

Aus der Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und
roboter-assistierte Chirurgie der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. A. Heidenreich

Verbesserungsmöglichkeiten der Diagnostik und Therapie des Blasenkarzinoms in Usbekistan – ein Vergleich zwischen 2 tertiären Referenzzentren

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Bobirjon Ergashev
aus Namangan, Usbekistan

promoviert am 17. September 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Danksagung

Ich bedanke mich bei all denjenigen, die mich im Laufe der Jahre bei der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Univ.-Professor Dr. med. Dr. h.c. Axel Heidenreich für die Überlassung des interessanten Arbeitsgebietes danken, wodurch es mir ermöglicht wurde, wichtige eigene Erfahrungen bezüglich praktischer und wissenschaftlicher Fähigkeiten zu sammeln. Er ließ mir alle erdenklichen Freiheiten und begrüßte und förderte meine Ideen, machte mir hilfreiche Verbesserungsvorschläge und gab mir vielfältige weiterführende Anregungen. Ohne ihn wäre die Realisierung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. David Pfister danke ich herzlich für seine ermutigende Begleitung, seine methodische und praktische Beratung und seine hilfreichen Vorschläge für Weiterbildungen. Des Weiteren danke ich Frau Priv.-Doz. Dr. rer. medic. Melanie Freifrau von Brandenstein für die exzellente Unterstützung bei der Korrektur.

Mein Dank gilt ebenso den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Urologie, die mich während der Promotion stets unterstützt haben und behilflich gewesen sind.

Darüber hinaus möchte ich mich für seine kontinuierliche Unterstützung während meines Studiums bei meinem Bruder Makhammadsobirjon Ergashev bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Ehefrau, die mir von Anfang an den Rücken für die wissenschaftliche Arbeit freihielt, indem sie mich ganz selbstverständlich in jeglicher Hinsicht unterstützt hat.

**Meinem geliebten Vater und meiner Familie gewidmet.
Danke für alles!**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	8
1.1 Relevanz der erhobenen Studiendaten für die Diagnostik und Therapie des Blasenkarzinoms in Usbekistan	8
2. Einleitung	14
2.1 Der Harnblasentumor	14
2.1.1 Definition/ Prävalenz	14
2.1.2 Klinische Symptome	14
2.1.3 Früherkennung & Diagnostik	15
2.1.4 Tumorklassifikation	18
2.1.5 Therapie	22
2.1.6 Nachsorge und Rezidiv	25
2.2 Das Gesundheitssystem der Republik Usbekistan	28
2.3 Fragestellung der Dissertation	29
3. Material und Methoden	30
3.1 Patientenkollektiv	30
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	30
3.3 Datenerhebung	30
3.4 Statistische Methoden	31
4. Ergebnisse	31
4.1 Epidemiologie der Patienten	31
4.1.1 Geschlechtsverteilung	31
4.1.2. Patientenalter	32
4.1.3 Risikofaktoren	34
4.2 Symptome und Komorbiditäten	35
4.2.1 Klinische Symptomatik	35
4.2.2 Klinisches Stadium	36
4.2.3 Komorbiditäten	37
4.3 Diagnostik	38
4.3.1. Urethrozystoskopie	38
4.3.2 Sonographie	39
4.3.3 Spülzytologie	40
4.4 Therapie und Histologie	40
4.4.1. Transurethrale Blasenresektion	40
4.4.2 TNM-Stadium	41
4.4.3 Differenzierungsgrad (G1-G3) in Abhängigkeit vom T-Stadium	43
4.4.4 Computertomographie als Staging	43
4.5 Intravesikale Instillationstherapie bei pTa/pT1-Tumoren	44

4.5.1	Prozentuale Durchführung	44
4.5.2	Intravesikale Erhaltungstherapie.....	45
4.6	Muskelinvasives Urothelkarzinom (pT2 - pT4).....	45
4.6.1	Therapieverteilung radikale Zystektomie und Teilresektion.....	45
4.6.2	Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie und Strahlentherapie	47
4.7	Daten zum Überleben	49
5.	Diskussion.....	51
5.1	Geschlechtsverteilung.....	51
5.2	Patientenalter	52
5.3	Risikofaktoren	53
5.4	Klinische Symptomatik.....	54
5.5	Komorbiditäten	55
5.6	Urethrozystoskopie	55
5.7	Sonographie.....	56
5.8	Spülzytologie.....	56
5.9	Die transurethrale Blasentumorresektion.....	57
5.10	TNM-Stadium	57
5.11	G1-G3 in Abhängigkeit von T-Stadium	58
5.12	Intravesikale Instillationstherapie bei pTa/pT1-Tumoren	58
5.13	Therapieverteilung radikale Zystektomie und Teilresektion.....	58
5.14	Neoadjuvante oder adjuvant Chemotherapie und Radiotherapie	59
5.15	Daten zum Überleben	59
5.16	Limitation der Untersuchung	60
5.17	Zusammenfassung.....	60
6.	Literaturverzeichnis.....	62
7.	Anhang.....	70
7.1	Abbildungsverzeichnis	70
7.2	Tabellenverzeichnis	72

Abkürzungsverzeichnis

AUA = American Urological Association

BCG = Bacillus Calmette Guerin

CI = Konfidenzintervall

CM = Cisplatin/Methotrexat

CP = Carboplatin/ Paclitaxel

DGU = Deutsche Gesellschaft für Urologie

DSS = disease-specific survival

EAU = European Association of Urology

EORTC = *European Organisation for Research and Treatment of Cancer.*

GC = Gemcitabin/Cisplatin

GU = Gesamtüberleben

HR = Hazard-ratio

KI = Konfidenzintervall

LUTS = Lower Urinary Tract Symptoms

MVAC = Polychemotherapie bestehend aus Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin

MVEC = Polychemotherapie bestehend aus Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin

NICE = National Institute for Health and Care Excellence

OS = Overall survival

PD-1 = Programmed cell death protein-1

pN+ = pathologisch tumorbefallener Lymphknoten

pN0 = pathologisch kein tumorbefallener Lymphknoten

TNM= Einteilung der Tumoren nach Tumorstadium (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasen (M)

TSU = Tumorspezifisches Überleben

TUR-B= transurethrale Resektion der Blase

UICC = Union internationale contre le cancer

WHO = World Health Organization

1. Zusammenfassung

1.1 Relevanz der erhobenen Studiendaten für die Diagnostik und Therapie des Blasenkarzinoms in Usbekistan

Zusammenfassend lässt sich aus den vorgelegten Forschungsergebnissen folgern, dass die frühdiagnostischen und therapeutischen Ergebnisse von Blasen tumorpatienten in Andijan unzureichend sind und es einer dringenden Verbesserung der Früherkennung, der Diagnostik, der Therapie und der Nachsorge bedarf. In dieser Studie wird verdeutlicht, dass eine frühe Detektion von Harnblasentumoren, sowie die geeignete Operation und Anschluss therapie zu einem deutlichen längeren Überleben der Patienten führen. Aus diesem Grund wurde erstens ein Algorithmus zur Diagnostik und Therapie des Blasenkarzinoms zur Nutzung für Urologen aufgebaut, der darlegt wie man die Patienten mit dem Erstsymptom einer Makrohämaturie versorgen sollte.

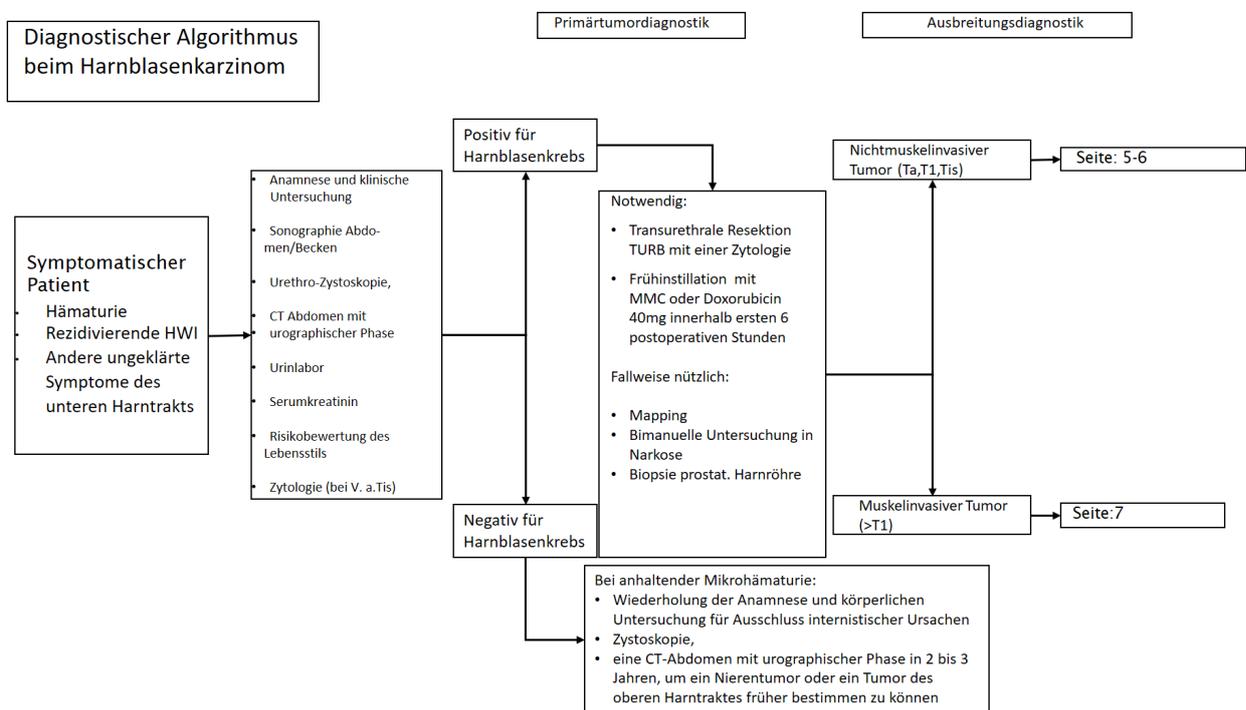


Abbildung 30: Diagnostischer Algorithmus beim Harnblasenkarzinom

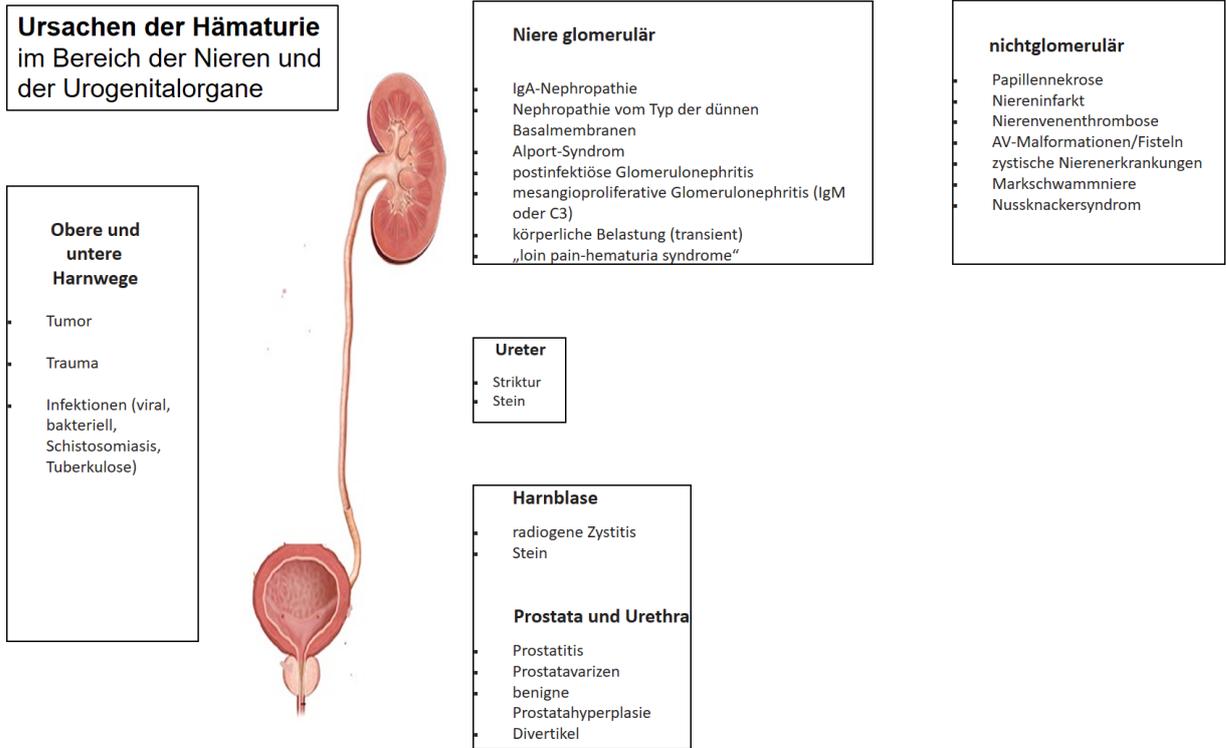


Abbildung 31: Ursachen der Hämaturie

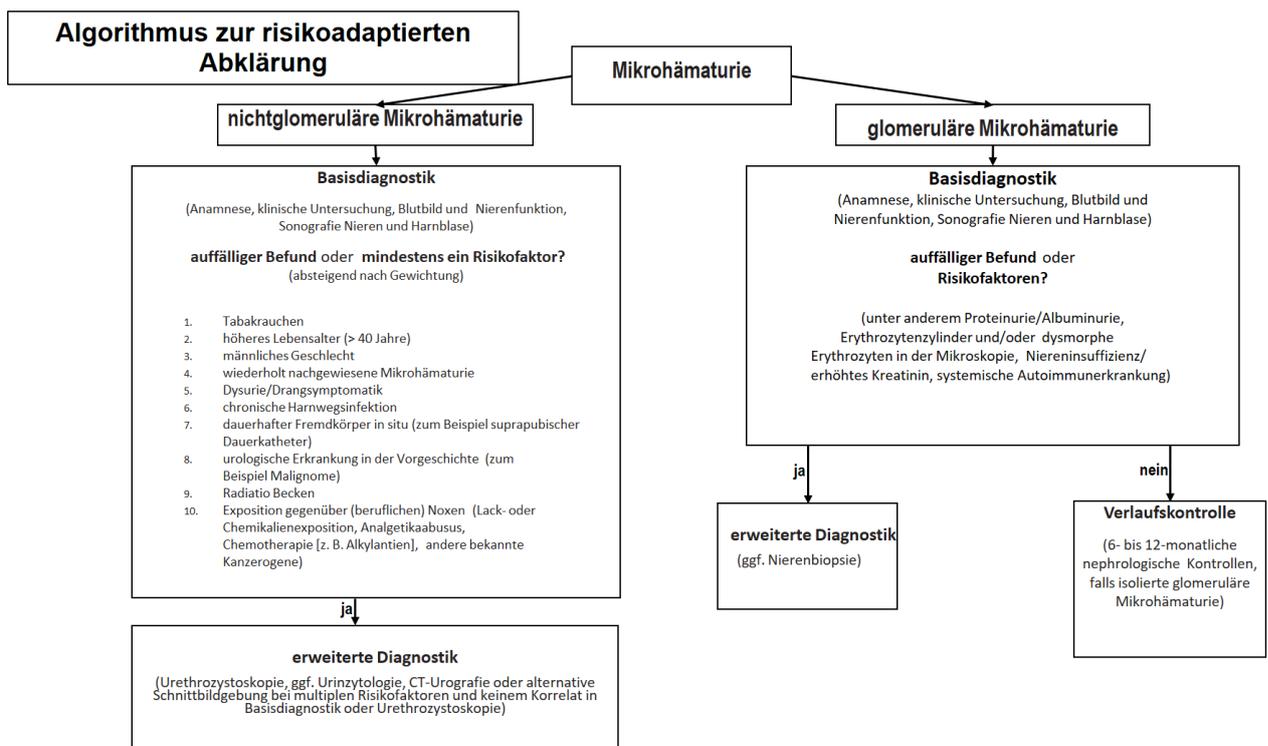


Abbildung 32: Algorithmus zur risikoadaptierten Abklärung

Einteilung in Risikogruppen

Risikogruppe	Tumorstadien
Low-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> Solitär pTa G1 <3cm Solitär pTa G2 (low grade) <3cm PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)
Intermediate-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> Solitär pTaG1 ≥3cm Multifokal pTaG1 Solitär pTaG2 (low grade) ≥3cm Multifokal pTaG2 (low grade) pTa G2 (high grade) Jeder pTaG2 (wenn keine genaueres Grading bekannt ist) Jedes Karzinom aus der Low-risk-Gruppe, das innerhalb von 12 Monaten rezidiert
High-risk NMIBC	<p>Alle Karzinome mit folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> pTaG3 pT1G2 pT1G3 (high grade) pTis (Cis) Aggressive histologische Varianten des Urothelkarzinoms mit lymphoepithelialer, plasmazytoider, plattenepithelialer, mikropapillärer und / oder kleinzelliger Komponente sowie nested Variante

