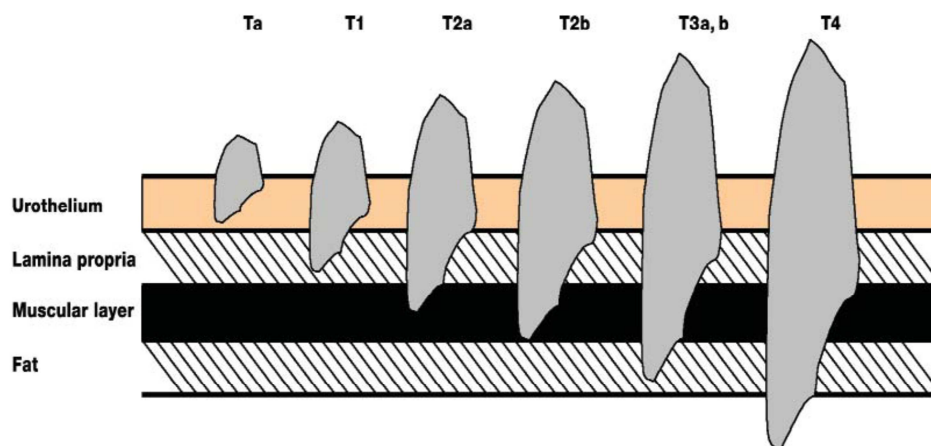


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Tumorstadien (T) von Harnblasentumoren [35]

➤ N-Stadium (regionärer Lymphknotenstatus)

Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastase(n) in Lymphknoten an Aa. iliacae communes

➤ M-Stadium (Fernmetastasierung)

Mx	Fernmetastasierung kann nicht beurteilt werden	
M0	keine Fernmetastasierung	
M1	Fernmetastasen	[33]

2.6.3 Histologische Diagnostik

Das transurethral gewonnene Resektat der Läsion wird in neutral gepuffertem 4%igem Formalin in verschraubbaren Versandgefäßen zur histologischen Befundung versandt. Dabei soll mindestens viermal so viel Volumen Formalin wie Gewebenvolumen eingesetzt werden, um eine Austrocknung der Präparate beim Transport in die Pathologie zu verhindern und eine ausreichende Gewebefixierung zu gewährleisten. Bei der anschließenden pathologischen Gewebeaufarbeitung erfolgt eine standardgemäße Paraffineinbettung mit anschließender konventioneller Hämatoxylin-Eosin-Färbung des Gewebes (HE). Die histopathologische Beurteilung und Diagnostik erfolgt mittels Durchlichtmikroskopie an Schnittpräparaten von etwa 4 µm Schnittdicke unter Anwendung einer 2- bis 50-fachen Vergrößerung.

Von den diagnostizierten Harnblasentumoren entwickeln durchschnittlich etwa 5 – 10% einen Progress zu invasivem Wachstum [2] mit Infiltration der Lamina propria und des subepithelialen Bindegewebes (pT1), später auch muskulärer Harnblasenwandanteile (wenigstens pT2a). Diese Muskelinvasion ist in der histopathologischen Routinediagnostik manchmal problematisch, da reaktive Myofibroblasten der Lamina propria eine „echte“ Muskelinvasion vortäuschen können und somit möglicherweise die Gefahr eines „Overstagings“ (fälschlicherweise pT2a statt pT1) durch den Pathologen besteht. Erschwerend kommt hier hinzu, dass auch reaktive Myofibroblasten genau wie die Muskelfasern der Muscularis propria den Marker Aktin exprimieren. Allerdings wurde vor einiger Zeit ein neuer, in der routinediagnostischen Immunhistochemie verwendbarer Marker mit der Bezeichnung „Smoothelin“ beschrieben. Dieser Marker ist differenzialdiagnostisch hilfreich, da er nur in den Fasern der Muscularis propria und nicht in den actinpositiven reaktiven Myofibroblasten der Lamina propria exprimiert wird [10].

Jedoch wird die Hälfte der Tumoren irgendwann rezidivieren. Diese ausgesprochen hohe Rezidivneigung der papillären Urothelkarzinome in Assoziation mit einer gewissen Progressionstendenz (d.h. Übergang in ein stromadestruktives Karzinom) ist aus tumorbiologischer Sicht die entscheidende Grundlage für die Einordnung dieser Neoplasien als Karzinome (und nicht etwa wegen der fehlenden stromadestruktiven Ausbreitung als Adenome). Dabei haben multifokale oder große Tumoren ein noch höheres Rezidivrisiko [5].

2.6.3.1 Definition oberflächlicher Harnblasentumor

Das nicht invasive papilläre Urothelkarzinom der Harnblase ist charakterisiert durch ein „zottenartiges“ (d.h. papilläres) Wachstum von Urothel entlang eines fibromuskulären kapillarisierten Sockels, der in aller Regel keine hierarchische Verzweigung aufweist. Dieser ist in praxi oftmals nicht viel breiter als der Durchmesser einer Kapillare, was ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zur papillären Urothelhyperplasie einerseits und zur sogenannten papillären urothelialen Neoplasie mit geringem Malignitätspotential („PUNLMP“) andererseits ist (Abb. 6a+b). Je nach Grading bzw. maligner Potenz kann das Urothel hierbei nach beiden Gradingsschemata (d.h. nach WHO 1973 und 2004) minimale, leichte oder

ausgeprägte Veränderungen der Histoarchitektur und auch der einzelnen Tumorzelle (z.B. Kern-Plasma-Relation, Chromatinverteilungsmuster und Nukleolen) aufweisen [5].

2.6.3.2 Histopathologie der papillären Harnblasentumoren nach WHO-Klassifikation 2004

Die nachfolgende Darstellung enthält die histomorphologischen Merkmale der Entitäten der aktuellen WHO-Klassifikation [6].

2.6.3.2.1 Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig maligner Potenz (PUNLMP)

Die Papilläre urotheliale Neoplasie niedrig maligner Potenz ist histomorphologisch gekennzeichnet durch:

- minimale Veränderungen der Histoarchitektur
- Zellordnung wie normales Urothel, jede Mukosaverbreiterung
- Zellkerne gleichmäßig vergrößert, uniform rund-oval
- Chromatin fein
- Nukleolus nicht nachweisbar oder unauffällig
- Mitosen selten, basal
- Deckzellen vorhanden

Interessant ist hier, dass das histologische Kriterium des sonst nur sehr schmalen Stromasockels der papillären Urothelkarzinome (ca. Breite einer Kapillare) hier nicht gilt: PUNLMP haben vergleichsweise breitere Stromaachsen, die mikroskopisch besonders in der schwachen Vergrößerung (x10 Objektiv) zu erkennen sind.

2.6.3.2.2 Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom low grade

Histologische Merkmale eines nichtinvasiven papillären low grade Urothelkarzinoms sind:

- mäßige Veränderungen der Histoarchitektur
- überwiegend geordnete Urothelzellen, jede Mukosaverbreiterung, diskreter Verlust der Polarität
- Zellkerne unterschiedlich vergrößert, meist rund-oval, diskrete Varianten bei Form und Kontur
- geringe Chromatinunregelmäßigkeiten
- Nukleolus meist unauffällig
- gelegentlich Mitosen in jeder Schicht
- Deckzellen meist vorhanden

2.6.3.2.3 Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom high grade

Das nichtinvasive papilläre Urothelkarzinom high grade zeigt folgende histomorphologische Befunde:

- ausgeprägte Veränderungen der Histoarchitektur
- überwiegend ungeordnete Urothelzellen, jede Mukosaverbreiterung, häufig Verlust der Polarität
- Zellkerne unterschiedlich vergrößert, mäßiger Pleomorphismus
- Chromatin innerhalb der Zelle sowie der Zellen untereinander unregelmäßig, Hyperchromasie
- es können multiple prominente Nukleoli vorhanden sein
- Mitosen häufig und in jeder Schicht
- Deckzellen können fehlen

2.6.4 Histopathologisches Grading nach WHO-Klassifikation von 1973 und WHO/ISUP 2004

Die histologischen Tumorentitäten der WHO-Klassifikation des Jahres 1973 wurden dem vervollkommenen wissenschaftlichen Kenntnisstand folgend in der WHO/ISUP-Klassifikation von 2004 zu teilweise anderen Entitäten zusammengefasst.

Einen Überblick der Zuordnung der Tumorstadien nach WHO 1973 und 2004 gibt die Tabelle 1.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der histologischen Entitäten entsprechend der WHO-Klassifikation 1973 und 2004 [6]

<u>WHO 1973</u>	<u>WHO/ISUP 2004</u>
Papillom	Papillom
Grad-1-Karzinom	PUNLMP
Grad-1-Karzinom Grad-2-Karzinom	low grade PUC
Grad-2-Karzinom Grad-3-Karzinom	high grade PUC

Die Entitäten der WHO 1973 und der WHO/ISUP 2004 lassen sich wie folgt einander zuordnen:

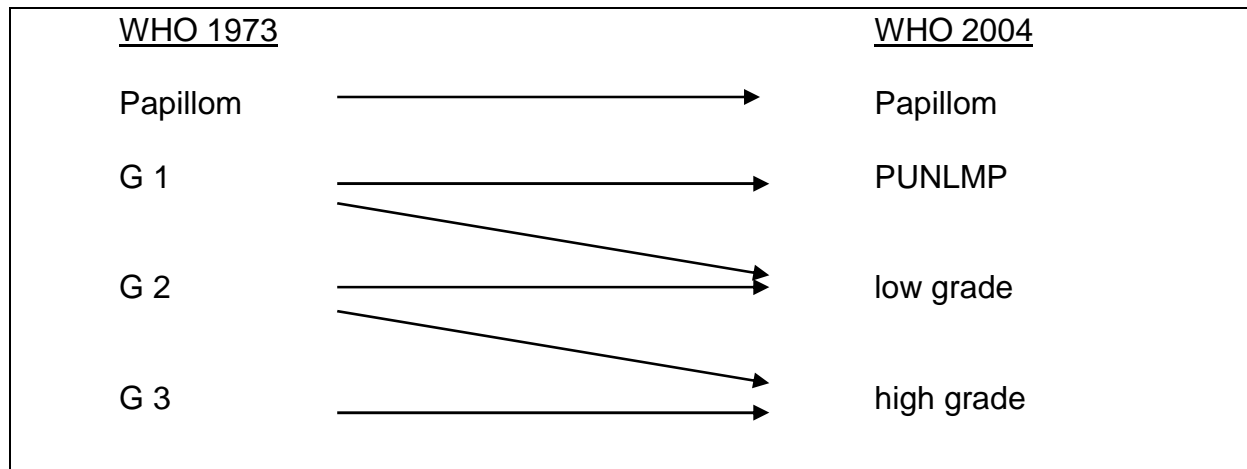
Die PUNLMP entsprechen einem Teil der pTaG1-Tumoren nach WHO-Klassifikation von 1973.