Abbildung 33: Einteilung in Risikogruppen

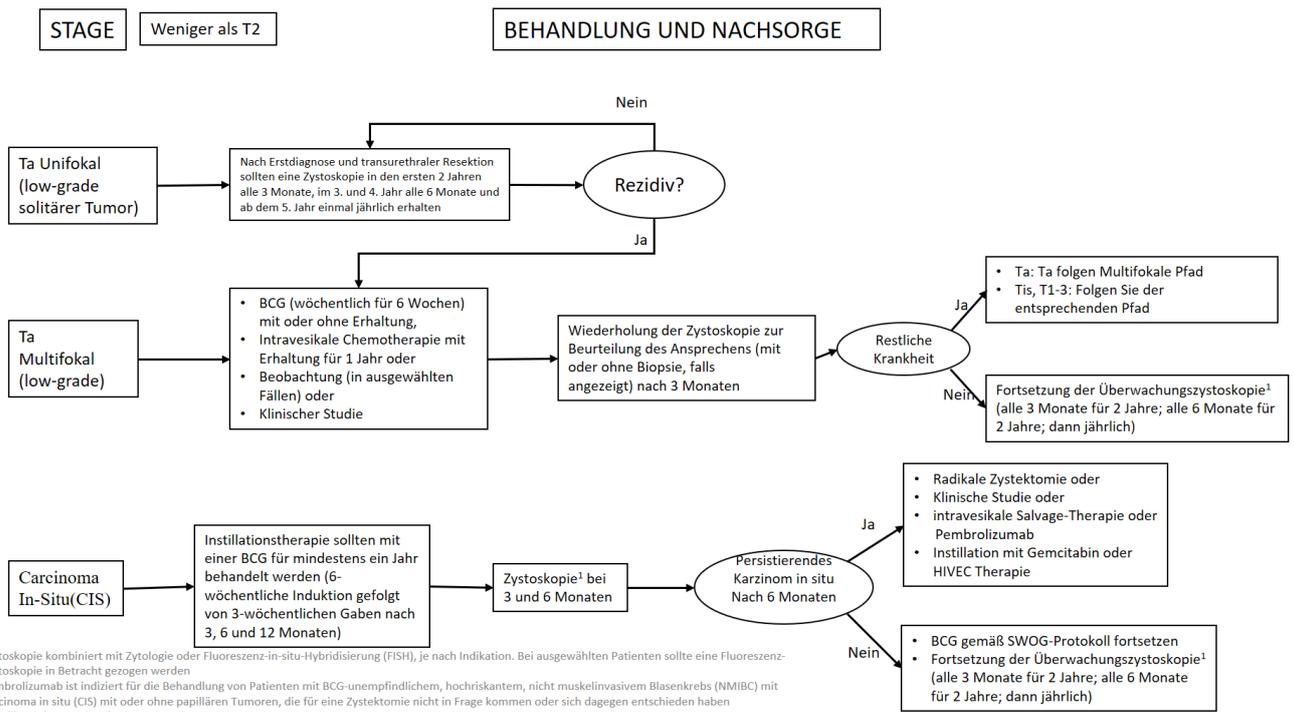


Abbildung 34: Behandlung und Nachsorge beim weniger als T2

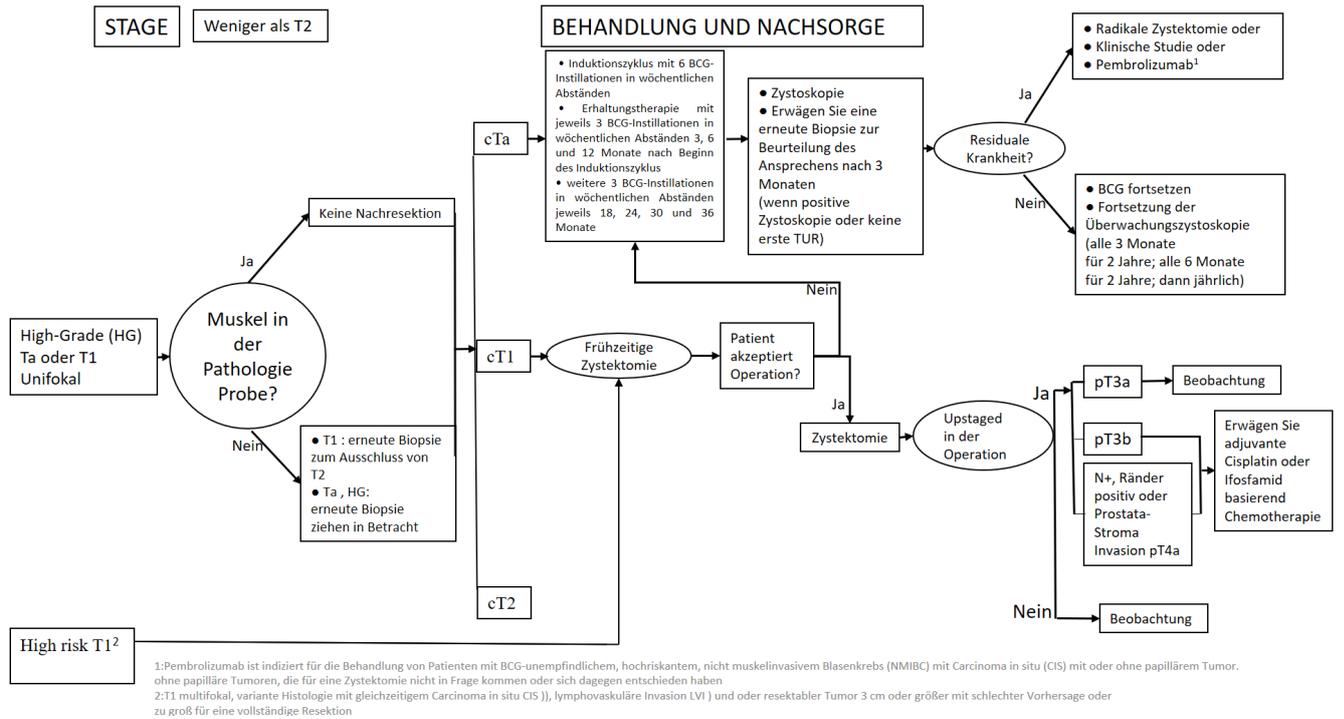


Abbildung 35: Behandlung und Nachsorge beim weniger als T2

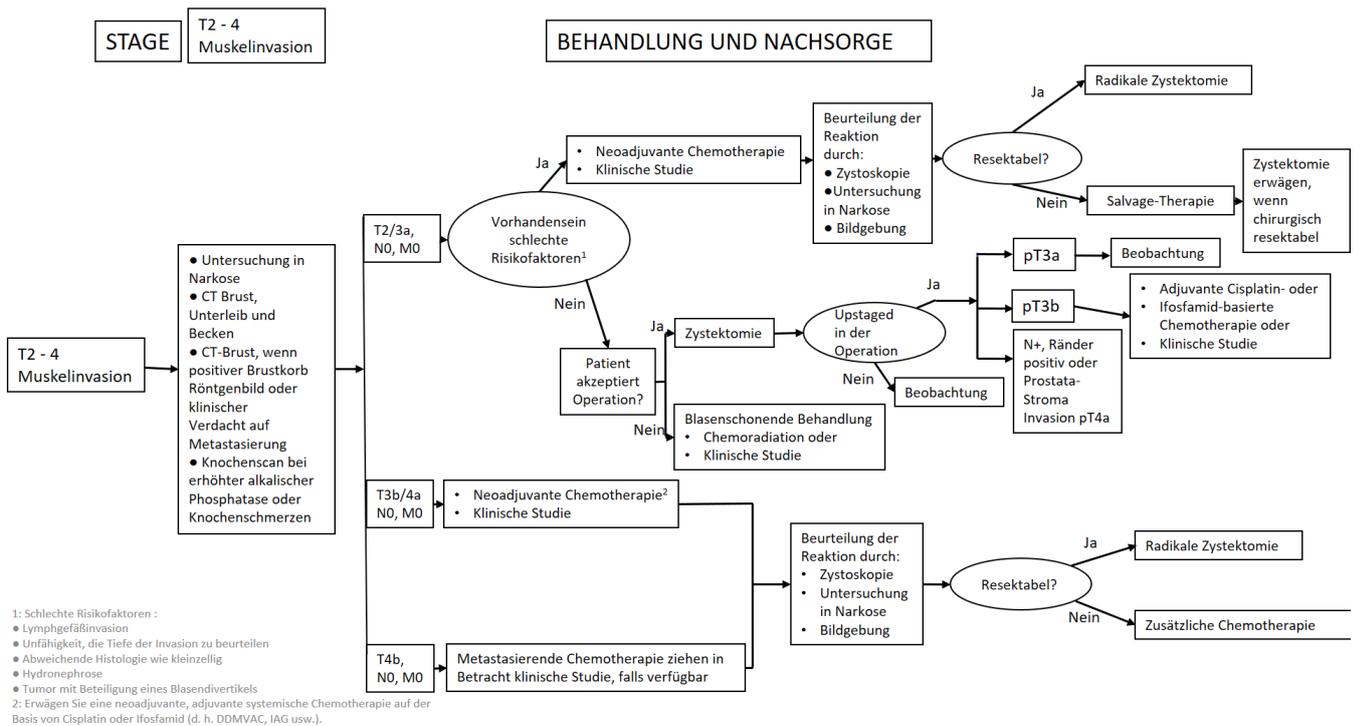


Abbildung 36: Behandlung und Nachsorge beim T2-T4

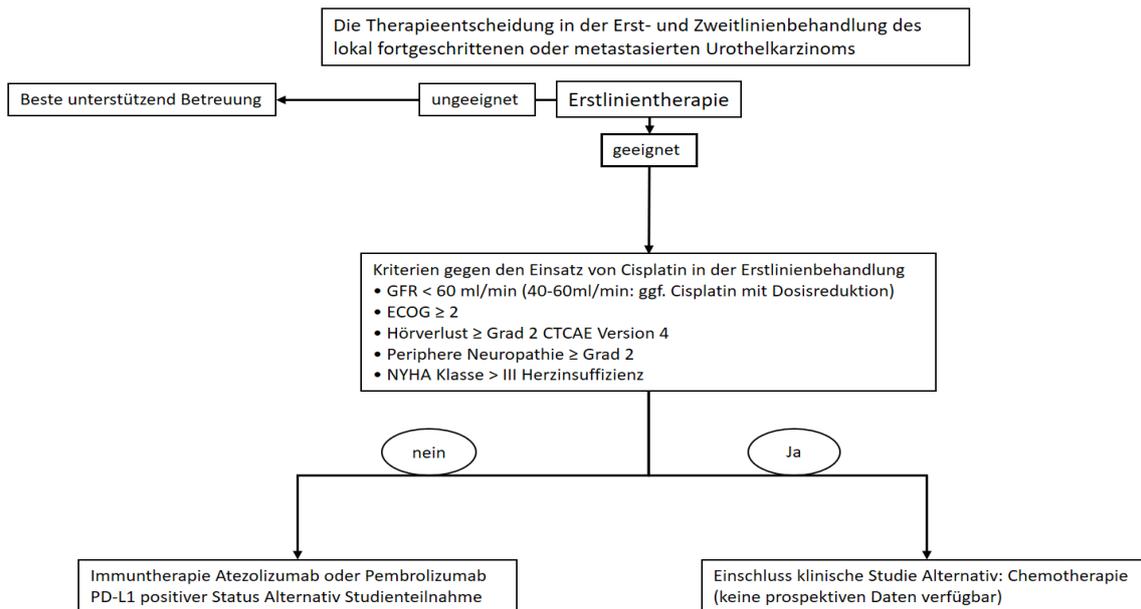


Abbildung 37: Erstlinientherapie beim lokal fortgeschritten oder metastasierten Urothelkarzinom

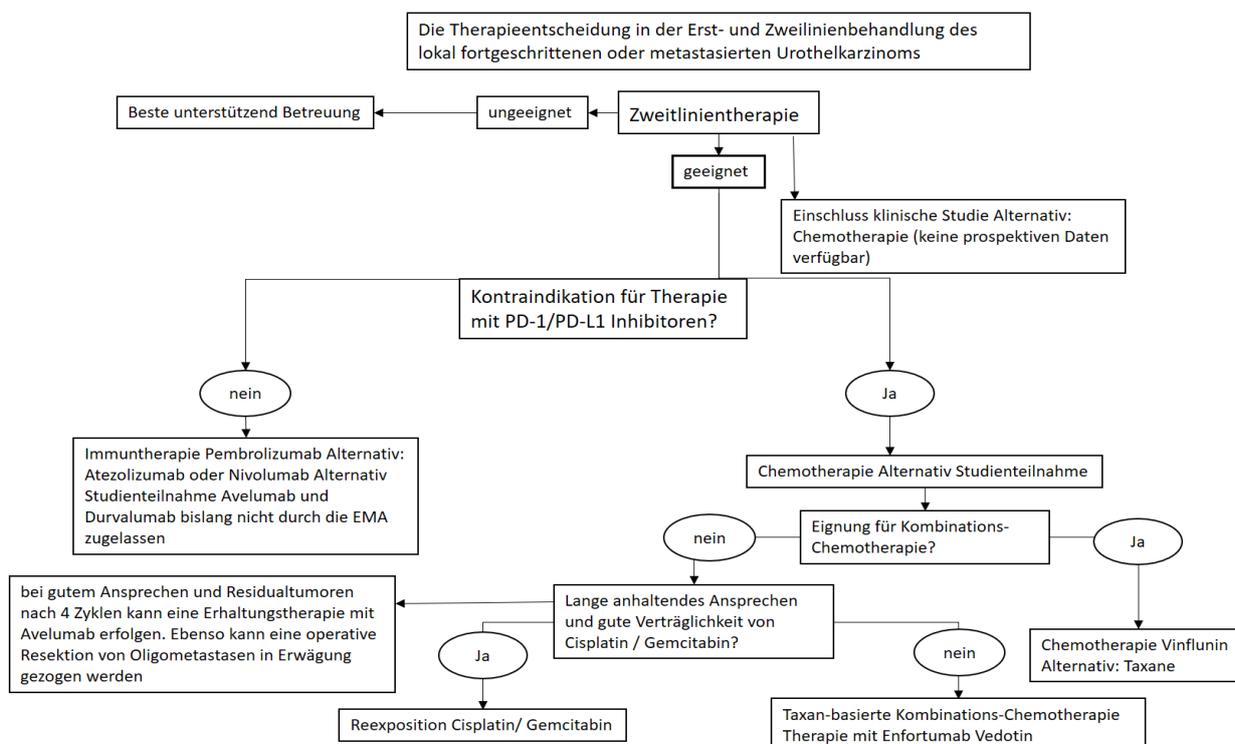


Abbildung 38: Zweitlinientherapie beim lokal fortgeschritten oder metastasierten Urothelkarzinom

ÜBERWACHUNG NACH RADIKALER ZYSTEKTOMIE

	Monate								
	3	6	12	18	24	30	36	48	60
Weniger als oder gleich pT1 keine abweichende Histologie									
Geschichte/PE/Labor	X	X	X		X		X	X	X
Thorax-Röntgenbild			X		X		X	X	X
CT-Urogramm	X	X		X		X	X	X	
CT-Abdomen und –Becken		X							
pT2 NO:									
Geschichte/PE/Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Thorax-Röntgenbild		X	X	X	X	X	X	X	X
CT-Urogramm			X		X		X	X	X
CT-Abdomen und –Becken		X		X					
pT3/T4 oder pTxN+:									
Geschichte/PE/Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Thorax-Röntgenbild	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT-Urogramm			X		X		X	X	X
CT-Abdomen und –Becken	X	X		X		X			

Abbildung 39: Überwachung nach radikaler Zystektomie

Zweitens soll durch eine intensive Kooperation zwischen den Kliniken die Möglichkeit der spezifischen Fortbildung für Urologen in Usbekistan ermöglicht werden, damit sie ausreichende operative Erfahrung sammeln können und eine bessere Behandlung des Harnblasenkarzinoms in Andijan eingeführt werden kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die medizinische Versorgung, Aufklärung, Diagnose und Therapie von Harnblasentumoren durch geschultes Personal in Andijan deutlich verbessert werden muss. In dieser Studie wird verdeutlicht, dass eine frühe Detektion von Harnblasentumoren sowie eine geeignete Behandlung und Anschluss therapie zu einem deutlichen längeren Überleben der Patienten führen kann.

2. Einleitung

2.1 Der Harnblasentumor

2.1.1 Definition/ Prävalenz

Das Harnblasenkarzinom ist ein bösartiger Tumor, der vom Urothel ausgeht. Rund 3 % aller Krebserkrankungen des Menschen sind Karzinome der Harnblase¹.

In der Urologie ist das Harnblasenkarzinom die zweithäufigste Tumorentität. Das Risiko daran zu erkranken, liegt in den westlichen Industrieländern bei Männern mit 2-3 % höher als bei Frauen mit 0,5-1%. Es treten 16.000 Neuerkrankungen jährlich in Deutschland auf. Die standardisierte Sterberate betrug 2019 in Deutschland: 5,0/100000 bei Männern und 1,6/100000 bei Frauen².

In Usbekistan tritt das Blasenkarzinom mit einer Inzidenz von 1,0 bis 1,1 pro 100.000 der Bevölkerung auf. Es liegen dabei deutliche geographische Unterschiede vor. Im städtischen Gebiet ist die Inzidenz höher als in ländlichen Gegenden. In Taschkent liegt die Inzidenz bei 2,4 pro 100000 Einwohner, während sie in Karakalpakstan bei 0,3 liegt³.

In Westeuropa, Nordamerika und Australien tritt die Erkrankung häufiger auf als in Entwicklungsländern. Im Unterschied zu Entwicklungsländern liegt das Risiko an einem Urothelkarzinom zu erkranken in Industriestaaten sechsfach höher. Durch Früherkennung und verbesserte Therapie liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate dabei für Männer bei 76% und für Frauen bei 70%. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten sinkt bei muskelinvasiven Urothelkarzinomen, zudem ist bei einer lymphogenen Metastasierung seltener eine kurative Behandlung möglich^{4,5}.

2.1.2 Klinische Symptome

Das Kardinalsymptom des Blasenkarzinoms ist eine schmerzlose Makrohämaturie⁶⁻⁹. Allerdings können schmerzlose Hämaturien auch bei anderen Tumoren und benignen Erkrankungen im Urogenitaltrakt auftreten.

Die zweithäufigsten Symptome sind irritative Miktionsbeschwerden. Dysurische Beschwerden oder Pollakisurie können ebenso bei anderen Erkrankungen auftreten, wie zum Beispiel der Zystitis¹⁰.

Symptomatische und asymptomatische Hydronephrosen können aufgrund obstruktiver Tumoren im Bereich eines Ureterostiums auftreten. Eine B-Symptomatik, wie ungewollter Gewichtsverlust und nächtlichem Schwitzen kommen eher selten vor und nur bei weit fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinomen.

Das Symptom der Makrohämaturie ist unabhängig von Tumorstadium und Tumorgröße. Die Anamnese kann Hinweise auf Risikofaktoren für eine Blasenkarzinomerkrankung geben, die

Berufsanamnese und Exposition gegenüber karzinogenen Stoffen, insbesondere bezüglich des Zigarettenrauchens, sollte deshalb erfragt werden.

2.1.3 Früherkennung & Diagnostik

Zur frühen Erkennung und zur Diagnose eines Blasenkarzinoms gibt es verschiedene Untersuchungsmethoden, die im Folgenden kurz dargestellt werden.

Mikrohämaturie: Eine Mikrohämaturie (MH) wird bei einer Urinuntersuchung oft als Zufallsbefund festgestellt. Sie ist ein häufiger Befund, der jedoch Anzeichen für ein Blasenkarzinom sein kann. In den Praxisleitlinien wird meist empfohlen, dass Patienten mit Hämaturie eine urologische Abklärung erhalten sollen ^{11,12}.

Diese Empfehlungen basieren größtenteils auf Expertenmeinungen und wenig gesicherten Erkenntnissen. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten, die sich einer Untersuchung wegen einer mikroskopischen Hämaturie unterziehen, liegt jedoch kein Blasenkrebs vor ^{13,14}.

Urinzytologie: Harnblasenkarzinome geben Krebszellen in den Urin ab. Diese können durch urinzytologische Untersuchung nachgewiesen werden. Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung hängen vom Differenzierungsgrad des Blasenkarzinoms ab. Die Spezifität der Urinzytologie für das Harnblasenkarzinom beträgt bei schlecht differenzierten GIII-Tumoren 90–100%. Die Sensitivität beim Carcinoma in situ beträgt bis zu 94 %. Die Kombination aus Standardzystoskopie und Urinzytologie stellt heute den diagnostischen »Goldstandard« für die Erstdiagnose dar ¹⁵.

Urinmarker: Urinmarker sind molekulare uringebundene Nachweismethoden für ein Blasenkarzinom. Dabei gibt es eine Vielzahl verschiedener Testverfahren, die entwickelt wurden, um Früherkennung und Nachsorge des Blasenkarzinoms zu erleichtern. Keines dieser Testverfahren hat jedoch ausreichende klinische Bedeutung erlangt. Daher gibt es keine generelle Empfehlung für die Anwendung von Urinmarkern zur Früherkennung eines Urothelkarzinoms.

Die genaue Bedeutung von Urinmarkern ist insgesamt noch nicht geklärt. Es gibt Studien, die eine Verbesserung der Früherkennung von Harnblasentumoren in besonders gefährdeten Gruppen, z.B. bei beruflich exponierten Personen, zeigen. Das Ziel ist dabei, die Häufigkeit von Blasenspiegelungen bei der Früherkennung und Nachsorge von oberflächlichen Tumoren zu reduzieren. Tabelle 1 zeigt die in der Literatur ermittelten Werte für Sensitivität und Spezifität von häufig untersuchten Urinmarkern. Diese Zahlen zeigen, dass die Sensitivität dieser Urinmarker insgesamt zu niedrig ist und sie damit für eine zuverlässige Früherkennung nicht geeignet sind. Es gibt daher keine Empfehlung zur generellen Verwendung von Urinmarkern zur Früherkennung eines Harnblasentumors in der S3-Leitlinie.

Urinmarker	Sensitivität	Spezifität
NMP 22	47–100%	55–98%
BTA stat	29–83%	56–86%
ImmunoCyt	52–100%	63–75%

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität von Urinmarkern¹⁶.

Da die Urinmarker weiterhin in der klinischen Forschung von Bedeutung sind, soll die wichtigsten hier kurz dargestellt werden.

Zytokeratine: Zytokeratine sind Oberflächenmoleküle epithelialer Zellen. Zytokeratin 20 ist ein niedrigmolekulares Zytokeratin, das spezifisch in den oberflächlichen und in einigen der intermediären Zellen des normalen Urothels exprimiert wird¹⁷. Zytokeratin 20 wird in einigen Urothelkarzinomen nachgewiesen¹⁸. Zytokeratin 7 ist ein weiteres Intermediärfilament, dass bei urothelialen Neoplasien der Harnblase gefunden wird.

Die immunhistochemische Färbung von Zytokeratinen hat sich als hilfreiches diagnostisches Hilfsmittel bei der Differenzierung des Ursprungs von Karzinomen erwiesen, einschließlich des Urothelkarzinoms der Harnblase.

Nukleäres Matrix Protein 22: Dieses Protein wird bei Harnblasenkarzinomen vermehrt im Urin ausgeschieden. Allerdings beeinflusst eine bestehende Entzündung oder Hämaturie die Expression ebenfalls¹⁹. NMP22 wurde als Schnelltest zugelassen und fand eine Zeitlang in urologischen Praxen in Deutschland weite Verbreitung. Sensitivität und Spezifität von NMP22 wurde in mehreren Studien untersucht^{20,21}. Die hohe falsch positive Rate dieses Verfahrens hat jedoch dazu geführt, dass die Anwendung deutlich zurückgegangen ist.

Blasentumor Assoziiertes Antigen: Auch dieses Molekül lässt sich bei Blasentumoren vermehrt im Urin nachweisen. Es lässt sich mit zwei etablierten Testmethoden im Urin nachweisen (BTA, BTAstat). Von der FDA wurde dieser Test in Kombination mit einer Zystoskopie für die Nachsorge des Blasenkarzinoms zugelassen²²⁻²⁴. Beide Testverfahren werden stark durch Entzündung und Hämaturie beeinflusst, daher eignet sich auch dieser Test nicht für die Früherkennung^{19,25}.

ImmunoCyt/uCyt+: Der ImmunoCyt/uCyt+ Test wurde zur Verbesserung der Ergebnisse einer Zytologie mittels des biochemischen Nachweises von Muzin-Glykoproteinen und dem Karzinoembryonalen Antigen entwickelt¹⁹. Von der FDA wurde der Test für die Nachsorge von Blasenkarzinomen in Kombination mit einer Zytologie und Blasenspiegelung zugelassen. In Verbindung mit der Zytologie liegt die Sensitivität bei 81-89%, die Spezifität bei 61-78%¹⁹. Dieses Verfahren stellt mit einer guten Sensitivität eine Verbesserung der Urinzytologie dar.

Klinische Diagnostik bei Verdacht auf ein Blasenkarzinom

Der standardisierte Untersuchungsablauf sollte mit einer ausführlichen Anamnese mit Fragen zu früheren Tumorerkrankungen, Risikofaktoren und Symptomatik beginnen. Eine körperliche

Untersuchung, inklusive digital-rektaler Untersuchung und Palpation des Abdomens ist Standard. Dann folgen Sonographie der Nieren, der Blase und Prostata. Die wesentliche Untersuchung ist dann die Zystoskopie.

Weitere notwendige Untersuchungen sind:

Urinanalyse: Eine Urinanalyse mittels Teststreifen, Sediment und Urinkultur sollte zum Ausschluss eines Harnwegsinfektes durchgeführt werden.

Chemische Blutuntersuchungen: Nierenretentionsparameter, Blutbild- und Gerinnung zur Operationsvorbereitung.

Abdomensonographie: Zur sonographischen Darstellung von größeren Blasentumoren und zur Detektion von Harnstauungsniere.

Urethrozystoskopie: Diese wird konventionell als Weißlichtzystoskopie durchgeführt. Durch die Zystoskopie kann man sichtbare Veränderungen des Urothels diagnostizieren, allerdings lässt sich ein Carcinoma in situ in der Weißlichtzystoskopie nicht immer sicher abgrenzen. Bei sichtbaren Veränderungen muss eine histologische Sicherung mit möglichst vollständiger Entfernung durch transurethrale Resektion erfolgen.

Fluoreszenzdiagnostik (FD): Die FD ist ein Verfahren zur gegenüber der Weisslichtzystoskopie verbesserten in-vivo-Diagnostik von epithelialen Tumoren und Präkanzerosen. Durch dieses Verfahren ergibt sich eine bessere Unterscheidung zwischen urothelialen Läsionen und Normalgewebe. Im Vergleich zur konventionellen Weißlichtendoskopie ermöglicht die FD eine höhere Detektion der Carcinoma in situ Herde mit einer Sensitivität von 90-95%. In mehreren prospektiven Untersuchungen konnte dies belegt werden ²⁶⁻³⁰. Außerdem belegten zwei multizentrische randomisierte Phase-III-Studien eine signifikante Reduktion der Residualtumorraten nach der transurethralen Elektroresektion unter fluoreszenz-kontrollierten Bedingungen gegenüber der Resektion unter Weißlicht ^{31, 32}.

I.v.Urographie: Die intravenöse Urographie ermöglicht den Nachweis von Tumoren des oberen Harntrakts durch Darstellung von Kontrastmittelaussparungen. Urotheliale Tumoren im oberen Harntrakt treten in 2 – 5% der Fälle auf ³³.

Die transurethrale Resektion (TUR): Die TUR dient der Diagnostik wie auch der Therapie. Die Resektion ermöglicht die histologische Sicherung und die genaue Bestimmung des Tumorstadium des Urothelkarzinoms. Hierbei sollte der Tumor komplett reseziert werden, dazu Biopsien aus dem Tumorgrund und den Rändern entnommen werden. Obligat ist die Miterfassung von Detrusormuskulatur.

Transurethrale Biopsie der prostatistischen Harnröhre: Eine Biopsie der prostatistischen Harnröhre kann bei Verdacht auf ein Carcinoma in situ im Trigonum durchgeführt werden.

Systematische Gewebeproben aus der Blasenschleimhaut: In zahlreichen Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass es sich beim Urothelkarzinom häufig um eine

multifokale Veränderung der Mukosa handelt³⁴⁻³⁶. Zur frühzeitigen Erkennung von Carcinoma in situ wird deshalb die systematische Blasenschleimhautbiopsie (Mapping) durchgeführt. Allerdings ergibt sich bei Patienten mit pTa Karzinomen kein Zusatznutzen hinsichtlich der Befunderweiterung. Deswegen ist ein Blasenmapping im Rahmen der transurethralen Blasentumorresektion von Ta-Tumoren nicht indiziert^{37,38}. Dies ist jedoch bei Patienten mit positiver Urinzytologie und ohne sichtbaren Tumor oder bei Patienten mit in situ Karzinomen sowie T1 G3 Tumoren der Fall.

Bimanuelle Tastuntersuchung: Die bimanuelle Tastuntersuchung hat im Rahmen der verbesserten radiologischen Diagnostik deutlich an Stellenwert verloren. Sie ist sinnvoll bei lokal fortgeschrittenen Tumoren. Die Palpation kann bei ausgedehnten Tumoren eine Fixierung an der Beckenwand ertasten lassen.

Computertomographie: Die Computertomographie ist das bildgebende Verfahren der Wahl für die Umfeld- und Ausbreitungsdiagnostik. Laut der Literatur wird die Sensitivität und Spezifität relativ hoch mit 80 % beschrieben^{33,39,40}. Die Sensitivität des CT zur Detektion von Lymphknotenmetastasen ist aber eher gering^{41,42}, da Mikrometastasen nicht erfasst werden.