Die low grade PUC sind zu einem kleinen Teil den pTaG1- und zu einem größeren Teil den pTaG2-Tumoren zuzuordnen.

Bei den high grade PUC entspricht ein kleiner Teil den pTaG2- und der größere Teil den pTaG3-Tumoren.

Die nachfolgende Grafik veranschaulicht nochmals welchen neuen Entitäten der WHO-Klassifikation 2004 die Urothelkarzinome im ursprünglich 3-stufigen Grading der WHO-Klassifikation von 1973 jetzt entsprechen.

Tabelle 2: Schematische Darstellung der Zuordnung der histologischen Entitäten nach WHO-Version 1973 und 2004 [4]



2.6.5 Screeningmethoden und aktuelle molekularpathologische Aspekte beim Urothelkarzinom

Die neue Einteilung der neoplastischen Läsionen der Harnblase aufgrund moderner molekulargenetischer Erkenntnisse hatte bereits die Entwicklung von Screeningmethoden zur Folge.

So konnte in einer kleineren Studie anhand der Verlaufsdaten von 95 Patienten mit Z.n. TURB eines Harnblasentumors nachgewiesen werden, dass bestimmte DNA-Methylierungen im Urin mit einem längeren rezidivfreien Intervall verbunden sind. In dieser Studie wurde eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von 100 % erreicht. Die Autoren gehen bei der Methylierungsdiagnostik sowohl von einem diagnostischen Nutzen als auch von einem Nutzen als Prognoseparameter aus [34].

Ein weiterer Ansatzpunkt ist z.B. das NMP 22. Dieses Matrixprotein hat je nach Differenzierungsgrad des Harnblasentumors eine Sensitivität von 82% bis 94% bei einer geringen Spezifität von 68% [35].

Bei der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) wird mit DNA-Fragmenten (Sonden) nach chromosomalen Anomalien der Urothelzellen gesucht. Die Spezifität ist mit 96% hoch, die Sensitivität insbesondere für gut differenzierte Tumoren unzureichend (36% für G1-, 76% für G2-, 96% für G3-Tumoren) [35].

Diese Methoden können somit bisher nicht die konventionelle Diagnostik ersetzen.

2.7. Therapie der nicht invasiven Harnblasentumoren

Die primäre Behandlung der Harnblasentumoren ist die Transurethrale Resektion der Harnblase (TURB). Dieser Eingriff hat neben dem therapeutischen Effekt mit möglichst vollständiger Entfernung des Tumors auch eine erhebliche diagnostische Bedeutung, insbesondere hinsichtlich der histologischen Beurteilung des Infiltrationsstadiums. Prinzipiell können Ta- und T1-Karzinome der Harnblase durch eine TURB geheilt werden. Diese Tumoren rezidivieren insbesondere bei multilokulärer Ausbreitung jedoch häufig und können in ein höheres Tumorstadium übergehen.

Ein Tumorrezidiv kann durch das Auftreten eines neuen Tumors oder durch Implantation von Tumorzellen, die bei der Resektion abgeschilfert werden, bedingt sein. Eine andere Ursache sind bestehende Tumorareale, die trotz moderner diagnostischer Möglichkeiten wie der PDD für den Operateur nicht erkennbar sind oder die inkomplette Resektion, was in engerem Sinne jedoch kein Rezidiv darstellt.

Die intravesikale Instillationsbehandlung soll die Prognose der Patienten mit einem Harnblasentumor hinsichtlich des rezidiv- und progressionsfreien Intervalls und idealerweise auch des Gesamtüberlebens verbessern. Diese Behandlung ist bisher nicht standardisiert. Es gibt hierbei die Option einer intravesikalen Chemo- oder Immuntherapie.

Die intravesikale Chemotherapie erfolgt risikostratifiziert. Bei Patienten mit geringem Risiko (s.u.) ist eine Frühinstillation 6 bis 24 Stunden postoperativ ausreichend. Bei intermediärem Risiko wird eine adjuvante Instillationstherapie empfohlen. Ausnahmen, insbesondere von der Frühinstillation, sollten nur bei Komplikationen wie Perforation der Harnblasenwand oder einer stärkeren Blutung zugelassen werden. Die unmittelbar postoperative Instillation eines Chemotherapeutikums ist somit Standard, die Wahl des Präparates (Mitomycin C, Doxorubicin, Epirubicin) ist optional [26, 33].

Die Immuntherapie wird in der Regel über einen Zeitraum von ein bis drei Jahren angewandt.

Die adjuvante intravesikale Therapie zerstört im Urin zirkulierende Tumorzellen und hat einen ablativen Effekt auf Tumorresiduen an der Resektionsstelle [26].

Die beiden lokalen Therapieoptionen sind für den Patienten mit unterschiedlichen Belastungen und möglichen Nebenwirkungen verbunden. Auch hängt insbesondere das rezidivfreie Intervall entscheidend von der korrekten Auswahl des Therapieschemas ab (s.u.). Es kommt daher darauf an, für diese stadiengerechte Instillationsbehandlung eine exakte und reproduzierbare histologische Diagnose zu stellen. Die WHO-Klassifikation 2004 leistet dafür einen wichtigen Beitrag.

Hinsichtlich der Therapieplanung werden folgende Risikogruppen der Harnblasentumoren unterschieden:

- niedrig: singulärer Tumor Ta G1, < 3 cm, kein CiS
- mittel: Ta-T1 G1- G2, multifokal, > 3 cm, kein CiS
- hoch: T1 G3 , multifokal oder rasch rezidivierend, CiS

[18]

Ohne intravesikale adjuvante Behandlung reicht das Rezidivrisiko über 5 Jahre von 31% bei niedrigem Risiko bis 78% bei Hochrisikopatienten, das Progressionsrisiko von <1% bis 45% [19].

2.7.1 Chemotherapie

Für die Instillationstherapie sind Mitomycin C in einer Dosierung von 20 bis 60 mg und Epirubicin 30 bis 80 mg sowie teilweise Doxorubicin 50 mg etabliert. Die postoperative Frühinstillation eines Chemotherapeutikums, d.h. in der Regel innerhalb von 6 bis 24 Stunden nach der TURB reduziert das Rezidivrisiko um 50 % innerhalb von 2 Jahren sowie um mehr als 15 % innerhalb von 5 Jahren [19]. Bei der einmaligen Applikation eines Chemotherapeutikums (Frühinstillation) scheint es zwischen den verschiedenen Substanzen keine Unterschiede in der therapeutischen Wirksamkeit zu geben. Nebenwirkungen sind, sofern eine Perforation der Harnblase ausgeschlossen ist, sehr selten [19, 21]. Diese einmalige Instillationsbehandlung kommt bei den nicht invasiven Harnblasentumoren mit niedrigem Risiko zur Anwendung [19, 33].

Die mehrfache Instillationstherapie wird bei Tumoren mit einem mittleren Risiko, also Ta bis T1 und G1 bis G2 bzw. low grade PUC, angewandt (s.o.). Das Schema besteht aus einer intravesikalen Injektion pro Woche in der Regel über 4-8 Wochen, in einigen Fällen bis zu einem Jahr und senkt das Rezidivrisiko zumindest über einen kurzen Zeitraum [19]. Langzeituntersuchungen zum Vergleich TURB allein zu einer Behandlung bestehend aus TURB mit folgender Instillation sind nur begrenzt verfügbar.

Bei 2535 Patienten ergab eine Studie von Pawinski und Kollegen bei einem Follow up von 4,6 Jahren für das krankheitsfreie Überleben einen Vorteil für das Rezidivrisiko von 5,6 % in der Gruppe mit der Instillationstherapie (47 % Rezidivrisiko mit Instillation gegenüber 52,6 % ohne adjuvante Behandlung). Es fand sich somit ein signifikanter Vorteil für das krankheitsfreie Intervall, jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur Muskelinvasion sowie der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings waren in diese Studie auch Patienten mit T1-Stadium eingeschlossen [19, 22].

Für die intravesikale Chemotherapie ist aber eine Reduktion des Rezidivrisikos bei der Kurzzeitbeobachtung gesichert und dies bei geringen Nebenwirkungen. Die Langzeiteffekte sind leider nur gering. Weitere Chemotherapeutika wie Gemcitabine und Docetaxel sind daher in das Interesse der klinischen Forschung gerückt [19].

2.7.2 Immuntherapie

Zur intravesikalen Immuntherapie bei den Hochrisikotumoren (Ta-T1 G3 bzw. HGPUC, CiS) wird der Immunmodulator BCG eingesetzt . In mehreren Metaanalysen zeigte die Immuntherapie eine höhere Effektivität als die lokale Chemotherapie.

Die lokale Immuntherapie reduziert im Gegensatz zur lokalen Chemotherapie nicht nur die Rezidivrate sondern scheint nach Mehrzahl der Studien auch die Tumorprogression zu verzögern bzw. zu verhindern [19, 26].

Eine Metaanalyse von 24 Studien mit 4863 Patienten bei einem mittleren Follow up von 2,5 Jahren ergab einen Vorteil der intravesikalen BCG-Behandlung gegenüber

der alleinigen Resektion sowie auch gegenüber der Kombination mit einer anderen Lokalthherapie hinsichtlich der Progressionsfreiheit von 4 % bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten (9,8 % gegenüber 13,8 %) und von 27 % bezogen auf die Progressionsrate (260 bzw. 304 Patienten mit Progress) [19, 23].

Eine Studie von Gardmark und Kollegen mit 261 Patienten und einem Follow up von 10 Jahren vergleicht die Ergebnisse einer 2-jährigen Erhaltungstherapie mit BCG mit denen einer Behandlung mit Mitomycin über 2 Jahre. Alle Patienten waren an einem nicht invasiven Harnblasentumor mittleren oder hohen Risikos erkrankt. Von den 250 auswertbaren Studienteilnehmern erlitten in der Mitomycingruppe 34 Patienten einen Krankheitsprogress und 24 in der BCG-Gruppe. Das Gesamtübeleben war in beiden Gruppen vergleichbar [25].

Die Nebenwirkungen können allerdings deutlich höher sein als bei der lokalen Chemotherapie.

Schwerwiegende Nebenwirkungen treten bei weniger als 5% der mit BCG behandelten Patienten auf. Durch die lokale Entzündungsreaktion kann es v.a. zu irritativen Symptomen wie Hämaturie, Dys- und Strangurie kommen. Die Entzündung kann aber auch auf die Prostata und den Genitalbereich übergreifen. Eine Folge der immunologischen Reaktion können Hautrötungen und Arthritiden sein. Die instillierten Bakterien können in seltenen Fällen in die Blutbahn gelangen und Fieber sowie Organsymptome auslösen. Eine BCG-Behandlung sollte frühestens 2 Wochen nach einer TURB beginnen und nicht bei immunsupprimierten Patienten sowie bei Makrohämaturie oder Harnwegsinfektionen erfolgen [32].

Die BCG-Therapie wurde in einer Studie von Lamm und Kollegen von 5 % der Patienten bereits in der Induktionsphase und von 20 % der Patienten während der Erhaltungstherapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen [24]. Die Behandlung ist somit trotz der gegenüber der Chemotherapie günstigeren Ergebnisse den Hochrisikopatienten vorbehalten. Bei Kontraindikationen oder Nebenwirkungen der BCG-Therapie bleibt oftmals nur die radikale Zystektomie als Alternative [19].

2.8. Prognose der nicht invasiven Harnblasentumoren

Bei den nicht invasiven Harnblasentumoren zeigen sich deutliche Unterschiede hinsichtlich ihres weiteren tumorbiologischen Verlaufes. Ein höheres Grading nach WHO-Klassifikation 2004 bedingt deutlich höhere Progressionsraten, d.h. eine höhere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung invasiver Tumorstadien sowie höhere Mortalitätsraten. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist besonders gegenüber den PUNLMP erhöht [6]. Diesen Sachverhalt verdeutlichen die prozentualen Angaben in Tabelle 3.

Tabelle 3: Darstellung der Rezidiv-,Progressions- und Mortalitätsraten der bei Erstdiagnose nicht invasiven Harnblasentumoren [6]

	Rezidiv (%)	Progression (%)	Mortalität (%)
PUNLMP	35	4	0,5
LGPUC	70	10	5
HGPUC	75	15-40	20

Wiederum interessant sind hier die PUNLMP: bei kaum im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhter Mortalität ist hier die Progressionsrate erhöht, was eine Einordnung dieser Läsionen in die neoplastische Kategorie legitimiert.

3. Fragestellung dieser Arbeit

Die WHO-Klassifikation der nicht invasiven papillären Urothelkarzinome aus dem Jahr 2004 berücksichtigt bei der histopathologischen Einteilung dieser Tumoren deren heterogenes tumorbiologisches Verhalten. Die nicht invasiven Tumoren des Urothels wachsen papillär in das Lumen. Entscheidend ist, dass diese im Gegensatz zu invasiven Tumoren die Basalmembran nicht durchbrechen und somit keinen Anschluss an Blut- und Lymphgefäße als Voraussetzung für eine Metastasierung finden können.

Die Diagnose des Pathologen lässt Rückschlüsse auf die Rezidiv- und Progressionsraten zu und steht somit in enger Korrelation zur klinischen Praxis. Die

exakte Zuordnung der Tumorentitäten ist direkt relevant für therapeutische Entscheidungen.

Die vorliegende Arbeit verfolgt zwei distinkte und jeweils komparativ ausgerichtete Fragestellungen, und zwar:

1.)

Wie ist die jeweilige Interobservervariabilität beider Gradingssysteme einzuordnen?

Diese wissenschaftliche Frage legitimiert sich aus der Forderung, dass in der klinisch-prädiktiven Pathologie ein Gradingssystem stets eine möglichst gute Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Untersuchern haben sollte.

2.)

Welches Gradingssystem ist besser geeignet, im Einzelfall prognostisch-prädiktive Aussagen zu generieren?

4. Material und Methoden

4.1 Retrospektive Recherche der Studienkohorte

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Untersuchung von insgesamt 200 Patienten des Carl-Thiem-Klinikums (CTK) in Cottbus, die dort in den Jahren von 1997 bis 2004 in der Klinik für Urologie mittels Transurethraler Resektion an einem nicht invasiven papillären Urothelkarzinom operiert wurden. Die Studienkohorte umfasst 149 Männer und 51 Frauen (s. Abbildung 10).

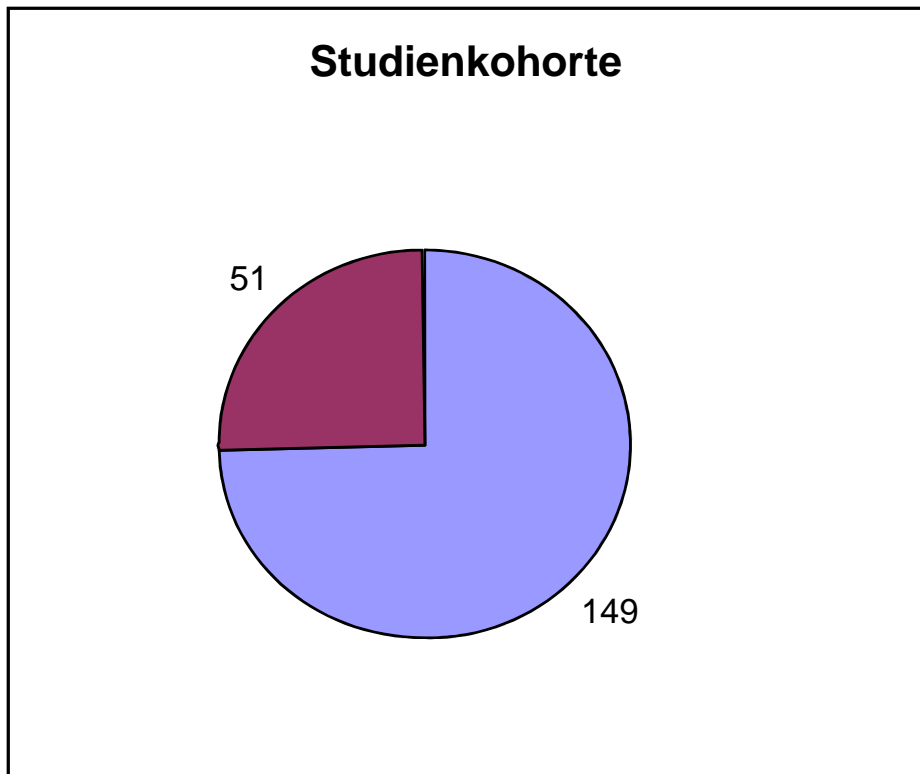


Abbildung 10: Anteil Frauen (rot) / Männer (blau) an der Studie in absoluten Zahlen

Die Namen der Patienten wurden anhand der Dokumentation der Jahrgänge 1997 bis 2004 in den OP-Sälen ermittelt. Es wurden dabei alle Patienten erfasst, die in diesem Zeitraum an einem Harnblasentumor operiert wurden. Nach diesen Angaben wurden aus dem Archiv des CTK Cottbus die Patientenakten angefordert und bei Vorliegen des histologischen Befundes eines nicht invasiven papillären Harnblasentumors die Daten erfasst. Für die Jahrgänge ab 1999 konnte auch auf die EDV des CTK Cottbus zurückgegriffen werden. Fehlende histologische Befunde in den Patientenakten wurden vom Pathologischen Institut des CTK zur Verfügung gestellt.

Das mittlere Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 68,6 Jahren bei einer Spannweite von 25 bis 93 Jahren. Jeder initialen TURB folgte 4 bis 6 Wochen später eine Nachresektion. Dabei fand sich in 18 Fällen (9 %) weiterhin ein nicht invasives Karzinom, so dass nach weiteren 4 Wochen eine weitere TURB erfolgte. Alle diese Nachresektionen waren dann tumorfrei. Im Mittel wurden fünf transurethrale Resektionen pro Patient während des Untersuchungszeitraums durchgeführt.

Das „Rezidiv“ wurde definiert als histologisch gesichertes, nicht invasives Harnblasenkarzinom in einer Gewebeprobe in einer TURB mit Ausnahme der initialen Untersuchung und deren Nachresektion.

Der „Progress“ wurde definiert als Wiederauftreten des Tumors mit histologisch gesicherter Invasion in die Lamina propria oder tiefer gelegener Schichten der Harnblasenwand und / oder Nachweis eines Carcinoma in Situ.

4.2 Nachbefundung der Präparate

Alle Präparate der in die vorliegende Studie einbezogenen Patienten / Patientinnen wurden nach Erfassung nochmals von Dr. Kaufmann, zum Zeitpunkt der Datenerhebung Chefarzt des Institutes für Pathologie des CTK Cottbus, sowie von den ärztlichen Mitarbeitern des Institutes untersucht, um Anteile von in-situ-Karzinomen sowie invasiven Karzinomen auszuschließen.

4.3 Sequentielle Befundung mit Grading nach WHO-Klassifikation 1973 und 2004

Sämtliche Präparate der 200 in die Studie einbezogenen Patienten / Patientinnen wurden nacheinander von vier erfahrenen Uropathologen begutachtet. Alle Pathologen hatten keine Kenntnis sowohl der Patientennamen als auch aller klinischen Verlaufsparemeter und des Gratings der anderen beteiligten Pathologen. Die beteiligten Pathologen waren:

- Prof. Dr. Arndt Hartmann, Direktor Pathologisches Institut Universitätsklinikum Erlangen
- Prof. Dr. Glen Ole Kristiansen, Direktor Institut für Pathologie Universitätsklinikum Bonn
- Prof. Dr. Stephan Störkel, Direktor Institut für Pathologie Helios-Klinikum Wuppertal
- Dr. Sven Gunia, ehemals Institut für Pathologie, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus

Die Untersucher erhielten die anonymisierten Präparate zunächst, um nach der von ihnen ausgewählten Klassifikation eine Beurteilung vorzunehmen. Zu einem späteren Zeitpunkt erhielten die Untersucher noch einmal die Präparate, um diese dann nach der anderen Klassifikation zu beurteilen.

4.4 Ermittlung der klinischen Follow up Daten

Das mittlere Follow up lag bei einem Zeitraum von 71,8 Monaten nach der ersten Operation, Spannweite von 18 bis 163 Monaten.

Die Daten für das Follow up wurden in enger Zusammenarbeit mit den ambulanten Urologen bzw. Hausärzten sowie durch Kontaktaufnahme (schriftlich/telefonisch) mit den Patienten oder den Angehörigen der Patienten der ausgewerteten Studienkohorte ermittelt. Weiterhin wurden sämtliche Akten der Studienpatienten aus dem Krankenblattarchiv des CTK Cottbus, also auch die von Aufenthalten in anderen Kliniken des CTK, gesichtet. Hierbei wurde besondere Aufmerksamkeit den anamnestischen Angaben der Patienten sowie den Befunden der bildgebenden Diagnostik hinsichtlich einer möglichen Metastasierung gewidmet.

4.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Interobservervariabilität wurde Cohens Kappa angewandt. Es handelt sich dabei um einen parameterfreien Test, das heißt die Art und die Anzahl der Parameter sind flexibel und nicht von Beginn an festgelegt. Diese Tests gehen nicht von einer bestimmten Wahrscheinlichkeitsverteilung (z.B. der Normalverteilung) aus.