MRT: Durch eine Magnetresonanztomographie kann die Lymphknotendiagnostik verbessert werden. Meistens ist Sie jedoch nicht notwendig, da das CT als lokales Staging für das Blasenkarzinom ausreichend ist^{39,43,44,39}.

2.1.4 Tumorklassifikation

Tumore werden einerseits nach dem Tumor/Nodus/Metastasen-System (TNM) und andererseits durch den Differenzierungsgrad des Gewebes (Grading) klassifiziert. Die TNM-Klassifikation richtet sich nach der Eindringtiefe des Tumors in das Gewebe (Blasenwand). Grundsätzlich werden dabei nicht-muskelinvasive von muskelinvasiven Tumoren unterschieden. Die nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinome der Harnblase werden nach dem System von 2017 in solche unterteilt, die sich auf die Mukosa beschränken (pTa) und solche, die in die Submukosa einwachsen (pT1). Zu den nicht-muskel-invasiven Blasenkarzinomen zählt auch das Carcinoma in situ (Cis), welches intraepithelial wächst. Tumore, die in die Tunica muscularis einwachsen, gelten als muskelinvasiv (\geq pT2). Bei Erstdiagnose sind die meisten Blasenkarzinome nicht-muskelinvasiv (80 %) ^{45,46}.

Beim Grading wird immer der am schlechtesten differenzierte Anteil des Tumors verwendet, unabhängig seines Anteils am Gesamttumor ^{47,48}. Das Grading-System der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat sich im Laufe der Jahre gewandelt. 1973 wurden Tumore je nach Differenzierungsgrad in G1 (gute Differenzierung), G2 (mäßige Differenzierung) und G3 (schlechte Differenzierung) unterteilt. Seit 2016 werden low- und high-grade Tumor unterschieden sowie die papilläre Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial (PUNLMP) ^{49,50}.

Für die Klassifikation gelten die nachfolgend in Abbildung. 1 und in Tabelle 2 aufgeführten Regeln.

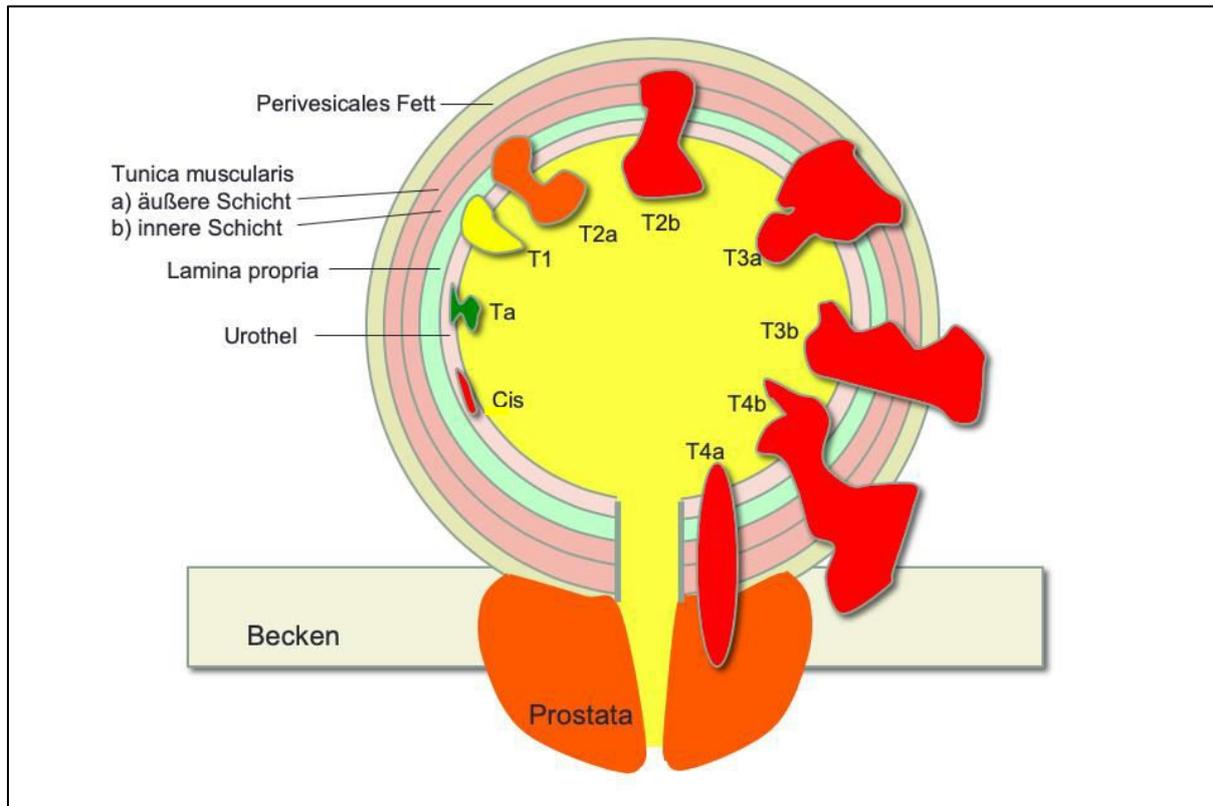


Abbildung 1: Schematische Abbildung der Stadien beim Harnblasenkarzinom⁵¹

invasives Urothelkarzinom	nested, einschließlich großzellig nested; mikrozystisch
	Mikropapillär
	lymphoepitheliom-artig
	plasmazytoid/siegelringzellig/diffus; sarkomatoid
	Riesenzellig
	gering differenziert; lipidreich; klarzellig
nicht invasive urotheliale Läsionen	urotheliales Carcinoma in situ (Cis)
	nicht invasives papilläres Urothelkarzinom, niedriggradig (low-grade)
	nicht invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (high-grade)
	papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potenzial (PUNLMP)
	urotheliales Papillom
	invertiertes urotheliales Papillom
	urotheliale Proliferation mit unklarem malignem Potenzial
	urotheliale Dysplasie

Tabelle: 2. Einteilung der Urothelkarzinome nach den Kriterien der WHO⁵².

Klassifikation	Tumor
T	Tumor; Größe und Verhalten des Primärtumors
Tx	Primärtumor kann nicht bewertet werden.
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
Ta	nicht muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ (Cis): „flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein.
T2	Tumor dringt in die Muscularis propria ein.
T2a	Tumor dringt oberflächlich in die Muscularis propria ein (innere Hälfte).
T2b	
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
T3a	mikroskopisch
T3b	makroskopisch (extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eine der folgenden Strukturen ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand.
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina. T4b
N	Nodus; Lymphknotenbefall
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden.
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereichs (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der A. iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereichs (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der A. iliaca externa)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der A. iliaca communis M
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Stadieneinteilung			
Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a–b	N0	M0
Stadium III	T3a–b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stadium IV	T4b	N0	M0
	jedes T	N1-N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 3: TNM-Klassifikation für das Harnblasenkarzinom⁵²

2.1.5 Therapie

Die Therapie richtet sich nach dem Invasionsgrad, dem Grading und dem Allgemeinzustand des Patienten. Aus diesen Faktoren ergibt sich die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Risikoklassifikation⁵³.

Oberflächliche Blasenkarzinome werden prinzipiell mit einer transurethralen Resektion der Blase (TURB) zur histologischen Sicherung und Therapie in kurativer Intention behandelt.

Diese Operation wird mit einem Resektoskop durchgeführt, mit dem die Läsion abgetragen wird. Das gewonnene Gewebe wird anschließend histopathologisch untersucht.

Die TURB kann wegen ihrer stückweisen Technik zur Implantation von Tumorzellen in die gesunde Blasenschleimhaut führen. Aus diesem Grund wurde die En-bloc-Entfernung von Blasentumoren eingeführt, diese ist aber nur bei relativ kleinen Tumoren möglich. Sie soll die Zellverschleppung begrenzen, das Risiko einer Blasenperforation verringern und genügend Gewebematerial für eine zuverlässige Beurteilung des Randstatus liefern⁵⁴. Es hat sich aber gezeigt, dass die En-bloc-Entfernung im Vergleich zur Standardresektion das Rezidivrisiko nicht signifikant senkt und bei multifokalen, flachen Läsionen, insbesondere im Bereich des Blasendachs, nur begrenzt möglich ist⁵⁵. Darüber hinaus ist die transurethrale En-bloc-Entfernung von Tumoren, die größer als 3 cm sind, meist nicht möglich.

Nicht-muskel-invasive Blasenkarzinome haben ein hohes Rezidivrisiko. Trotz ausreichender transurethraler Resektion kommt es im Durchschnitt bei 51 % der Patienten zu einem Rezidiv⁵⁶.

Das Rezidivrisiko kann durch einmalige Frühinstillation eines Chemotherapeutikums (Doxorubicin oder Mitomycin C) nach der TURB verringert werden. Dies funktioniert aber nur bei primären, unifokalen Läsionen^{57,58}.

Es ist zu beachten, dass die verschiedenen Stadien und Differenzierungsgrade des oberflächlichen Blasenkarzinoms durch unterschiedliche Krankheitsverläufe und Behandlungsansätze gekennzeichnet sind.

In der folgenden Abbildung 2 ist die Therapieübersicht des Harnblasenkarzinoms dargestellt.

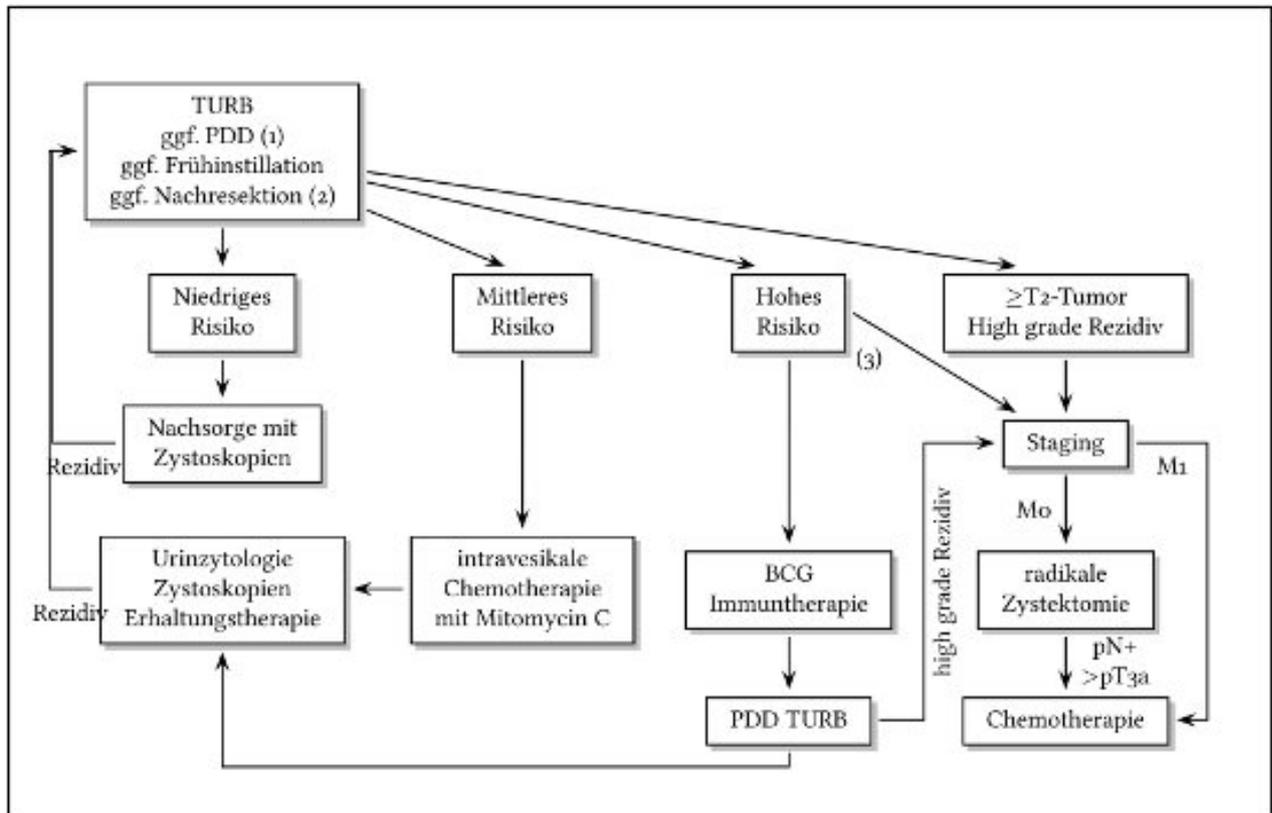


Abbildung 2: Flussdiagramm der Therapie des Harnblasenkarzinoms

Bei der Behandlung von oberflächlichem Blasenkrebs verfolgt man drei Ziele. Erstens sollen alle sichtbaren oberflächlichen Tumore so radikal wie möglich innerhalb des gesunden Gewebes bis zur Muskelschicht entfernt werden. Zweitens soll das Wiederauftreten der Krankheit verhindert beziehungsweise die rezidivfreie Zeit verlängert werden. Drittens soll ein Fortschreiten der Krankheit (Progression) verhindert werden⁵⁹.

Muskelinvasive Karzinome sind aggressive Tumore. Ohne Behandlung stirbt die Mehrheit der Patienten mit muskelinvasivem Blasentumor innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnose an der Krankheit [33]. Daher ist die radikale Zystektomie mit gleichzeitiger sorgfältiger Lymphknotendisektion im Becken seit vielen Jahrzehnten der Goldstandard bei der Behandlung von muskelinvasivem Blasenkrebs⁶⁰.

Studien haben gezeigt, dass eine cisplatinhaltige neoadjuvante Chemotherapie vor einer radikalen Zystektomie das Gesamtüberleben von Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, unabhängig vom Stadium, verlängert. Die perioperative Chemotherapie führt zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebensrate um absolut 5% nach 10 Jahren und wird in Leitlinien empfohlen.⁶¹.

Jedoch zeigt sich bei einem Drittel der Patienten, die sich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterziehen, im postoperativen Präparat histopathologisch kein Ansprechen auf die Therapie³⁶. Die Prognose dieser Patienten ist wesentlich schlechter als die derjenigen Patienten, die ein Ansprechen auf die Therapie zeigen. Biomarker, die vorhersagen können, ob Urothelkarzinome auf eine neoadjuvante Chemotherapie ansprechen, gibt es bislang nicht. Auch gibt es keine gute Alternative für Patienten mit Cisplatin-Unverträglichkeit.

Wenn ein Patient aufgrund seiner Vorerkrankungen nicht OP-fähig ist oder eine radikale Zystektomie ablehnt, gibt es ein alternatives, trimodales Therapiekonzept. Dieses besteht aus einer TURB mit vollständiger Tumorabtragung und einer Radio-Chemotherapie.

Beim metastasiertem Urothelkarzinom stellt die Chemotherapie mit platinbasierten Regimen die Erstlinientherapie dar. Insgesamt handelt es sich dabei oft aber um palliative Therapiekonzepte. Bei Patienten mit Lymphknotenbefall, die aber bei der Operation vollständig ausgeräumt wurden, kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.

Das am stärksten wirksame Polychemotherapieprotokoll ist das MVAC-Schema, bestehen aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin (Adriamycin) und Cisplatin. Dieses hat aber auch mehr Nebenwirkungen⁶². Die Ansprechraten dieser Therapie liegen zwischen 40 und 70 %.

MVAC ist toxischer als die Chemotherapiekombination aus Cisplatin und Gemcitabin, weshalb es Cisplatin/Gemcitabine trotz geringerer Wirksamkeit meist als erste Wahl für die Chemotherapie des Urothelkarzinoms verwendet wird⁶³.