Kappa ist ein allgemein anerkannter Messwert der Übereinstimmung zwischen den Untersuchern, ohne dass dabei die korrekte Diagnose eine Rolle spielt. Er ist wie parameterfreie Methoden generell zum Testen statistischer Hypothesen geeignet. Der Wert reicht von -1 bis 1, wobei ein Wert von +1 exakte Übereinstimmung

bedeutet. Ein negativer Wert bedeutet eine schlechte oder sogar fehlende Übereinstimmung zwischen den verschiedenen beteiligten Untersuchern.

Der Log-Rang-Test wurde angewandt, um Unterschiede im Überleben zwischen den verschiedenen histologischen Differenzierungen festzustellen, die mittels Kaplan-Meier-Kurven berechnet wurden (Überlebenszeitanalyse). Er ist der Standardtest in der Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche und zählt ebenfalls zu den parameterfreien Tests. Grundlage dieses Tests ist die Annahme der Richtigkeit der Nullhypothese. Das bedeutet, dass in zwei oder mehr Gruppen Todesfälle in zufälliger Reihenfolge und somit unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit auftreten. Ist eine der Gruppen in ihrer Überlebenszeit der anderen überlegen, so werden die Todesfälle in dieser Gruppe später auftreten. Es ergibt sich somit eine Abweichung zwischen den beobachteten Todesfällen und denen, die bei zufälliger Reihenfolge zu erwarten gewesen wären. Die Untersuchung des Unterschiedes zwischen beobachtet und erwartet ist die Grundidee des Log-Rang-Tests. Zum Vergleich wird die Summe der beobachteten Todesfälle (O_1 und O_2 , abgeleitet von observed) in den Gruppen zu den einzelnen Zeitpunkten berechnet. Gleiches erfolgt dann mit den erwarteten Todesfällen (E_1 und E_2). Die Berechnung der Daten basiert auf einem Logarithmus der Ränge [9].

(Die statistischen Berechnungen der vorliegenden Studie wurden mit Unterstützung von Frau Dr. Inna Spivak Institut für Mathematik an der Brandenburgischen Technischen Universität Cottbus durchgeführt.)

5. Ergebnisse

Die Ergebnisse des histologischen Gradings sowie die Übereinstimmung unter den beteiligten Pathologen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Grading von 200 Patienten mit nicht invasivem Harnblasenkarzinom nach WHO-Klassifikation 1973 (Zeilen 1-3) und 2004 (Zeilen 4-6) durch vier unabhängige Pathologen (A-D) und Konsensentscheidung

<i>Numerische Anzahl der Befunde, in Klammern Angabe in Prozent</i>					
Pathologe	A	B	C	D	Konsens
G 1	140 (70)	141 (70,5)	49 (24,5)	86 (43)	82 (41)
G2	59 (29,5)	55 (27,5)	140 (70)	99 (49,5)	109 (54,5)
G 3	1 (0,5)	4 (2)	11 (5,5)	15 (7,5)	9 (4,5)

PUNLMP	0	2 (1)	0	7 (3,5)	1 (0,5)
LGPUC	166 (83)	142 (71)	163 (81,5)	134 (67)	149 (74,5)
HGPUC	34 (17)	56 (28)	37 (18,5)	59 (29,5)	50 (25)

Es wurde hinsichtlich des Konsensentscheids wie folgt verfahren: In den Fällen einer 1:3 Interobservervariabilität wurde der Mehrheitsbefund, bei einer Interobservervariabilität von 2:2 das geringste Grading als Konsens gewertet.

Die statistische prozentuale Übereinstimmung unter den teilnehmenden Pathologen sowie den Kappa-Wert stellt Tabelle 5 dar.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Interobservervariabilität beider WHO-Klassifikationen anhand des Kappa-Wertes mit Angabe des Signifikanzwertes p und in Klammern der Übereinstimmung zwischen den Pathologen in Prozent

	WHO 1973	WHO 2004
	kappa, p-value (% Konsens)	
Untersucher A gg. B	0.365, p<0,001 (73)	0.303, p<0.001 (74.5)
Untersucher A gg. C	0.003, p=0,950 (38)	0.401, p<0.001 (82.5)
Untersucher A gg. D	0.077, p=0.169 (49)	0.296, p<0.001 (71,5)
Untersucher B gg. C	0.179, p<0.001 (48)	0.479, p<0.001 (77)
Untersucher B gg. D	0.213, p<0.001 (66)	0.516, p<0.001 (76.5)
Untersucher C gg. D	0.292, p<0.001 (61,5)	0.482, p<0.001 (77.5)

Die Interobservervariabilität war zwischen Untersucher A und B in beiden Klassifikationen gleich. Zwischen allen anderen Untersuchern zeigte sich in der WHO-Klassifikation 2004 eine bessere Übereinstimmung. Die Spannweite reichte dabei von mäßig bis moderat (entspricht Cohens Kappa 0,201-0,40 bzw. 0,401-0,60). Bezüglich der WHO-Klassifikation 1973 teilten sich die übereinstimmenden Bewertungen wie folgt auf: 82 (41 %) Patienten mit einem G1-Tumor, 109 (54,5 %) mit einem G2-Tumor und 9 (4,5 %) mit einem G3-Tumor (Abbildung 11).

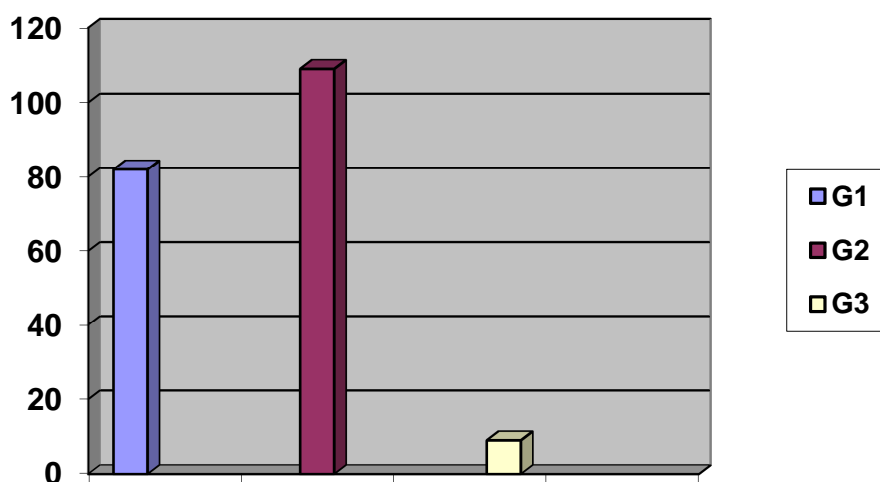


Abbildung 11: Konsensentscheid nach WHO 1973, Angaben in absoluten Zahlen

Basierend auf der WHO-Klassifikation 2004 fanden sich übereinstimmende Bewertungen bei einem Patienten mit PUNLMP (0,5 %), 149 Patienten (74,5 %) mit LGPUC und 50 Patienten (25 %) mit HGPUC (Abbildung 12).

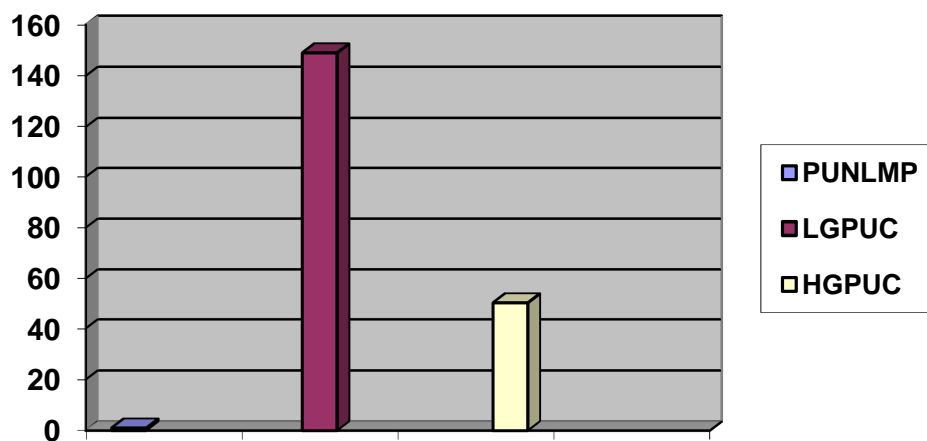


Abbildung 12: Konsensentscheid nach WHO 2004, Angaben in absoluten Zahlen

Bei der histologischen Auswertung nach WHO-Klassifikation 2004 machen die LGPUC den größten Anteil der Befunde aus, da hier wie in Tabelle 1 und 2 (s.o.) dargestellt, ein Teil der G1- und der überwiegende Teil der G2-Befunde nach WHO-Klassifikation 1973 einfließen.

Während des Beobachtungszeitraumes kam es bei 84 Patienten zu einem Rezidiv und bei 18 Patienten zu einem Krankheitsprogress. Die Tabelle 6 zeigt die absoluten Zahlen aufgeschlüsselt nach dem Tumorgrad nach WHO-Klassifikation 1973 und 2004 sowie in Prozent die 5-Jahresrezidiv- und Progressionsfreiheit. Dabei ist klar erkennbar, dass für beide Klassifikationen ein höheres Grading eine geringere Rezidiv- und Progressionsfreiheit über 5 Jahre bedeutet. Eine gewisse Ausnahme bildet dabei nur die Rezidivrate für die nach WHO 1973 G2 klassifizierten Fälle. Hier fällt eine um knapp 4 % günstigere 5-Jahresrezidivfreiheit auf als für die G1-Tumore. Ein wesentlicher Grund dafür scheint darin zu bestehen, dass die Pathologen dazu neigen, bei Grenzfällen eher einen G2-Tumor zu befunden [27]. Aufgrund der geringen Anzahl der G3-Tumore ist diese Gruppe statistisch nicht relevant. Bei der Klassifikation nach WHO 2004 ist dagegen wie erwartet eine abnehmende Tendenz der Rezidiv- und Progressionsfreiheit zu verzeichnen.

Tabelle 6: Prognostische Relevanz der beiden WHO-Klassifikationen hinsichtlich des Rezidiv- und Progressionsverhaltens in Abhängigkeit vom Grading, WHO-Klassifikation 1973 Zeilen 1-3, WHO-Klassifikation 2004 Zeilen 4-6

(n gesamt)	Rezidiv		Progress	
	Anzahl	5-Jahresrezidivfreiheit (%)	Anzahl	5-Jahresprogressionsfreiheit (%)
G 1 (82)	36	64,5	4	97,2
G 2 (109)	40	68,1	11	86,9
G 3 (9)	8	11,1	3	64,8

PUNLMP (1)	0	100	0	100
LGPUC (149)	55	69,1	10	93,5
HGPUC (50)	29	46,1	8	80,2
Gesamt (200)	84	63,7	18	90,4

Insgesamt erlitten 84 Patienten (42 %) ein Rezidiv bei einer mittleren rezidivfreien Zeit von 105 Monaten. In Bezug auf den Konsensentscheid waren dies 36 Patienten (44 %) mit einem G1-Tumor, 40 Patienten (37 %) mit einem G2-Tumor und 8 Patienten (89 %) mit einem G3-Tumor (s. Tabelle 4 und 6). Abbildung 13 stellt diese Zahlen für die WHO-Klassifikation 1973 grafisch dar.

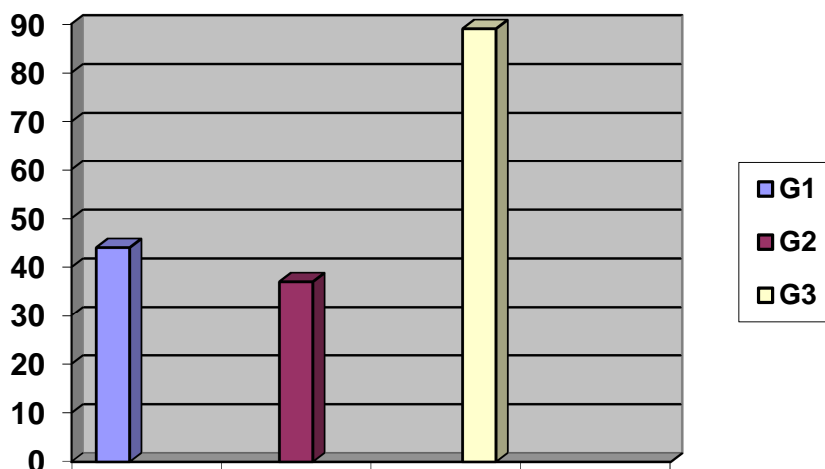


Abbildung 13: Rezidivrate bei Konsens nach WHO 1973, Angaben in Prozent

Nach der Klassifikation 2004 teilten sich diese Rezidive auf in 55 Patienten (37 %) mit LGPUC und 29 Patienten (58 %) mit HGPUC. Der Patient der gemeinsam als PUNLMP eingestuft wurde, erlitt kein Rezidiv. Die grafische Darstellung dieser Zahlen zeigt Abbildung 14.

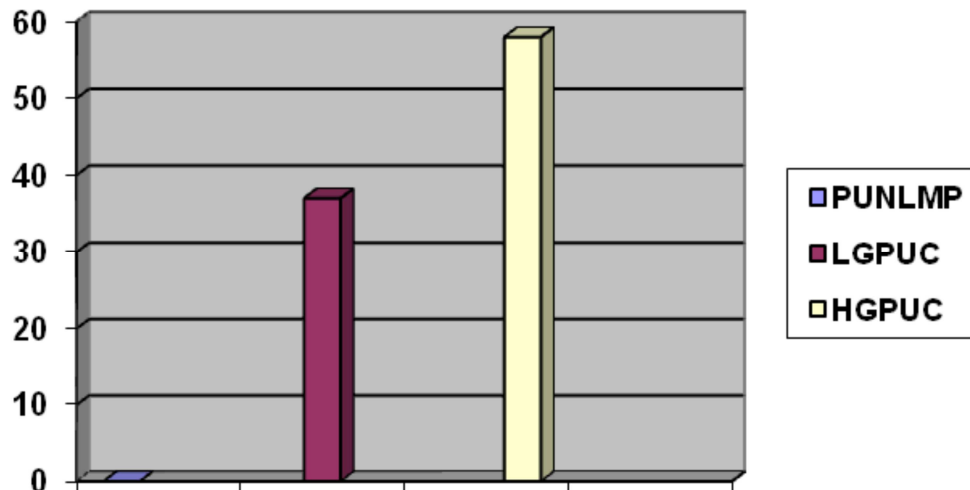


Abbildung 14: Rezidivrate bei Konsens nach WHO 2004, Angaben in Prozent

Insgesamt 18 Patienten (9 %) entwickelten im Beobachtungszeitraum einen Progress. Die mittlere Zeit bis zur Progression, d.h. in der 50 % der Studienpatienten einen Krankheitsprogress erleiden, wurde nicht erreicht. In den Fällen mit übereinstimmender Bewertung wurde ein Progress in 5 % der G1-Tumore, in 10 % der G2-Tumore sowie in 33 % der G3-Tumore diagnostiziert (s. Tab. 4 und 6). Die Abbildung 15 stellt dies grafisch dar.

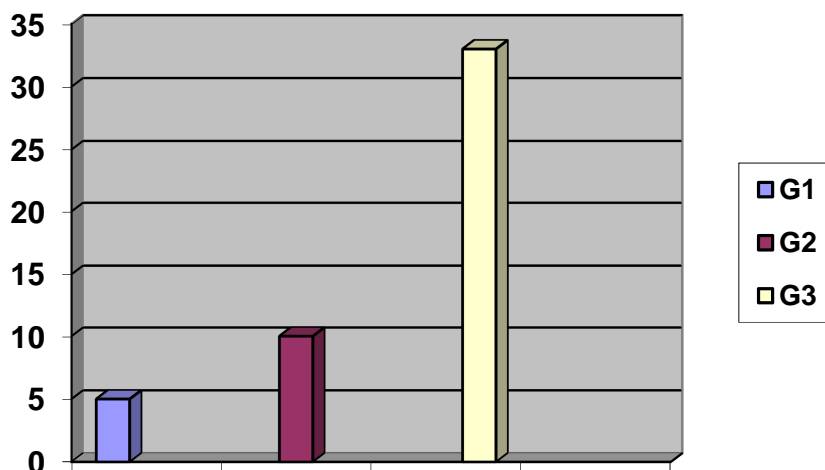


Abbildung 15: Progressionsrate bei Konsens nach WHO 1973, Angaben in Prozent

Nach der Klassifikation 2004 fanden sich Progressionsraten von 7 % für die LGPUC bzw. 16 % für die HGPUC.

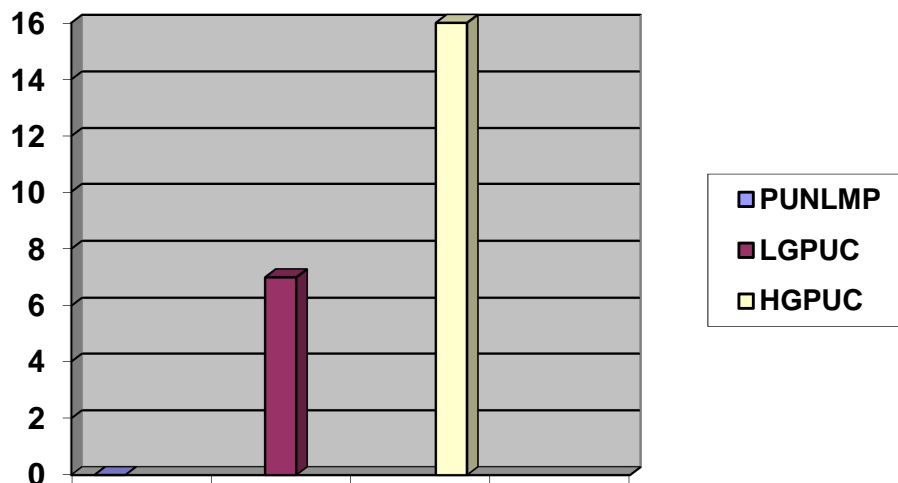


Abbildung. 16: Progressionsrate bei Konsens nach WHO 2004, Angaben in Prozent

6. Diskussion

Das Grading der nicht invasiven Urothelkarzinome hat, wie in Kapitel 2.7. dargestellt, eine erhebliche Bedeutung für die klinische Praxis. Es gibt nur wenige Studien, die sich mit der Interobservervariabilität und deren prognostischer Bedeutung beschäftigen haben. Sie unterscheiden sich methodisch z.T. erheblich von dieser Studie.

Gonul und Kollegen haben an der Medizinischen Fakultät der Universität Ankara 258 Präparate papillärer Urothelkarzinome von zwei Pathologen jeweils entsprechend WHO-Klassifikation 1973 und 1998 nachuntersuchen lassen. Die Präparate umfassten sowohl nicht invasive (Ta) als auch invasive Tumorstadien (T1-2). Der Grad an Übereinstimmung war nach WHO/ISUP 1998 mit einem Kappa-Wert von 0,59 höher als nach WHO 1973 mit 0,41. Trotz der numerischen Differenz liegt der Übereinstimmungsgrad für beide Klassifikationen nur im moderaten Bereich. Die geringste Übereinstimmung zeigte sich bei den PUNLMP. Durch Ausschluss der PUNLMP aus der Studie stieg der Kappa-Wert auf 0,84. Dies entspricht einer sehr guten Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse.

Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass es weiterer diagnostischer Kriterien zur Abgrenzung der PUNLMP gegenüber den low grade PUC bedarf.

Ungünstig an diesem Studiendesign ist die Auswahl der Präparate mit Einschluss auch muskelinvasiver Tumorstadien sowie die Tatsache, dass nur zwei Pathologen beteiligt waren [15].

Die Kollegen aus Pakistan um Mamoon haben 100 Präparate nicht invasiver Harnblasentumoren durch zwei Gruppen von Pathologen nach WHO 1973 und 1998 histologisch nachuntersuchen lassen. Sie fanden eine Übereinstimmung in 80 Fällen nach WHO 1973 und in 95 Fällen nach WHO-Klassifikation 1998. Das entspricht einer guten Übereinstimmung nach WHO 1973 (kappa 0,68) sowie einer sehr guten Übereinstimmung nach WHO/ISUP 1998 (kappa 0,91). Die Unterschiede waren signifikant. Sie kamen daher zu der Schlussfolgerung, dass die Klassifikation WHO/ISUP 1998 eine geringere Interobservervariabilität aufweist und so für beide Gruppen in der Befundung der histologischen Präparate praktikabler war. Auch diese Studie ergab eine geringere Übereinstimmung bei den gutartigen Tumoren und den Borderline-Läsionen [11].

Eine australische Gruppe um Campbell untersuchte 49 Fälle nicht invasiver Harnblasentumoren aus dem Jahr 1990. Der Befund eines nicht invasiven Harnblasentumors in diesen 49 Präparaten wurde durch einen Pathologen, der nicht an der Studie teilnahm, bestätigt. Die Nachbefundung dieser Präparate erfolgte dann nach WHO/ISUP 1998 zunächst unabhängig durch zwei Pathologen. Abschließend wurden alle Befunde dann von den beiden Pathologen gemeinsam am Mikroskop beurteilt und ein Konsensentscheid getroffen. Die gemeinsame Bewertung wurde zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt und diese Ergebnisse dann in der Studie verwertet.