Die Durchführung einer alleinigen Strahlentherapie stellt keine sinnvolle Alternative zur radikalen Zystektomie dar, weil sich hohe Rezidivraten gezeigt haben. Die Kombination aus Radio- und Chemotherapie zeigte eine Verbesserung der Wirksamkeit gegenüber der alleinigen Strahlentherapie und wird deshalb wie oben beschrieben auch als Therapiekonzept verwendet⁶⁴.

Weitere Therapiekonzepte des metastasierten Urothelkarzinoms:

Das Immunsystem erkennt und bekämpft Krebszellen. Somit ist unser Immunsystem ein Schutzmechanismus, um das Wachsen von Krebszellen im Körper zu stoppen. Immun-Checkpoints sind Zelloberflächenmoleküle, die die Immunantwort beeinflussen und die Stärke der Immunantwort verringern. Unter diesen Checkpoints zieltender programmierte Zelltodprotein-1-Inhibitor (PD-1-Inhibitor) und der programmierte Zelltodprotein-Liganden1-Inhibitor (PD-L1-Inhibitor) darauf ab, diese Moleküle zu blockieren, was zu einer T-Zell-

Aktivierung führt. Bei Blasenkrebs hat man beim Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) wie Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Nivolumab und Pembrolizumab einen Überlebensvorteil beobachtet.

Atezolizumab war der erste PD-L1-Inhibitor, der im Mai 2016 eine Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) erhielt, da die Ergebnisse einer Phase-2-Studie bessere Ansprechraten im Vergleich zu den Kontrollen zeigten⁶⁵⁻⁶⁷. Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab und Durvalumab haben alle eine Wirkung beim Urothelkarzinom gezeigt und daher die FDA-Zulassung nach positiven klinischen Studien erhalten. Diese Substanzen wirken oft besser als die klassische Chemotherapie⁶⁸⁻⁷⁴. Pembrolizumab zeigte im Vergleich zur Chemotherapie ein verbessertes medianes Überleben von 7,4 Monaten auf 10,3 Monate (Hazard Ratio (HR) = 0,73, 95% CI 0,59-0,91; p = 0. 002)

Ein anderer zentraler Immun-Checkpoint stellt das zytotoxische T-Zell-Antigen-4 (CTLA-4) dar. Dessen Hemmung kann zu einer Mobilisierung des Immunsystems gegen Blasenkrebs führen. Die Behandlung hat sich mittlerweile für das Urothelkarzinom etabliert. Die Studien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) zeigten zwar nur moderate Ansprechraten (rund 20 %), jedoch bei ca. zwei Drittel der Patienten mit Tumoransprechen eine langfristige Remission bei guter Lebensqualität^{66,74,75}.

2.1.6 Nachsorge und Rezidiv

Eine Risikostratifizierung ist zur Erfassung der Risiken und zum Abgeben einer Behandlungsempfehlung erforderlich⁷⁶. Die EORTC hat eine Risikotabelle für das Rezidiv- und Progressionsrisiko entwickelt, basierend auf einem Scoring-System, das aus sechs klinischen und pathologischen Faktoren abgeleitet wurde⁷⁶.

	Rezidiv Score	Progressions-Score
Anzahl der Tumor		
1	0	0
2-7	3	3
>7	6	3
Tumordurchmesser		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Vorhergehende Rezidivfrequenz		
Primär Tumor	0	0
≤1 Rezidiv/Jahr	2	2
>1 Rezidiv/Jahr	4	2
pT-Stadium		
Ta	0	0
T1	1	4
Begleitendes pTis		
Nein	0	0
Ja	1	6
Grading (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Gesamt Score	0-17	0-23

Tabelle 4: System zur Berechnung des Rezidiv- und Progressions-Score⁷⁷

Rezidiv-Score	Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach 1 Jahr (%)	Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach 5 Jahr (%)	Risiko für ein Rezidiv
0	15	31	Niedrig
1-4	24	46	Intermediär
5-9	38	62	Intermediär
10-17	61	78	Hoch

Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit des Rezidivs der nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinome und Zuordnung zu einer Rezidiv- und Progressionsrisikogruppe^{16,77}

Rezidiv-Score	Wahrscheinlichkeit einer Progression nach 1 Jahr (%)	Wahrscheinlichkeit einer Progression nach 5 Jahr (%)	Risiko für eine Progression
0	0,2	0,8	Niedrig
2-6	1	6	Intermediär
7-13	5	17	Hoch
14-23	17	45	Hoch

Tabelle 6: Wahrscheinlichkeit der Progression der nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinome und Zuordnung zu einer Rezidiv- und Progressionsrisikogruppe^{16,77}

Die Prognose des Urothelkarzinoms hängt von mehreren Faktoren ab. Das TNM-Stadium ist der wichtigste prognostische Faktor. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt ca. 75% bei pT1-, 50% bei pT2- und 20% bei pT3-Tumoren⁷⁸⁻⁸⁰. Einige histologische Varianten des Urothelkarzinoms haben im Vergleich zum typischen Urothelkarzinom eine schlechtere Prognose. Zu diesen Varianten gehören das mikropapilläre, das plasmazytoide, das sarkomatoide, das kleinzellige und das undifferenzierte Karzinom sowie das Urothelkarzinom mit rhabdoiden Merkmalen. Weitere schlechte Prognosefaktoren des Urothelkarzinoms sind eine lymphatische Invasion, das Vorhandensein eines Cis, ein Rezidiv, eine große Tumorgroße und Multifokalität.

Die Nachsorge richtet sich ebenso wie die Prognose nach mehreren Faktoren. Beim oberflächlichen Urothelkarzinom besteht sie in zystoskopischen Kontrollen. Eine erste Zystoskopie sollte nach 3 Monaten erfolgen.

Risiko	Erste Zystoskopie	Weitere Zystoskopie	Dauer der Nachsorge
Niedriges Risiko eines Rezidivs und einer Progression	Nach 3 Monaten	Nach weiteren 6 Monaten, dann jährlich	5 Jahre
Hohes Risiko einer Progression	Nach 3 Monaten (kombiniert mit Zytologie)	-Jahr 1+2; alle 3 Monaten -Jahr 3; alle 4 Monaten -Jahr 4+5; alle 6 Monaten - ab Jahr 6; alle 12 Monaten	Lebenslang, jährliche Kontrolle des oberen Harntrakts
Andere Risikogruppen	Intervalle zwischen den anderen beiden Kategorien in Abhängigkeit von individuellen Faktoren des Patienten		

Tabelle 7: Nachsorge beim oberflächlichen Urothelkarzinom der Harnblase¹⁶

Die wichtigsten Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens (Rezidiv) und des Fortschreitens der Erkrankung (Progression bei Rezidiv) bei nicht-muskelinvasivem

Blasenkrebs bestimmen, sind die Tumorgröße, die Anzahl der Tumore, der T-Grad, die vorherige Rezidivrate und das Vorhandensein von Carcinoma in situ (CIS).

Nach einer radikalen Zystektomie korreliert das Fortschreiten des Tumorprozesses mit dem Stadium der Erkrankung. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach einer Zystektomie liegt bei 40-60%⁸¹⁻⁸⁶.

Unabhängig von der Behandlungsoption sollten zwei wichtige Aspekte bei der Nachsorge berücksichtigt werden. Erstens sollte eine onkologische Überwachung zur Früherkennung von Rezidiven erfolgen und zweitens sollte eine funktionelle Nachsorge zur Erkennung behandlungsbedingter Toxizitäten durchgeführt werden.

Die Zytologie bei Harnableitungen mit Darmbeteiligung wie beispielsweise einer Neoblase oder einem Ileumconduit verdient besondere Erwähnung: Die Sensitivität bei der Verwendung während der Nachsorge ist begrenzt. Die Beurteilung ist aufgrund des Vorhandenseins von desquamierten Darmzellen oft erschwert. Urinzytologie allein ist ohnehin zur Nachsorge nicht ausreichend, es wird eine Bildgebung mittels einer Computertomographie-Urographie für die Nachsorge empfohlen.

2.2 Das Gesundheitssystem der Republik Usbekistan

Seit der Unabhängigkeit hat Usbekistan zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um die Gesundheit und das Wohlbefinden der Bevölkerung zu verbessern. In den letzten zehn Jahren wurden wichtige Reformen durchgeführt, um das Gesundheitssystem weiterzuentwickeln.

Das Gesundheitssystem Usbekistans ist hauptsächlich auf der staatlichen Ebene angesiedelt, die wiederum in drei hierarchische Ebenen unterteilt ist: Die nationale (republikanische) Ebene, die Oblast-Ebene und die lokale Ebene, bestehend aus Bezirken oder Städten. Der Privatsektor macht nach wie vor nur einen kleinen Teil des Systems aus und ist hauptsächlich durch Apotheken, private Kliniken und Einrichtungen vertreten, die sich mit der Herstellung und Lieferung von Arzneimitteln oder medizinischen Geräten befassen.

Die systematische Aus- und Weiterbildung der medizinischen Fachkräfte bleibt eine vorrangige Priorität. Mehr als ein Dutzend Fachhochschulen und eine Medizin-Akademie, sowie zahlreiche Berufskollegs bilden Jahr für Jahr medizinisches Personal aus. Das Medizinstudium ist dem international anerkannten Standard angeglichen worden. Es besteht aus sechs Jahren medizinischer Grundausbildung und drei Jahren Facharztausbildung. Nach dem Abschluss haben die Absolventen die Möglichkeit in einer Privatpraxis, in staatlichen Krankenhäusern oder in Universitätskliniken zu arbeiten.

2.3 Fragestellung der Dissertation

Die Inzidenz des Blasen Tumors ist in Usbekistan geringer als in Deutschland. Es ist unklar, ob dies an einem geringeren Krebsaufkommen oder an einer geringeren Diagnosestellung durch fehlende Optionen der Früherkennung liegt.

Das Ziel der Arbeit ist es, mögliche Ursachen für die unterschiedliche Inzidenz des Blasen Tumors aufzuzeigen. Es sollen Unterschiede in der Diagnostik und der Behandlung dargelegt werden. Als Konsequenz sollen Verbesserungsmöglichkeiten für Diagnostik und Therapie des Blasenkarzinoms herausgearbeitet werden. In Abhängigkeit von den Ergebnissen dieser Untersuchung soll in Kooperation mit den Verantwortlichen der Klinik und der Gesundheitsbehörden in Usbekistan eine Aufklärungskampagne zu den Ursachen der Blasenkrebsentstehung sowie ein Früherkennungsprogramm aufgebaut werden. Zudem soll durch eine intensive Kooperation zwischen den Kliniken die Möglichkeit der spezifischen Fortbildung für Urologen in Usbekistan ermöglicht werden.

Gegenstand dieser Untersuchung ist der Vergleich zwischen zwei großen Kollektiven von Blasenkrebspatienten in Deutschland (Universitätsklinik Köln) und Usbekistan (Andijan State Medical Institute).

Bei den Patienten wurde jeweils folgende Parameter erfasst und analysiert:

- Bestimmung der Prävalenz, der präoperativen Diagnostik, der Behandlungsmethoden, der pathohistologische Befunde, des Krankheitsverlaufs und der Nachsorge, der Rezidiv- und Metastasierungsrate sowie der Überlebensrate der Patienten mit Blasenkarzinom in beiden Regionen,

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientendaten anhand der Krankenakten. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie konnten die Daten von insgesamt 264 konsekutiven Patienten in Andijan und 300 Patienten in Köln erhoben und ausgewertet werden, die im Zeitraum von 2010 bis 2016 mit Blasenkarzinom diagnostiziert und therapiert wurden.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

1. Patientenpopulation: Patienten, die zwischen 2010 und 2016 in den beiden tertiären Referenzzentren mit einem Blasenkarzinom diagnostiziert und behandelt wurden und für die bis zum Stichtag (31.12.2016) Nachbeobachtungsdaten vorliegen.
2. Diagnose: Bestätigte Blasenkarzinom-Diagnose durch histopathologische Untersuchung, dokumentiert vor oder bis zum Stichtag.
3. Behandlungsdetails: Dokumentation der erhaltenen Behandlungen (z. B. chirurgische Eingriffe, Chemotherapie, Immuntherapie), die vor oder bis zum Stichtag abgeschlossen sind.
4. Nachbeobachtungsdaten: Verfügbarkeit von Nachbeobachtungsdaten, die den Zustand der Patienten bis zum 31.12.2016 abbilden, einschließlich Überlebensraten und Rezidivraten.
5. Erhebungsmethoden: Vorhandensein von Informationen zu den angewandten diagnostischen Verfahren und deren Wirksamkeit bis zum Stichtag.

Ausschlusskriterien:

1. Nicht betroffene Patientengruppen: Patienten mit anderen malignen Erkrankungen, die nicht Blasenkarzinom sind oder mit unklarer Diagnose.
2. Datenlücken: Studien oder Datensätze, die nicht alle relevanten Informationen zur Therapie oder Nachbeobachtung bis zum 31.12.2016 bereitstellen.
3. Relevanz der Studien: Daten, die nicht von den beiden tertiären Referenzzentren stammen oder die nicht die vorgeschriebenen Zeiträume abdecken.
4. Alter der Daten: Ausschluss von Daten oder Studien, die nach dem 31.12.2016 erfasst wurden.

3.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Mit der Datenerhebung wurde im Sommer 2017 begonnen. Als Datenquelle dienten in Andijan die Patientenakten. In der Uniklinik Köln erfolgte die Datenerhebung aus dem digitalen ORBIS-System mit Hilfe des elektronischen

Arztbriefarchivs. Die Daten wurden anhand aus Patientenakten und Nachsorgebögen erhoben. Die Nachsorgebögen enthielten Fragen über das Auftreten, den Zeitpunkt und die Lokalisation eines Tumors, die Therapie und den Therapieerfolg, das Überleben oder Versterben der Patienten, die Todesursache, das Auftreten einer Harnstauungsniere und die aktuellen Kreatininwerte. Die Daten wurden aus den Patientenakten und Nachsorgebögen in eine Excel-Datei übertragen.

3.4 Statistische Methoden

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Strukturen der Gesundheitssystem von Deutschland und Usbekistan und der sehr unterschiedlichen Patientenkollektive der Urologischen Kliniken in Köln und Andijan handelt es sich bei der Bewertung der Ergebnisse überwiegend um deskriptive Vergleiche.

4. Ergebnisse

4.1 Epidemiologie der Patienten

4.1.1 Geschlechtsverteilung

Von den 264 Patienten aus Andijan, die in dieser Studie eingeschlossen wurden, waren 212 (81%) männlich und 52 (19%) weiblich. Somit lag das Geschlechtsverhältnis bei 4,07 zu 1 in Andijan. Von den 300 Patienten aus Köln waren 233 (78%) männlich und 67 (22%) weiblich. Somit lag das Geschlechtsverhältnis bei 3,32 zu 1 in Köln.