Alle Patienten wurden zehn Jahre später endoskopisch nachuntersucht. Nach WHO/ISUP 1998 fand sich bei diesen zwei separat befundenden Pathologen eine moderate Übereinstimmung (kappa 0,45). Diese Übereinstimmung ließ sich bei der gemeinsamen Befundung nicht wesentlich erhöhen (Kappa 0,60) [12].

Bol und Kollegen befundeten 130 Präparate der Tumorstadien Ta und T1 durch 3 Pathologen nach der WHO Klassifikation 1999. Die Primärdiagnosen waren von insgesamt 15 Pathologen gestellt worden. Nicht korrelierende Befunde wurden ein zweites Mal anonymisiert ausgewertet. Es wurde abschließend ein Konsens- bzw. Mehrheitsentscheid getroffen. Die initiale Befundung ergab beim Tumorstadium eine Übereinstimmung von 80 %, beim Tumorgrading von 59 %. In 1,5 % der Befunde wich das Grading um mehr als eine Stufe voneinander ab. Nach der zweiten Beurteilung betrug die Übereinstimmung 87,7 % bzw. 75,4 %, eine Differenz von über einer Stufe beim Grading fand sich dann nicht mehr. Die Übereinstimmung mit den Originalbefunden lag für das Tumorstadium nach Konsensentscheid bei 68,5 % bzw. für das Tumorgrading bei 62,3 %. Von den ursprünglich 63 T1-Befunden wurden 35 nach Konsensentscheid auf Ta herab- und 8 auf T2/3 hochgestuft. Bol und Kollegen schlussfolgerten, dass das Grading nach Konsensentscheid den höchsten prognostischen Vorhersagewert besitzt. Die Interobservervariabilität konnte mit der neuen Klassifikation nicht gesenkt werden [13]. Diese Studie untersuchte nur die Interobservervariabilität nach der neuen WHO-Klassifikation.

Eine große Studie aus dem Veterans General Hospital in Taipeh/Taiwan schloss retrospektiv 1515 Patienten mit einem nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ein, bei denen in den Jahren von 1991 bis 2005 eine TUR durchgeführt wurde. Die Evaluation erfolgte nach WHO/ISUP 2004, wobei nur ein einziger Pathologe beteiligt war. Die Studienkohorte umfasste 1307 Männer und 208 Frauen mit 1006 pTa- sowie 509 pT1-Tumoren.

Im Ergebnis wurde ein Nutzen der Tumorklassifikation nach WHO/ISUP 2004 für die Beurteilung der nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome hinsichtlich einer prognostischen Relevanz des histologischen Befundes anerkannt. Das Tumorgrading war in Bezug auf den Progress und der tumorspezifischen Mortalität bedeutsamer als das Tumorstadium. Das biologische Verhalten des Tumors sei somit in erster Linie durch den Grad als durch das Stadium bestimmt, schlussfolgerten die Autoren. Tumoren mit einem höheren Grading verhalten sich generell aggressiver als jene mit einem geringeren Grading unabhängig vom Tumorstadium. Die PUNLMP wiesen die geringsten Rezidivraten auf und rechtfertigen daher die Bewertung als separate Entität [16].

Interessant ist eine aktuelle türkische Studie von Tuna und Yörükoglu, die die Heterogenität des einzelnen nicht invasiven Harnblasentumors hinsichtlich des histologischen Gratings untersucht und hierbei die Intra- und Interobservervariabilität von acht Uropathologen bestimmt haben. Fünf Pathologen wandten dabei die WHO-Klassifikation 2004 an, die anderen drei beide Klassifikationen.

Urotheltumoren weisen innerhalb eines Tumors in ca. einem Drittel der Fälle verschiedene Gradingstufen auf [30]. Es wurden daher sechs kombinierte Scores gebildet, in die jeweils die beiden von der Ausdehnung her überwiegenden Gradingstufen des jeweiligen Tumors einfließen (Score 2 für PUNLMP / PUNLMP, Score 3 für PUNLMP / LGPUC usw. bis Score 6 für HGPUC / HGPUC). Je zehn Präparate einer PUNLMP sowie eines LGPUC und HGPUC wurden zweimal innerhalb von sechs Wochen von den Pathologen nach diesem Score untersucht. Die Auswertung ergab eine geringere Reproduzierbarkeit im Sinne einer hohen Intra- und Interobservervariabilität für die niedrig malignen Tumoren Score 2 und 3, wobei insbesondere die Abgrenzung der PUNLMP zu den LGPUC problematisch war. Der Ausschluss der PUNLMP aus dieser Analyse würde einen Anstieg der Interobserverübereinstimmung ergeben (mittlerer Kappa-Wert 0,657, Spannweite 0,43 bis 0,92). Eine signifikante Verbesserung der Intra- und Interobservervariabilität konnte mit der WHO-Klassifikation 2004 gegenüber der Klassifikation von 1973 in dieser Studie nicht nachgewiesen werden [27].

Vom Studiendesign am nächsten kommen der vorliegenden Untersuchung die Arbeiten von Gonul sowie Mamoon und Kollegen. In diesen Studien wurden beide WHO-Klassifikationen gegenübergestellt. Bei Gonul und Kollegen beteiligten sich jedoch nur zwei Pathologen an der histologischen Auswertung, was die Aussagen zur Interobservervariabilität einschränkt. Weiterhin wurden hier auch muskelinvasive Tumorstadien eingeschlossen. Ähnliches trifft auf die Untersuchungen von Mamoon und Kollegen zu, die zwar wie in der vorliegenden Studie nur nicht muskelinvasive Tumorstadien einschlossen, mit einer Fallzahl von 100 aber deutlich weniger Fälle in der Studie untersuchten. An dieser Studie waren mehrere Pathologen beteiligt, die jedoch in 2 Gruppen befundeten. In den drei anderen Studien wurde jeweils nur die neuere WHO-Klassifikation angewandt.

Die Resultate dieser Studien sind in der Tabelle 7 zusammen gefasst.

Tabelle 7: Zusammenfassung veröffentlichter Studien zur Interobservervariabilität (IOV) und Prognose der WHO-Klassifikationen nicht invasiver Harnblasenkarzinome 1973 und 2004

Studie	N	T-Stadium	Anzahl Pathologen	IOV WHO 1973	IOV WHO 2004	Aussage zur Prognose
Gonul et al [10]	258	Ta-T2	2	moderat kappa 0,41	moderat, geringfügig höher als 1973, kappa 0,59	keine
Mamoon et al [11]	100	Ta	4 (2 Gruppen)	gut kappa 0,68	Sehr gut kappa 0,91	keine
Campbell et al [12]	49	bis T2	2	kein Ergebnis (nicht untersucht)	moderat kappa 0,45-0,60	HGPUC verringert PFS, bei RFS kein Unterschied LGPUC-HGPUC
Bol et al [13]	130	Ta-T1	3	kein Ergebnis (nicht untersucht)	Übereinstimmung in 59% der Fälle	höheres Grading verringert PFS
Murphy et al [14]	247	keine Angabe	3	kein Ergebnis (nicht untersucht)	gering-moderat bei PUNLMP und LGPUC, grundlegend – ausgezeichnet bei HGPUC	keine
Eigene Studie	200	Ta	4	gering bis mäßig (s. Tab. 5)	mäßig (n=2) und moderat (n=4) (s. Tab. 5)	HGPUC verringert RFS und PFS

Diese vorbeschriebenen Studien zeigen eine große Streuung der Interobservervariabilität, die zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der prognostischen Bedeutung beider Klassifikationen führt. Zusätzlich werden die Ergebnisse dieser Studien durch die Inhomogenität der Studienkohorte negativ beeinflusst. Einige haben auch Daten von Patienten mit invasiven Karzinomen verarbeitet. Dies ist sehr ungünstig, da PUNLMP als nicht invasive Läsionen definiert sind. Weiterhin kommt es durch die Vermengung einer zwei- und dreigeteilten Klassifikation zu Auswirkungen auf die Kappa-Werte und somit auf die

Zuverlässigkeit der Untersuchungen zur Interobservervariabilität. Ein weiterer Nachteil einiger dieser Studien ist die Tatsache, dass die teilnehmenden Pathologen dem gleichen Institut angehörten.

Es gibt weitere gut untersuchte Einflüsse anderer Parameter auf die Behandlungsergebnisse der nicht invasiven Urothelkarzinome (z.B. Multifokalität, Tumorgroße, molekulare Marker). Diese Einflüsse wurden in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Aufgrund der hohen Zahl der untersuchten Fälle sind diesbezügliche negative Einflüsse auf die Ergebnisse der Studie allerdings äußerst unwahrscheinlich.

Die vorliegende Untersuchung ist somit die erste umfassende Multizenterstudie, die sich auf die nicht invasiven Urothelkarzinome konzentriert, um einen Vergleich der WHO-Klassifikationen von 1973 und 2004 hinsichtlich der Interobservervariabilität und deren prognostischer Bedeutung zu ermöglichen.

Aus diesem retrospektiven Ansatz ergeben sich aber auch für diese Studie einige Einschränkungen. So konnte bei der Patientenauswahl kein Einfluss auf mögliche Prognosefaktoren wie Größe und Lage des Tumors genommen werden. Die Tumorgroße ließ sich lediglich aus den Angaben des Operateurs bzw. des befundenden Pathologen abschätzen. Dieser Parameter wurde aufgrund der genannten Unsicherheit bei der Auswertung nicht miteinbezogen. Ob es sich bei den hier vorliegenden histologischen Präparaten um repräsentatives Material aus dem Paraffinblock handelte und wie unterschiedliche Gradingstufen innerhalb eines Tumors im Endbefund berücksichtigt wurden (s.u.), ist abhängig von der Auswahl des primär befundenden Pathologen.

Die hier präsentierten Daten zeigen im Vergleich mit den anderen Studien eine geringere Interobservervariabilität in der WHO-Klassifikation von 2004. Die Gegenüberstellung der Interobservervariabilitäten nach WHO-Klassifikation 2004 erbrachte zweimal einen Kappa-Wert 0,201 und 0,40 (mäßige Übereinstimmung) sowie viermal einen Kappa-Wert zwischen 0,401 und 0,60 (moderate Übereinstimmung) – s. Tabelle 5.

Die Interobservervariabilität nach WHO-Klassifikation 1973 ergab dagegen dreimal einen Wert Kappa unter 0,201, einmal davon sogar 0,003. Dies entspricht einer

geringen Übereinstimmung der Ergebnisse. Die anderen drei Werte lagen auch nur im Bereich einer mäßigen Übereinstimmung.