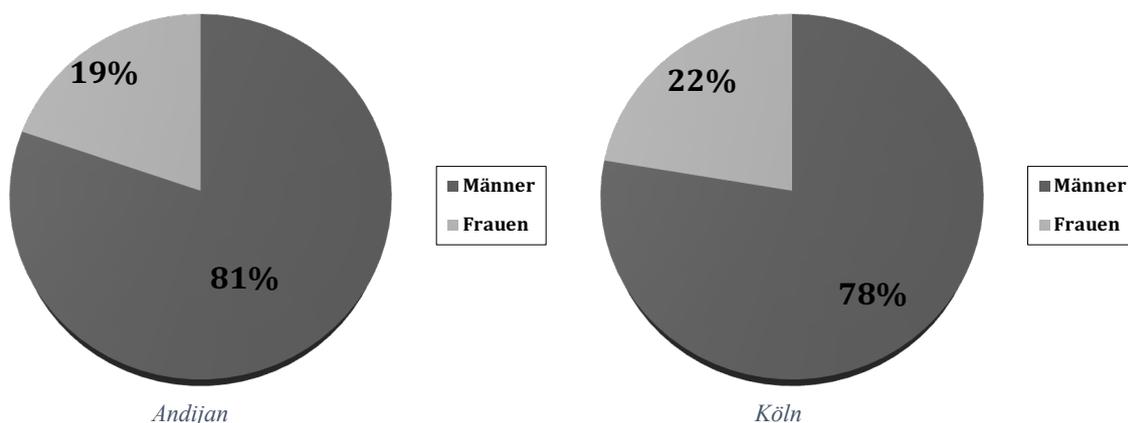


Abbildung 4: Geschlechtsverteilung der Tumorpatienten

Die Geschlechtsverteilung der Patienten nach Tumorstadium zeigte, dass ein nicht-muskelinvasives Karzinom in Andijan bei 15 (29%) weiblichen Patienten und ein muskelinvasives Karzinom bei 37 (71%) weiblichen Patienten nachzuweisen war. Darüber

hinaus waren in Andijan 35 (16,5%) Männer von einem ein nicht-muskelinvasives Karzinom betroffen und 177 (83,5%) Männer von einem muskelinvasiven Karzinom.

Die Geschlechtsverteilung der Patienten nach Tumorstadium zeigte für Köln, dass ein nicht-muskelinvasives Karzinom bei 43 (65%) weiblichen Patienten und ein muskelinvasives Karzinom bei 24 (35%) weiblichen Patienten nachzuweisen war. Außerdem waren 196 (84%) Männer von einem ein nicht-muskelinvasives Karzinom betroffen und 37 (16%) Männer von einem muskelinvasiven Karzinom.

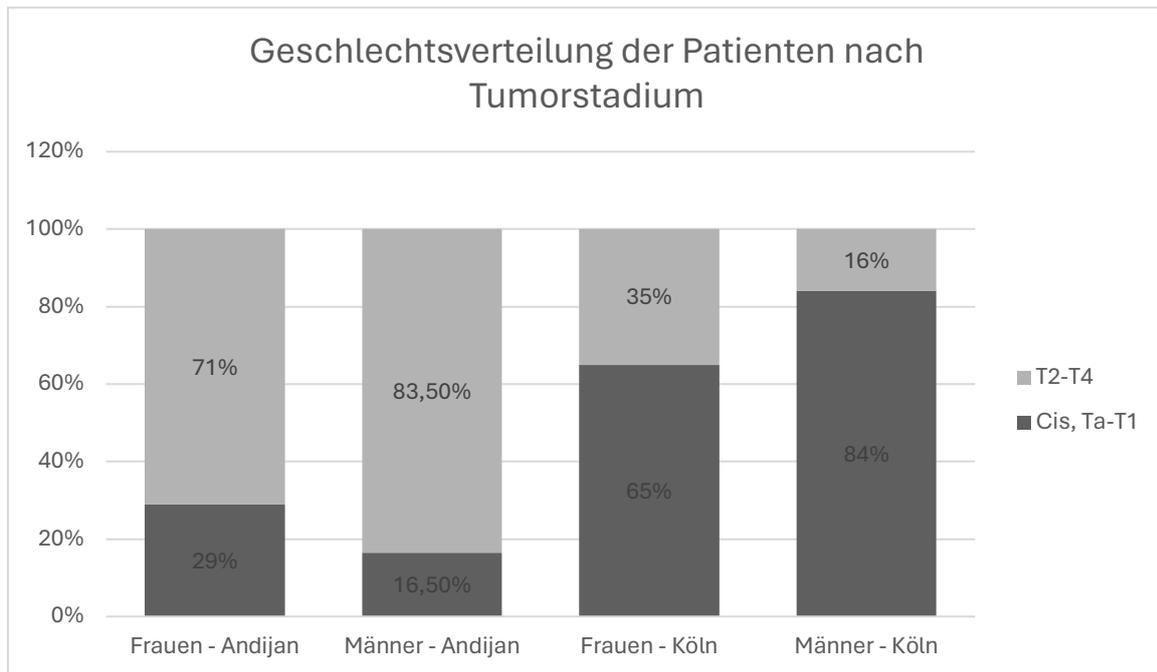


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung der Patienten nach Tumorstadium

4.1.2. Patientenalter

Das Alter der Patienten lag in Andijan zwischen 22 und 92 Jahren, wobei das mittlere Alter 59,5 Jahre betrug. In Köln erstreckte sich das Alter von 17 bis 93 Jahre, das mittlere Alter lag bei 65,2 Jahren. Für die Subgruppenanalyse des Alters nach Geschlechterzugehörigkeit ergab sich in Andijan ein Durchschnittsalter bei den Männern von 60,4 Jahren und bei den Frauen von 59,7 Jahren, in Köln bei den Männern von 68,7 Jahren und bei Frauen von 67,9 Jahren. Angegeben ist jeweils der Mittelwert des Alters für die jeweiligen Gruppen. Die Altersverteilungen sind für Köln und Andijan in Abb.6 graphisch dargestellt. Aufgrund der Asymmetrie der Alterskurven stimmen die Kurvengipfel nicht mit den jeweiligen Mittelwerten direkt überein.

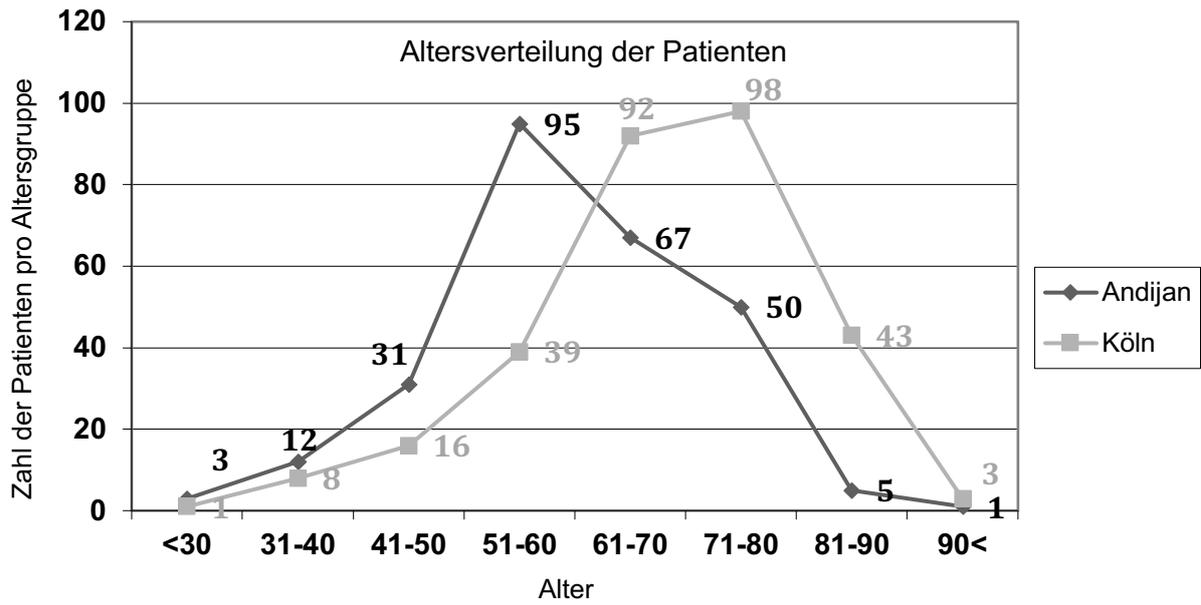


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten

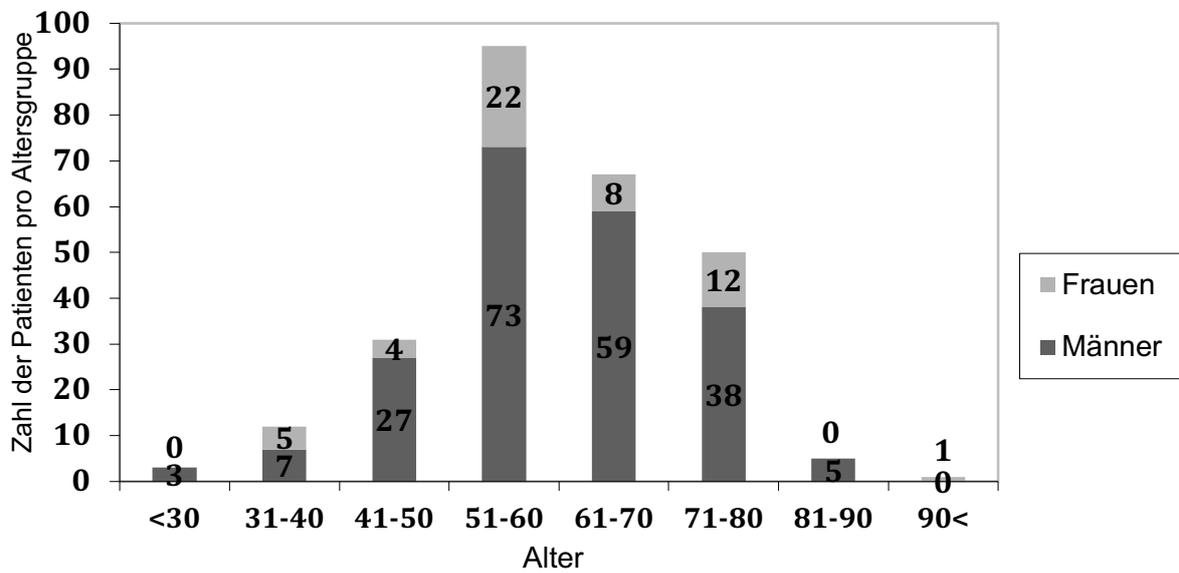


Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten (Andijan)

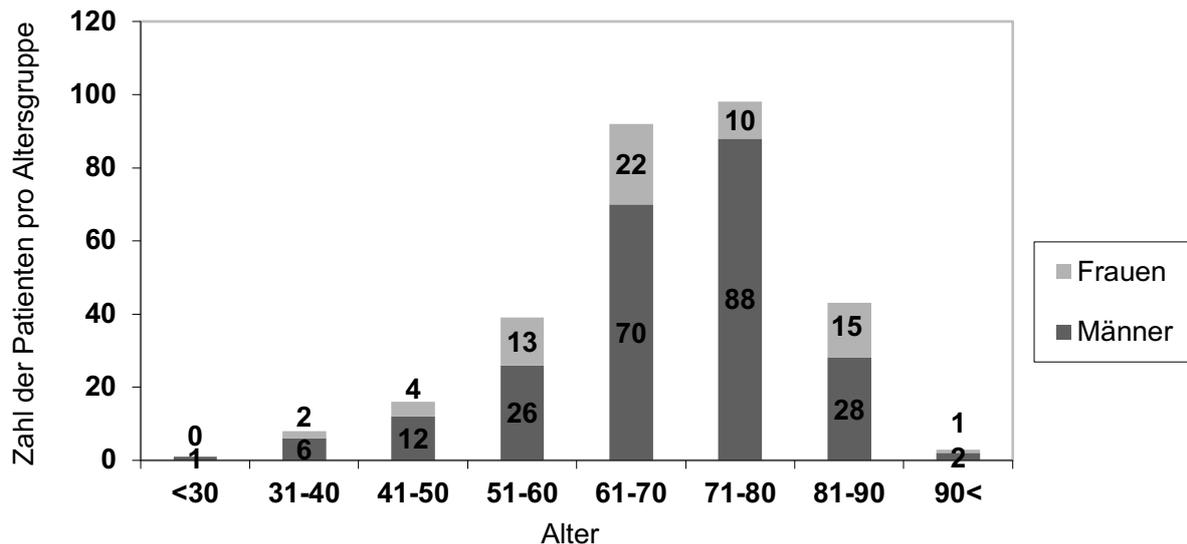


Abbildung 8: Altersverteilung der Patienten (Köln)

4.1.3 Risikofaktoren

Als gesicherte Risikofaktoren, welche zur Entstehung eines Harnblasenkarzinoms beitragen können, gelten Rauchen, chemische Kanzerogene, eine Strahlentherapie und chronische Infektionen.

Unter den 264 Urothelkarzinompatienten in Andijan waren 8 Raucher (3%) und 217 Nichtraucher (82%). Bei den übrigen 39 Fällen (15%) waren keine diesbezüglichen Informationen vorhanden. Unter den 300 Urothelkarzinompatienten in Köln waren 21 Raucher (7%) und 255 Nichtraucher (85%). Bei den übrigen 24 Fällen (8%) gab es dazu keine Informationen. Von den 21 Rauchern konnten in 6 Fällen genauere Angaben in Bezug auf die Länge und die Intensität des Rauchens erhoben werden. Dieser kumulative Zigarettenkonsum wird in „packyears“, der Zahl der täglich gerauchten Packungen bezogen auf die Raucherjahre, angegeben. Eine Schachtel Zigaretten täglich über zehn Jahre entspricht demnach 10 pack-years. Bei unseren Patienten reichte die Spanne von 0,5 bis zu 66 pack-years. Der Mittelwert liegt bei 22 pack-years. Die meisten Raucher in Andijan gaben an, dass sie Zigaretten ohne Plastikfilter geraucht hätten.

Unter den 264 Urothelkarzinompatienten in Andijan fehlten bei 25 Patienten (9,5%) die Angaben zu ihrem Beruf. Eine klare berufliche Expositionsanamnese war bei den Patienten in Andijan nicht zu erheben. 7 Patienten (2,3%) in Köln hatten anamnestisch berufliche Risikofaktoren.

4 Patienten (1,5%) in Andijan wurden wegen einer Vorerkrankung mit Strahlentherapie behandelt. 2 Patienten (0,6%) in Köln hatten eine Radiotherapie wegen einer anderen onkologischen Krankheit in der Vorgeschichte erhalten.

Der größte Risikofaktor in Andijan war ein Harnwegsinfekt, bei 230 Patienten (87%) wurde ein chronischer Infekt festgestellt. 90 Patienten (30%) in Köln hatten einen (akuten) Harnwegsinfekt. In Andijan konnte dagegen bei der Mehrzahl der Patienten ein Harnwegsinfekt nachgewiesen werden.

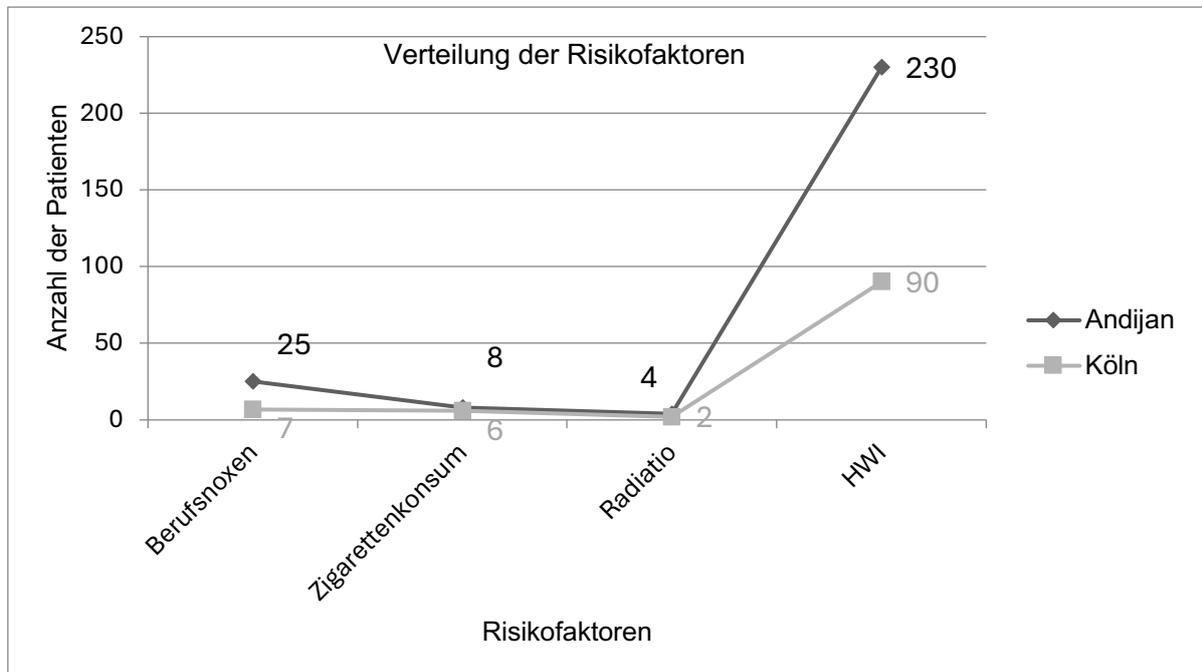


Abbildung 9: Verteilung der Risikofaktoren

4.2 Symptome und Komorbiditäten

4.2.1 Klinische Symptomatik

In Andijan war das häufigste gemeinsame Symptom eine Makrohämaturie bei 206 Patienten (78%), gefolgt von einer Dysurie bei 204 Patienten (77%). In Köln wurde eine Makrohämaturie bei 189 Patienten (63%) und eine Dysurie bei 127 Patienten (42%) berichtet.