Aus den Ergebnissen dieser Studie resultiert, dass in beiden Klassifikationen eine zu große Zahl von histologischen Kriterien berücksichtigt wird (wie z.B. Kerngröße, Kernform, Chromatinverteilung sowie die An- oder Abwesenheit von Nukleoli und Mitosen). Da jeder dieser Parameter einer subjektiven Bewertung durch den einzelnen Diagnostiker unterliegt, ist es nicht überraschend, dass die Kombination dieser verschiedenen Kriterien zu einer hohen Interobservervariabilität führt. Hinzu kommt, dass innerhalb eines Tumors oft unterschiedliche Gradingstufen vorliegen. Einige Pathologen nehmen hierbei das höchste Grading als Endbefund, andere werten Befunde erst ab einer Ausdehnung von 5% innerhalb des Tumors. Diesbezüglich hat auch die Bildung von Scores wie in der Untersuchung von Tuna und Kollegen keine Verbesserung der Interobservervariabilität ergeben [27].

Denkbar wäre in weiterführenden Untersuchungen aus der Vielzahl der üblicherweise genutzten zytologischen und histologischen Kriterien solche mit entscheidender Bedeutung für die Graduierung herauszufinden.

Das Problem der Kombination einer großen Anzahl konventioneller, z.T. subjektiver Kriterien für die Basis eines neuen Graduierungssystems erklärt, dass eine prognostische Einteilung basierend auf einem dieser beiden Systeme von dem Pathologen abhängt, der es nutzt.

Bei strikter Einhaltung der mehr oder weniger subjektiven Kriterien kann der Pathologe zuverlässige Daten mit jeder der beiden Klassifikationen erhalten.

Der Pathologe sollte bei der Anwendung der Graduierungssysteme in Grenzbereichen das Ergebnis seiner Befundung kritisch mit der klinischen Bedeutung evaluieren.

Die konservative Therapie der nicht invasiven Harnblasenkarzinome im Anschluss an die TURB ist zwar nicht standardisiert, hängt jedoch erheblich vom histologischen Grading ab. Neben der generell empfohlenen Frühinstillation eines Chemotherapeutikums, werden höhergradige Tumorstadien sowie das CiS mit mehrfachen Instillationen behandelt. Bei G3-/ high grade Tumoren oder Rezidiven

kommt eine lokale immunmodulatorische Behandlung mit BCG zur Anwendung. Diese Behandlung kann mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein. Bei Rezidiven nicht invasiver G3- oder high grade Tumoren sowie eines CiS kommt sogar die radikale Zystektomie in Betracht [26].

Bei der in der Arbeit festgestellten relativ hohen Interobservervariabilität der WHO-Klassifikationen lässt die Trennschärfe zu wünschen übrig. Einige Patienten erhalten somit eine unnötig aggressive Lokalthherapie, anderen dagegen wird eine adäquate Behandlung vorenthalten. Dies unterstreicht den dringenden Bedarf an neuen Markern, die objektiv zwischen nicht aggressiven und aggressiven papillären Urotheltumoren unterscheiden lassen. Da die Reproduzierbarkeit des Grading umgekehrt proportional zur Anzahl und Komplexität der histologischen Kriterien ist, sollten diese Marker so einfach wie möglich sein um die Zuverlässigkeit der prognostischen Aussage zu erhöhen.

Entsprechend den vorliegenden Daten zeigt die WHO-Klassifikation von 2004 eine höhere Übereinstimmung des histologischen Gradings im Vergleich mit der Klassifikation von 1973.

Der Seltenheit von PUNLMP geschuldet, nähert sich die Klassifikation von 2004 in der vorliegenden Untersuchung einem zweigeteilten System, welches dieses Ergebnis erklären kann. Aufgrund der Seltenheit der G3-Tumoren, die von den Untersuchern A und B diagnostiziert wurden, nähert sich die Klassifikation von 1973 in dieser Studie ebenso einem dichotomen System. Bei einer höheren Anzahl von PUNLMP in der Studienkohorte könnte der Kappa-Wert für die Klassifikation 2004 fallen. Diese Vermutung wird in den oben erwähnten Studien bestätigt [11, 15, 27].

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach dem prognostischen und klinischen Nutzen der Unterteilung PUNLMP / LGPUC in der WHO-Klassifikation 2004. Die PUNLMP sowie der größere Anteil der LGPUC werden nach WHO-Klassifikation 2004 als genetisch stabil eingestuft. Die PUNLMP haben nach überwiegender Datenlage eine geringere Rezidivneigung, die Progressionsrate ist jedoch für beide Entitäten ähnlich gering [6]. Oosterhuis und Kollegen fanden keinen Unterschied für das rezidiv- und progressionsfreie Überleben und stellten die Trennung ebenso in Frage. Die klinische Behandlung beider Läsionen ähnelt sich

[27, 29]. Es wird daher nach Markern gesucht, um die besonders gutartigen LGPUC abzugrenzen und wie die PUNLMP diese aus der Gruppe der Karzinome herauszunehmen [4].

Dagegen zeigen HGPUCs eine Häufigkeit von 17-29,5% (Konsensusentscheid 25%) und gehen mit einer signifikanten Abnahme sowohl des rezidiv- als auch des progressionsfreien Überlebens einher. Die dargestellten Ergebnisse haben keinen prognostischen Unterschied zwischen G1- und G2-Tumoren ergeben.

Die vorgestellten Daten zeigen, dass beide Klassifikationen eine grundlegende Interobservervariabilität aufweisen. Diese Variabilität scheint der Komplexität und den subjektiven Kriterien geschuldet zu sein. Hierbei schneidet die Klassifikation von 2004 jedoch etwas besser ab als die Klassifikation von 1973. Der Nachteil der WHO-Klassifikation von 1973 ist die fehlende Differenzierung genetisch stabiler und instabiler Tumoren, das Fehlen klar definierter Abgrenzungen der Gradingstufen sowie der hohe Anteil an G2-Bewertungen [27]. Letzteres fällt auch bei der Auswertung dieser Studie auf. Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen für die als G2-Tumoren klassifizierten Befunde eine um ca. 4% höhere 5-Jahresrezidivfreiheit im Vergleich zu den G1-Tumoren (s. Tabelle 6).

Die Klassifikation von 1973 könnte für den Kliniker beim Erkennen aggressiver Tumoren praktikabler sein, wobei einige Pathologen mit verhältnismäßig wenigen G3-Tumoren beim Grading wahrscheinlich zu niedrig befundet haben.

Für die Zusammenarbeit zwischen Klinikern und Pathologen hat es sich derzeit in der Praxis bewährt, dass der Pathologe bei jeder Diagnose eines nicht invasiven papillären Urothelkarzinoms bei dessen Grading sowohl das „alte“, als auch das „neue“ Grading angibt. Eine solche Diagnoseformulierung könnte also beispielhaft lauten: „.....Proliferate eines nicht invasiven papillären Urothelkarzinoms (WHO / ISUP 1998: low grade; WHO 1973: G1)“.

Die Kernaussage dieser Studie ist, dass es neuer molekularer Marker oder exakter definierter Kriterien für die histologische Klassifikation bedarf, so dass die Interobservervariabilität deutlich reduziert und eine hinsichtlich biologischer Bedeutung und Therapie adäquate Tumordiagnose gestellt werden kann. Künftige

konventionelle Klassifikationssysteme sollten auch die Übergangsbereiche zwischen den einzelnen Gradingstufen genauer definieren, um auch hier subjektive Einflüsse des Untersuchers zu vermeiden. Dies betrifft insbesondere die Abgrenzung der PUNLMP gegenüber den genetisch stabilen und somit gutartig verlaufenden LGPUC. Andererseits ist die prognostische Einordnung mit konventionellen histologischen Kriterien begrenzt.

7. Zusammenfassung

Die Harnblasenmalignome gehören mit ca. 28.000 Neuerkrankungen (invasiv und nicht invasiv) pro Jahr zu den häufigen Tumorerkrankungen. Betroffen sind zu ca. 2/3 Männer. Bei ihnen liegen die Tumorerkrankungen der Harnblase an 4. Stelle aller bösartigen Tumoren, bei den Frauen an Position 6 – bei letzteren jedoch mit altersstandardisiert steigender Tendenz seit 1998. Die aktuellen Daten des RKI für 2008 weisen ca. 16.000 invasive Harnblasentumoren aus, für 2012 wird ein leichter Anstieg auf ca. 16.200 Erkrankungen prognostiziert. Eine große Rolle bei der Karzinogenese spielen exogene Noxen, hier insbesondere der inhalative Tabakkonsum. Diese Problematik ist auch ursächlich für die altersstandardisiert leicht steigende Zahl der Erkrankungsfälle von 1998 bis 2008 bei den Frauen [31].

In den Industrieländern ist die Inzidenz im Vergleich zur weltweiten Häufigkeit ebenso erhöht – ein klares Indiz dafür, dass auch industrielle Schadstoffe kanzerogen auf das Übergangsepithel nach renaler Elimination wirken. Die Harnblasentumoren werden heute überwiegend in frühen Tumorstadien entdeckt. Dieser Umstand ist zum einen auf die Vorsorgeuntersuchungen und zum anderen auf die flächendeckende Verfügbarkeit der Sonografie zurückzuführen. Neue wissenschaftliche Daten über die Tumorbilogie führten bei den papillären Urothelläsionen zu der Erkenntnis, dass genetisch stabile und instabile Tumoren existieren. Diese Erkenntnis ist der Grundgedanke der WHO-Klassifikation 2004, die ebenso wie die Systematik aus dem Jahr 1973 auf Mostofi zurückgeht.

Die exakte Klassifikation der nicht invasiven Harnblasentumoren hinsichtlich des Gradings hat erhebliche Auswirkungen auf die weitere Therapie. Die G3- bzw. high grade Tumoren werden aggressiver behandelt als die Tumoren mit einem geringeren Grading. Es kommt somit darauf an, die Befunde reproduzierbar zu machen. Ein

Maß hierfür ist die Interobservervariabilität. In der vorliegenden Arbeit wurden vier ausgewiesene Uropathologen gewonnen, die 200 Fälle anonymisiert, ohne klinische Angaben und unabhängig voneinander nach beiden Klassifikationen befundeten.

In Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit konnten zwei wesentliche Erkenntnisse herausgearbeitet werden:

1. Sowohl das alte Gradingchema der WHO von 1973 als auch das neuere System der WHO / ISUP aus dem Jahre 1998, das erst 2004 von der WHO angenommen wurde, haben jeweils eine unzureichende Interobserverübereinstimmung, wobei die Interobserverübereinstimmung des neueren Gradingverfahrens nach den vorliegenden Daten geringfügig besser ist.

2. Ob das „alte“ oder das „neue“ Gradingverfahren besser geeignet ist, um den wahrscheinlichen Verlauf der Krankheit des einzelnen Patienten / der einzelnen Patientin besser zu prognostizieren, kann nicht allgemeingültig geschlussfolgert werden, sondern scheint vielmehr individuell von dem Pathologen abzuhängen, der es benutzt. Einige Pathologen prognostizieren also genauer mit dem „alten“, andere hingegen besser mit dem „neuen“ Gradingchema.

Als weitere Aussage kann geschlussfolgert werden, dass in der Zukunft weitere klinische Studien erforderlich sein werden, die eine größere Fallzahl von PUNLMP auswerten, da über diese interessanten Läsionen aufgrund ihrer Seltenheit im allgemeinen pathologischen Untersuchungsgut noch zu wenig bekannt ist.

8. Literaturnachweis

- [1] Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends, Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Institutes und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. 7. Auflage, Berlin 2010 S. 84-87

- [2] Lindemann-Docter K, Knüchel R. Aktuelles zur Histopathologie des Harnblasenkarzinoms. Der Pathologe 2008-29 S. 331-338

- [3] Qualitätsbericht Onkologie 2009, Tumorzentrum Brandenburg, S. 213-219

- [4] Lindemann-Docter K, Knüchel-Clarke R. Histopathologie des Harnblasenkarzinoms. Der Urologe 2008-47, S. 627-638

- [5] Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn IA, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.

- [6] Seitz M, Zaak D, Knüchel-Clarke R, Stief C. Harnblasentumoren. Der Urologe 2005-44, S. 1073-1086

- [7] Tschirdewahn S, Boergermann C, Becker M, Szarvas T, Rübber H, Dorp v F. Urinzytologische Diagnostik vor dem Hintergrund der neuen histopathologischen Klassifikation. Der Urologe 2009-48, S. 615-618

- [8] Knüchel-Clarke R, Dahl E, Gaisa NT, Schwamborn K, Lindemann-Docter K, Henkel C. Stand des Wissens zur molekularen Pathologie des Urothelkarzinoms. Der Pathologe 2010-31, S. 234-238

- [9] Ziegler A, Lange S, Bender R, Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test, DMW 2007; 132: e39-e41

- [10] Paner GP, Brown JG, Lapetino S, et al. Diagnostic use of antibody to smoothelin in the recognition of muscularis propria in transurethral resection of urinary bladder tumor (TURBT) specimens. *Am J Surg Pathol* 2010 Jun; 34(6): 792-799
- [11] Mamoon N, Iqbal MA, Jamal S, et al. Urothelial neoplasia of the urinary bladder - comparison of interobserver variability for WHO Classification 1972 with WHO/ISUP Consensus Classification 1998. *J. Ayub Med Coll Abbottabad* 2006; 18(2) S. 4-8
- [12] Campbell PA, Conrad RJ, Campbell CM, et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: reliability of diagnosis and outcome. *BJU International* 2004; 93 S. 1228-1231
- [13] Bol MG, Baak JP, Buhr-Wildhagen S, et al. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003; 169(4): 1291-1294
- [14] Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 World Health Organization / International society of Urologic Pathology classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol* 2002; 168(3): 968-972
- [15] Gonul II, Poyraz A, Unsal C, et al. Comparison of 1998 WHO/ISUP and 1973 WHO classifications for interobserver variability in grading of papillary urothelial neoplasms of the bladder. *Pathological evaluation of 258 cases. Urol Int.* 2007; 78(4): 338-344
- [16] Chin-Chen Pan, Yen-Hwa Chang, Kuang-Kuo Chen. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol* 2010;133: 788-795
- [17] Fachinformation Combi-Screen Plus Fa. Analyticon Biotechnologies AG
D-35104 Lichtenfels

- [18] Rübber H, vom Dorp F, und Koll. Verfahrensanleitungen zu den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) Urothelkarzinom 2007, Urologische Universitätsklinik Essen, Seite 5-8
- [19] Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur Urol* 2008;53:45-52
- [20] Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis):2007 update. *J Urol* 2007;178(6):2314-2330
- [21] Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate post-operative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-2190
- [22] Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996;156(6):1934-1940
- [23] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin 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: 1964-1970

- [24] Lann DL, Blumenstein BA, Crissmann DJ, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group study. *J Urol* 2000;163:1124-1129
- [25] Gardmark T, Jahnson S, Wahlquist R, Wijkström H, Malmström PU. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette-Guèrin in patients with high-risk bladder cancer. *BJU Int* 2007;99:817-820
- [26] Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update. *European Urology* 59 (2011) 997-1008
- [27] Tuna B., Yörükoglu K., Düzcan E, et al. Histologic grading of urothelial papillary neoplasms: impact of combined grading (two-numbered grading system) on reproducibility. *Virchows Arch* (2011) 458:659-664
- [28] Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T, Kihara K. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int.* 2003; 92:559-562
- [29] Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, et al. Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 2002;55:900-905
- [30] Cheng L., Neumann RM, Nehra A, Spott BE, Weaver AL, Bostwick DG. Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. *Cancer* 2000;88:1663-1670

- [31] Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A. Krebs in Deutschland 2007/2008 Häufigkeiten und Trends, Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Institutes und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. 8. Auflage, Berlin 2012, S. 92
- [32] Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CiS), EAU 2012
- [33] Scholz M, Bucher A, De Santis M. Leitlinie Blasenkarzinom. Journal für Urologie und Urogynäkologie, 2010;17(3) S. 22-25
- [34] Friedrich MG, Toma MI, Chun JK. DNA-Methylierung in der Urindiagnostik und als Prognosemarker beim Urothelkarzinom der Harnblase. Der Urologe 7/2007, Springer Medizin Verlag, S. 761-768
- [35] Dorp v F, Kausch I, Jocham D. Diagnosis and Treatment of Non-muscle-invasive Urothelial Carcinomas. Review Article Dtsch Ärztebl 2007;104(12):A 797-802

9. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1 Gegenüberstellung der histologischen Entitäten entsprechend der WHO-Klassifikation 1973 und 2004
- Tab. 2 Schematische Darstellung der Zuordnung der histologischen Entitäten nach WHO-Version 1973 und 2004
- Tab. 3 Darstellung der Rezidiv-,Progressions- und Mortalitätsraten der bei Erstdiagnose nicht invasiven Harnblasentumoren
- Tab. 4 Grading von 200 Patienten mit nicht invasivem Harnblasenkarzinom nach WHO-Klassifikation 1973 (Zeilen 1-3) und 2004 (Zeilen 4-6) durch vier unabhängige Pathologen (A-D) und Konsensentscheidung
- Tab. 5 Gegenüberstellung der Interobservervariabilität beider WHO-Klassifikationen anhand des Kappa-Wertes mit Angabe des Signifikanzwertes p und in Klammern der Übereinstimmung zwischen den Pathologen in Prozent

- Tab. 6 Prognostische Relevanz der beiden WHO-Klassifikationen hinsichtlich des Rezidiv- und Progressionsverhaltens in Abhängigkeit vom Grading, WHO-Klassifikation 1973 Zeilen 1-3, WHO-Klassifikation 2004 Zeilen 4-6
- Tab. 7 Zusammenfassung veröffentlichter Studien zur Interobservervariabilität (IOV) und Prognose der WHO-Klassifikationen nicht invasiver Harnblasenkarzinome 1973 und 2004,

10. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Absolute Neuerkrankungsraten an einem Harnblasenkarzinom im Land Brandenburg 2004 bis 2008, Männer hellblau, Frauen rot
- Abb. 2 Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten an einem Harnblasenkarzinom pro 100 000 Einwohner im Land Brandenburg 2004 bis 2008, Männer hellblau, Frauen rot
- Abb. 3 Einteilung der Harnblasentumoren nach WHO-Klassifikation 2004, gelb genetisch stabil, grün genetisch labil, türkis genetisch instabil
- Abb. 4 Entstehungswege urothelialer Neoplasien mit wichtigen genetischen Aberrationen
- Abb. 5a Carcinoma in Situ der Harnblase, HE, Vergrößerung 100-fach
- Abb. 5b Carcinoma in Situ der Harnblase, HE, Vergrößerung 200-fach
- Abb. 6a Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential, HE, Vergrößerung 170-fach
- Abb. 6b Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential, HE, Vergrößerung 425-fach
- Abb. 7a Low Grade Papillary Urothelial Carcinoma, HE, Vergrößerung 170-fach
- Abb. 7b Low Grade Papillary Urothelial Carcinoma, HE, Vergrößerung 425-fach
- Abb. 8a High Grade Papillary Urothelial Carcinoma, HE, Vergrößerung 170-fach
- Abb. 8b High Grade Papillary Urothelial Carcinoma, HE, Vergrößerung 425-fach
- Abb. 9 Schematische Darstellung der Tumorstadien (T) von Harnblasentumoren
- Abb. 10 Anteil Frauen (rot) / Männer (blau) an der Studie in absoluten Zahlen
- Abb. 11 Konsensentscheid nach WHO 1973, Angaben in absoluten Zahlen

- Abb. 12 Konsensentscheid nach WHO 2004, Angaben in absoluten Zahlen
- Abb. 13 Rezidivrate bei Konsens nach WHO 1973, Angaben in Prozent
- Abb. 14 Rezidivrate bei Konsens nach WHO 2004, Angaben in Prozent
- Abb. 15 Progressionsrate bei Konsens nach WHO 1973, Angaben in Prozent
- Abb. 16 Progressionsrate bei Konsens nach WHO 2004, Angaben in Prozent

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. Stefan Koch für die hervorragende Betreuung in allen Phasen dieser Studie, die er mit viel Engagement und Geduld begleitet hat. Die fachlichen Ratschläge zu Form, Gestaltung und inhaltlichen Aspekten waren mir eine große Hilfe,

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. Matthias May (Klinik für Urologie am Klinikum Regensburg), Herrn Chefarzt Dr. Bernd Hoschke (Klinik für Urologie CTK Cottbus) sowie meinem Freund Herrn Oberarzt Dr. Sven Gunia (ehemals Institut für Pathologie am Helios-Klinikum Bad Saarow) die mit mir gemeinsam die Idee für diese Studie entwickelt und mich besonders in der arbeitsaufwändigen Anlaufphase motiviert haben.

Ein weiterer Dank gilt den Pathologen Prof. Dr. Arndt Hartmann, Prof. Dr. Glen Kristiansen und Prof. Dr. Stephan Störkel, die neben Dr. Sven Gunia die Befundung der Studienpräparate übernommen haben.

Ich bedanke mich auch bei Dr. Kaufmann, der als Chefarzt der Pathologie am CTK Cottbus sämtliche in Frage kommenden Präparate gesichtet hat sowie bei den Medizinisch-Technischen Assistentinnen des Institutes für Pathologie am CTK für die Anfertigung histologischer Schnittpräparate.

13. Erklärung

Ich, Roman Borchardt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der WHO-Klassifikationen des nicht invasiven papillären Urothelkarzinoms der Harnblase von 1973 und 2004 hinsichtlich Interobservervariabilität und prognostisch-prädiktiver Relevanz – eine retrospektive Studie“ selbständig verfasst und ausschließlich die angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwandt habe.