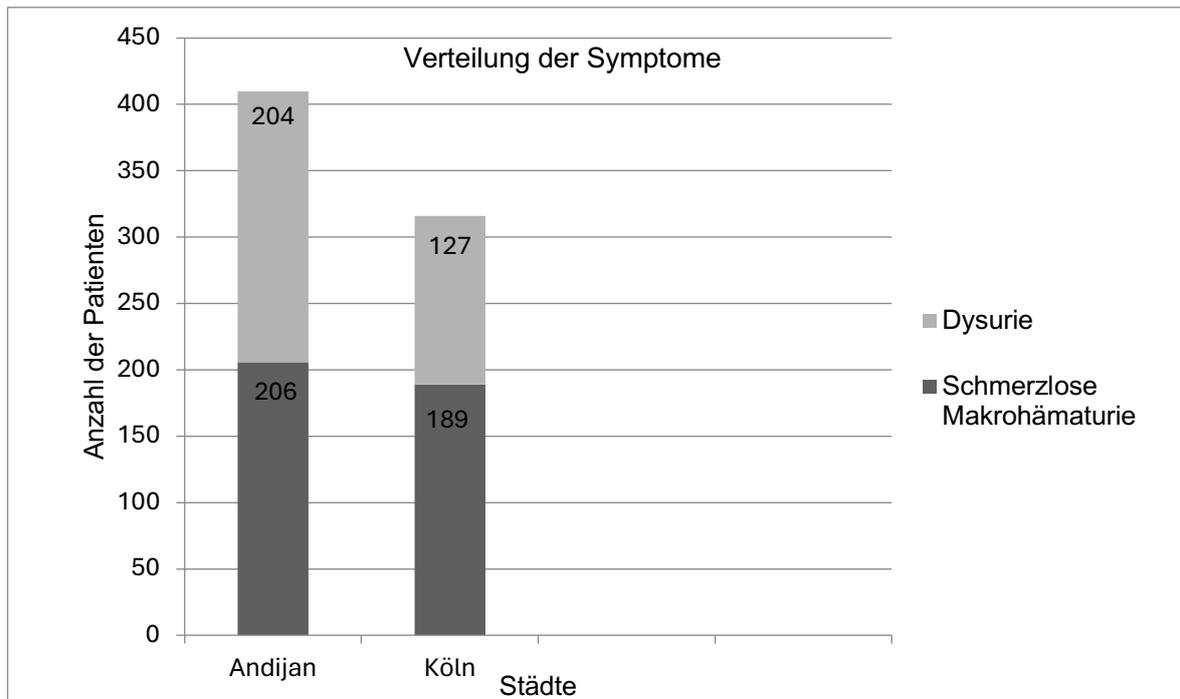


Abbildung 10: Verteilung der Symptome

4.2.2 Klinisches Stadium

Die Tumorklassifizierung erfolgte mit Hilfe des Operationsberichtes sowie der pathologisch-anatomischen Begutachtung. In dem 264 Patienten umfassenden Kollektiv in Andijan wurden keine Fälle primär als Tis und pTa klassifiziert, 50 (=18,9%) wurden als pT1 Tumore eingestuft und 56 (=21,1%) als pT2, 95 (= 35,97%) als pT3 und 63 (=23,8%) als pT4. In dem 300 Patienten umfassenden Kollektiv in Köln wurden 13 Fälle (=4,3%) primär als Tis, 149 Fälle (=46,6%) primär als pTa klassifiziert, 77 (=25,7%) wurden als pT1 Tumore eingestuft und 41 (=13,7%) als pT2, 12 (=4%) als pT3 und 8 (=2,6%) als pT4. In Abbildung 5 wird diese Verteilung grafisch verdeutlicht. Die Verteilung der Patienten auf die Tumorstadien pTa-pT4 ergibt sich aus dem nachstehenden Schaubild. Man erkennt einen großen Unterschied zwischen den beiden Institutionen.

Bei ca. 80% der Patienten in Andijan stellte man als erste Diagnose einen muskel-invasiven Tumor fest. In Köln dagegen wurden 75% der Patienten mit einem oberflächlichen, nicht-muskelinvasiven Tumor behandelt.

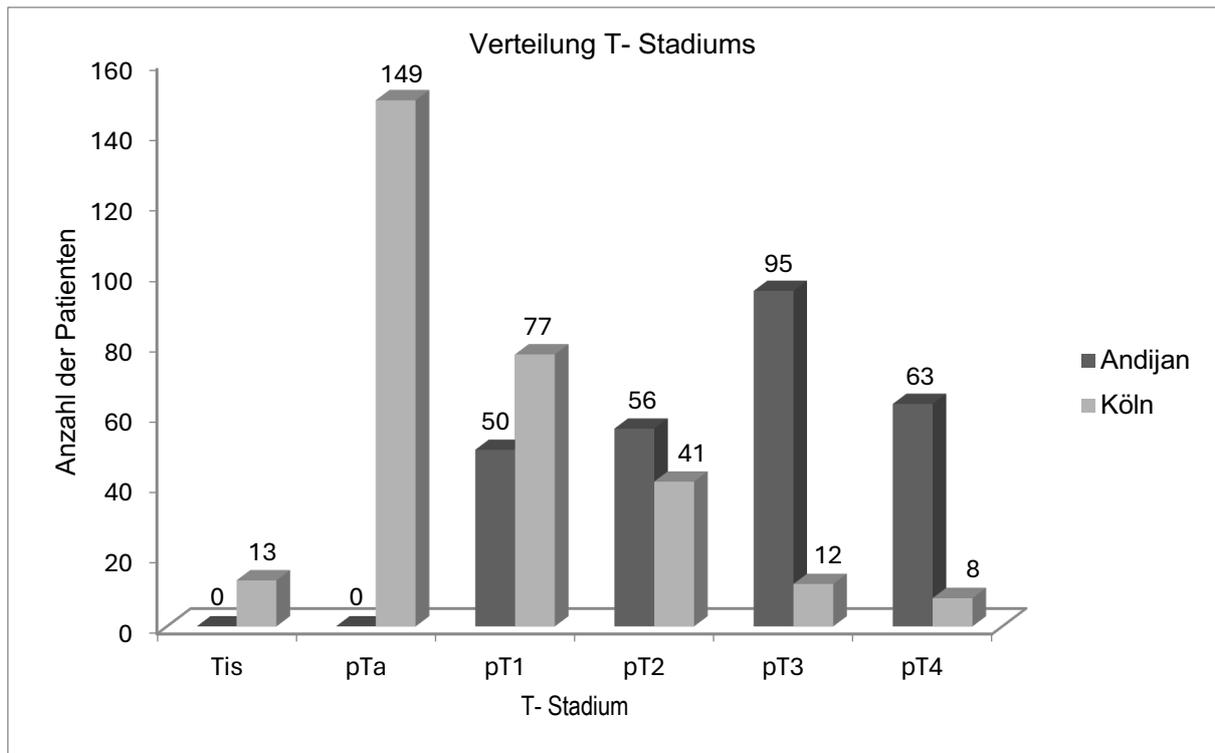


Abbildung 11: Verteilung T- Stadiums

4.2.3 Komorbiditäten

In Andijan waren insgesamt 46% der Patienten älter als 60 Jahre, in Köln dagegen 78%. Die am häufigsten erfasste Komorbidität in Andijan war der Diabetes mellitus (5 Patienten, 1,9%) gefolgt von einer Nierenfunktionsstörung, 4 Patienten (1,5%) hatten eine Nierenerkrankung. Eine moderate oder schwere kardiale Erkrankung trat bei 3 Patienten (1,1%) auf, 3 Patienten (1,1%) hatten eine Kollagenose und 3 Patienten (1,1%) hatten eine moderate oder schwere Lungenerkrankung. Relativ selten waren eine moderate oder schwere Lebererkrankung und eine arterielle Hypertonie.

In Köln war die am häufigsten erfasste Komorbidität Diabetes mellitus (45 Patienten, 15%) gefolgt von einer anderen Tumorerkrankung (25 Patienten, 8,3%). Eine cerebrovaskuläre Erkrankung (Definition Tabelle 3.2) lag bei 12 Patienten (4%) vor, 10 Patienten (0,33%) hatten eine Herzinsuffizienz und bei 7 Patienten (2,3%) konnte eine mäßige oder schwere Nierenerkrankung festgestellt werden. Relativ selten waren eine moderate oder schwere Lebererkrankung und eine Leukämie. Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Komorbiditäten.

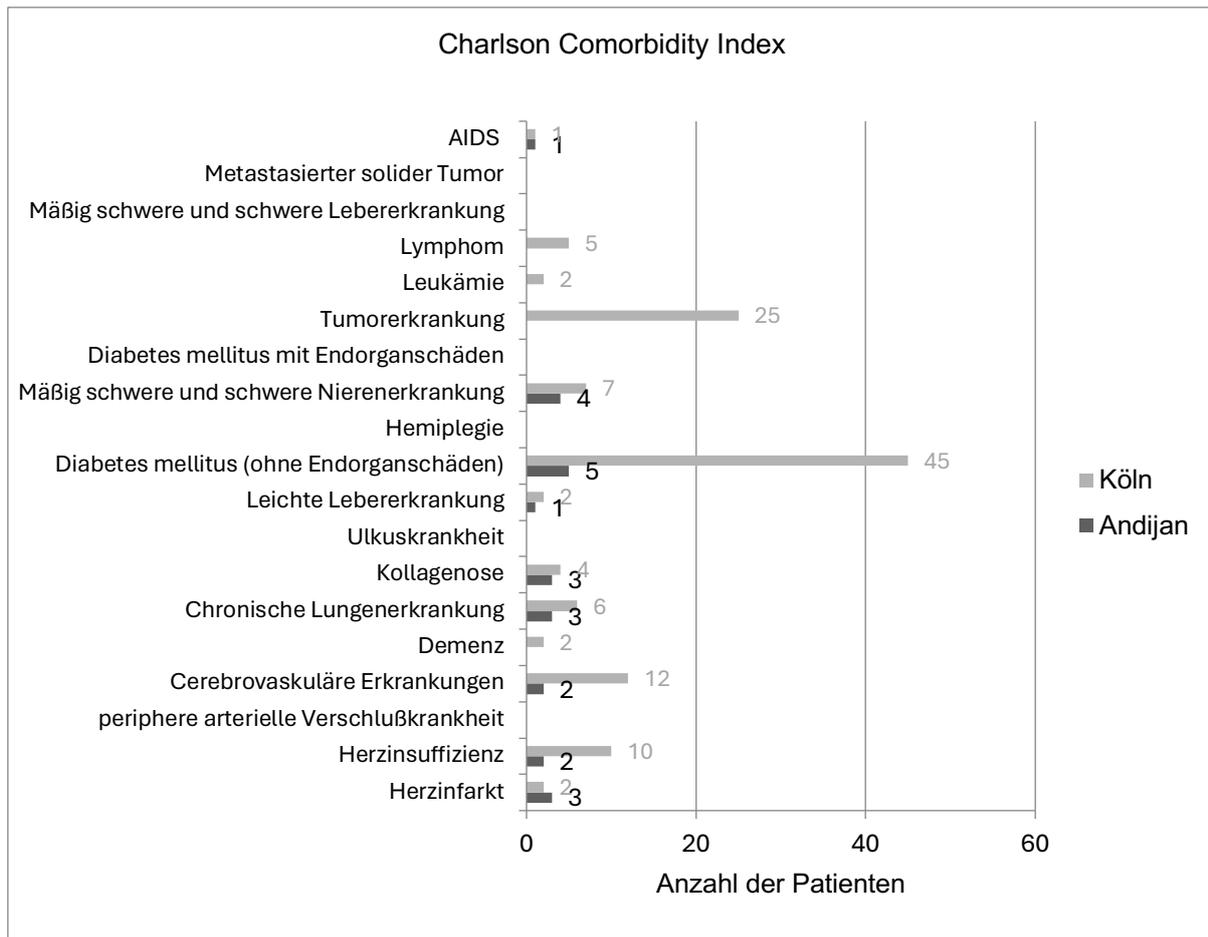


Abbildung 12: Charlson Comorbidity Index

4.3 Diagnostik

4.3.1. Urethrozystoskopie

Die wichtigste Untersuchung bei Verdacht auf Harnblasenkrebs ist die Spiegelung der Harnröhre und der Harnblase, die Urethrozystoskopie. In Andijan wurde bei ca. 87 Patienten (32,9%) von 264 Patienten eine Blasenspiegelung mit starrer Zystoskopie durchgeführt. Davon wurde bei 20 Patienten (23%) ein papillärer Tumor und bei 3 Patienten (1,1%) ein blutender Tumor festgestellt. Der Tumor befand sich bei 38 Patienten (43,6%) an der Blasenseitenwand, bei 16 (18,4%) am Blasenboden, bei 19 (21,8%) am Blasendach, bei 5 Patienten (5,7%) an einem Ostium und bei 9 Patienten (10,3%) an der Blasen hinterwand. In Köln wurden bei 283 Patienten (94,3%) entweder eine starre oder eine flexible Zystoskopie durchgeführt. Bei 17 Patienten fand die primäre Diagnostik in einer anderen Klinik statt. Bei der Spiegelung wurde bei 122 Patienten (43,5%) ein papillärer Tumor festgestellt. Andere Tumorarten waren solide, satellitenartige, samtartige und gerötete Areale. Die Lokalisation des Tumors war am Blasendach (18), am rechten Ostium (9), am linken Ostium (4), an der Blasen hinterwand (16),

der Blasenvorderwand (9), dem Blasenboden (23), der Blasenseitenwand (78), am Blasenhals (12), im Trigonum (3) oder der prostatistischen Harnröhre (5).

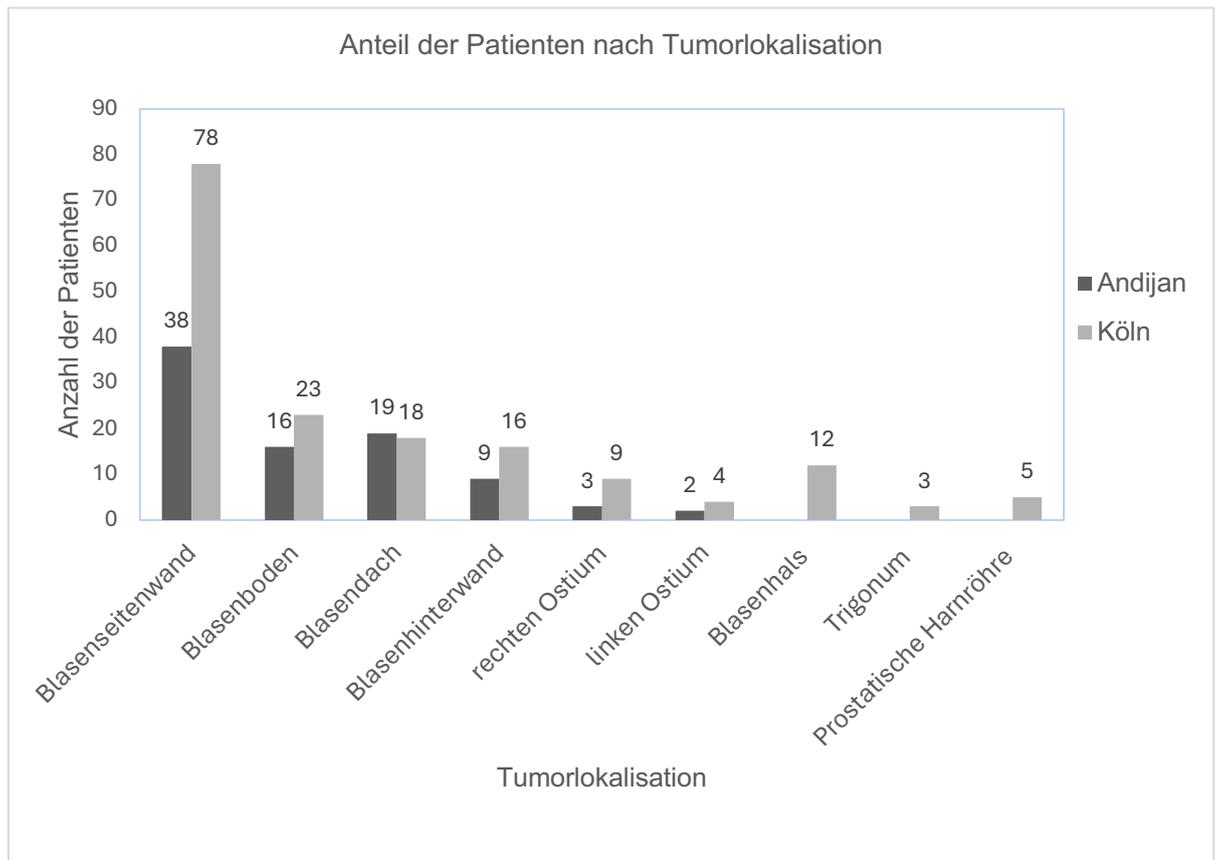


Abbildung 13: Anteil der Patienten nach Tumorlokalisation

4.3.2 Sonographie

In Andijan wurde mithilfe der Ultraschalluntersuchung bei 78 Patienten (29,5%) eine Raumforderung der Blase ohne Hydronephrose und bei 91 Patienten (34,5%) eine Raumforderung der Blase mit begleitender Hydronephrose nachgewiesen. In Köln wurde im Ultraschall bei 15 Patienten (5%) eine Raumforderung der Blase ohne Hydronephrose und bei 18 Patienten (6%) eine Raumforderung der Blase mit begleitender Hydronephrose festgestellt.

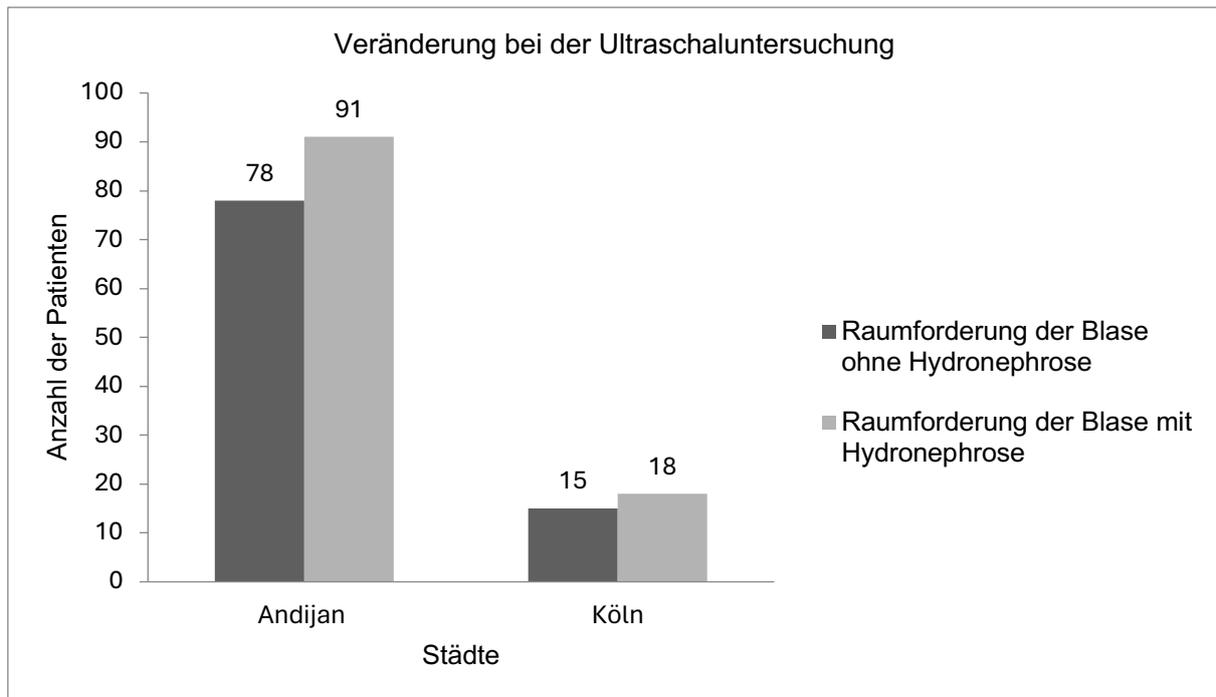


Abbildung 14: Veränderung bei der Ultraschaluntersuchung

4.3.3 Spülzytologie

Urinzytologie ist in Andijan nicht verfügbar. In Köln wurde bei 96 Patienten eine Spülzytologie durchgeführt. Bei 62 Patienten (20,6%) zeigte sich diese positiv und bei 32 Patienten (10,6%) negativ.

4.4 Therapie und Histologie

4.4.1. Transurethrale Blasenresektion

Bei 32 % der 87 Patienten aus Andijan wurde eine transurethrale Resektion (TURB), die Domäne bei der Erstbehandlung des Harnblasenkrebses, durchgeführt. Eine solche Operation wurde bei 283 Patienten (94%) in Köln durchgeführt.

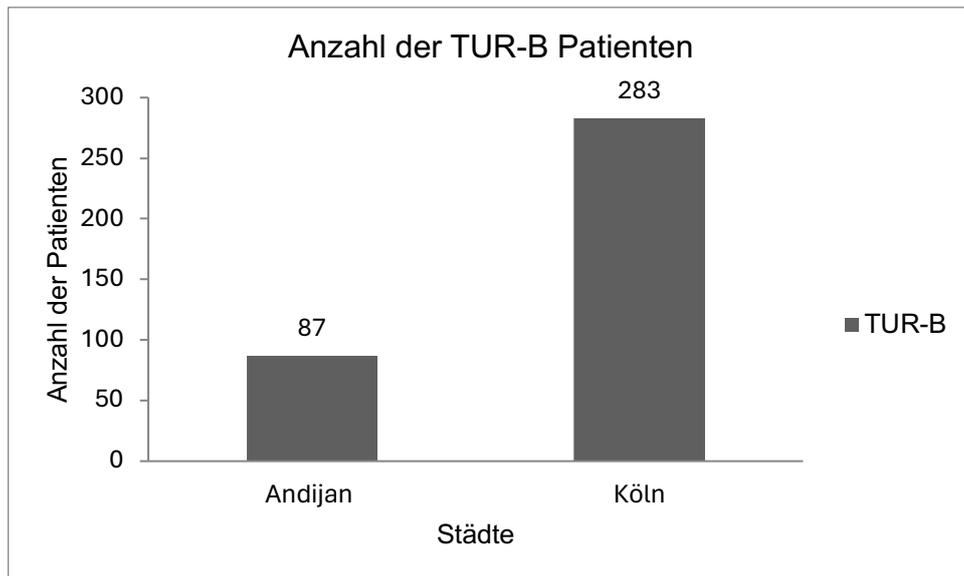


Abbildung 15: Anzahl der TUR-B Patienten

4.4.2 TNM-Stadium

Bei allen Patienten konnte histologisch ein Urothelkarzinom der Harnblase festgestellt werden. Die Mehrheit der Patienten in Köln wies ein Karzinom im Stadium pTa (49,7%) auf. In Andijan wurden bei keinem Patienten ein Stadium pTa bestimmt. Tumoren im Stadium pT4 kamen in Köln bei 2,6% der Patienten vor, in Andijan dagegen bei 23,8% der Patienten. 16,3% der Patienten in Köln hatten muskelinvasive Tumore (pT2), in Andijan bei 21,1% der Patienten. Bei 25,7% der Patienten in Köln konnte ein Tumor im Stadium pT1 nachgewiesen werden, in Andijan waren es bei 18%.

In Andijan wurde bei 184 Patienten (69,7%) ein cN0-Stadium diagnostiziert, in Köln war dies bei 275 Patienten (91,6%) der Fall. Bei der Lymphknotenmetastasierung waren folgende Stadien festzustellen: 37 Patienten (14%) in Andijan und 6 Patienten (2%) in Köln hatten ein N1-Stadium, 10 Patienten (3,7%) in Andijan und 3 Patienten (1,0%) in Köln befanden sich im N2-Stadium und 4 Patienten (1,5%) in Andijan und ein Patient (0,33%) in Köln wiesen einen N3-Lymphknotenstatus auf.

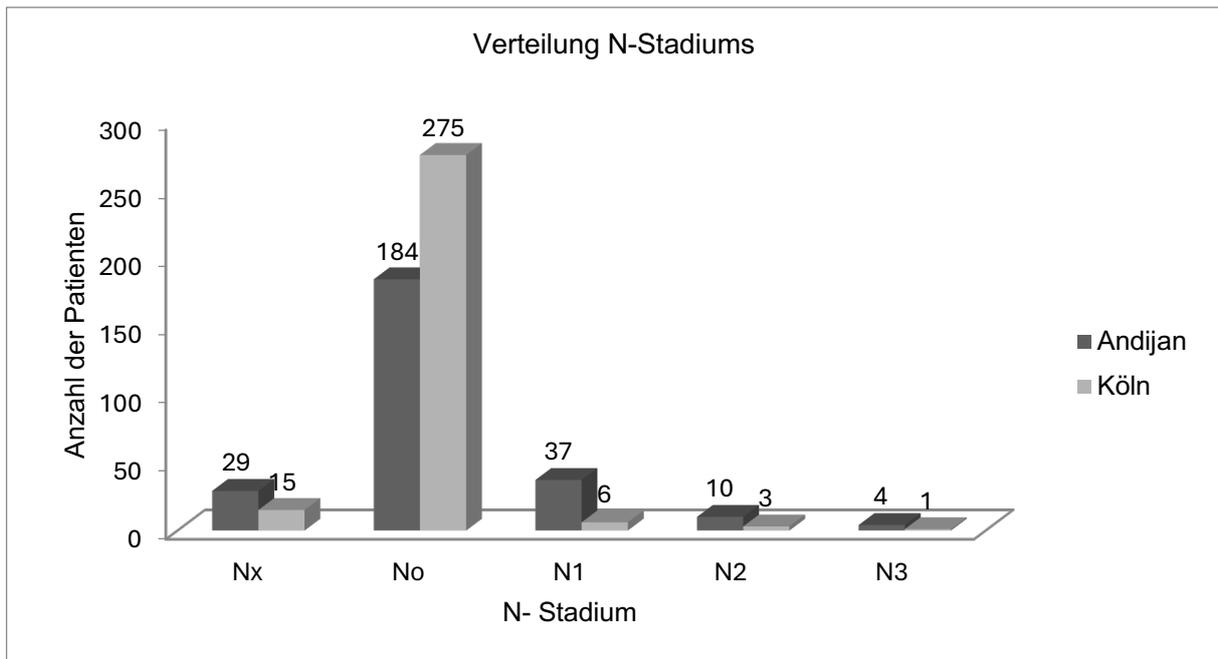


Abbildung 16: Verteilung des N-Stadiums

Bei 239 Patienten (90,5%) in Andijan konnten keine Fernmetastasen gefunden werden. In Köln war dies bei 282 Patienten (94%) der Fall. In Andijan wurden 11 Patienten (4,1%) als Mx und 14 Patienten (5,3%) als M1 klassifiziert, in Köln wiesen 12 Patienten (4%) ein Mx-Stadium und 16 Patienten (5,3%) ein M1 Stadium auf.

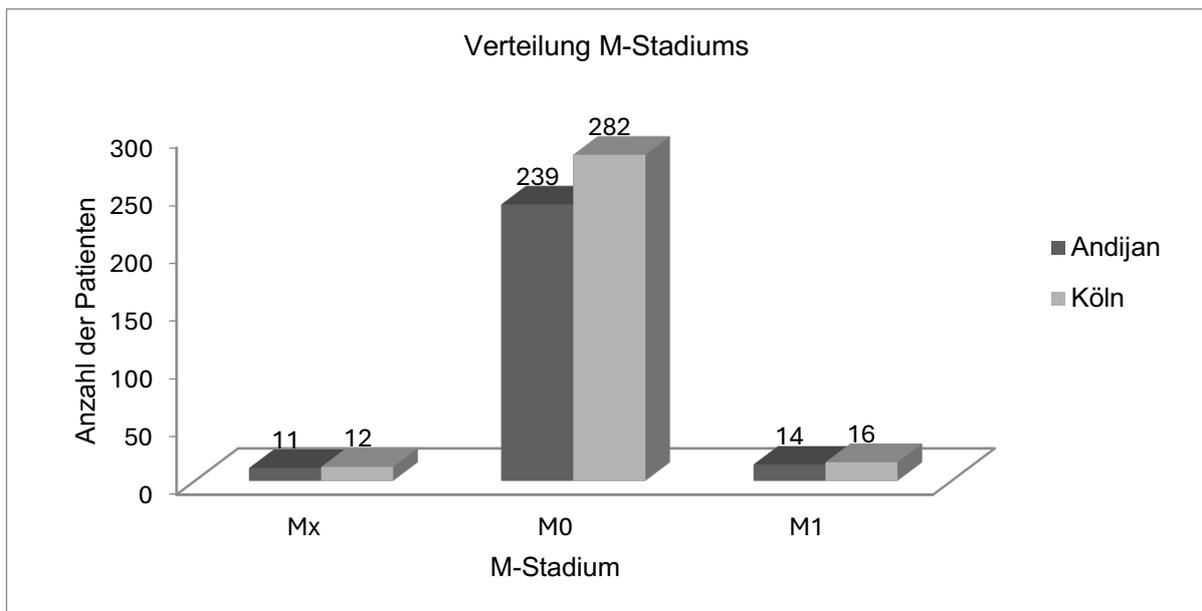


Abbildung 17: Verteilung M- Stadiums

4.4.3 Differenzierungsgrad (G1-G3) in Abhängigkeit vom T-Stadium

Die Differenzierungsgrade bei der Histologie gliederten sich in Andijan wie folgt auf: G1 bei 72 Patienten (27%), G2 bei 20 Patienten (7,5%), G3 bei 29 Patienten (11%). In Köln war die Verteilung der Differenzierung wie folgt: G1 bei 112 Patienten (37,3%), G2 bei 105 Patienten (35%), G3 bei 83 Patienten (27,7%).

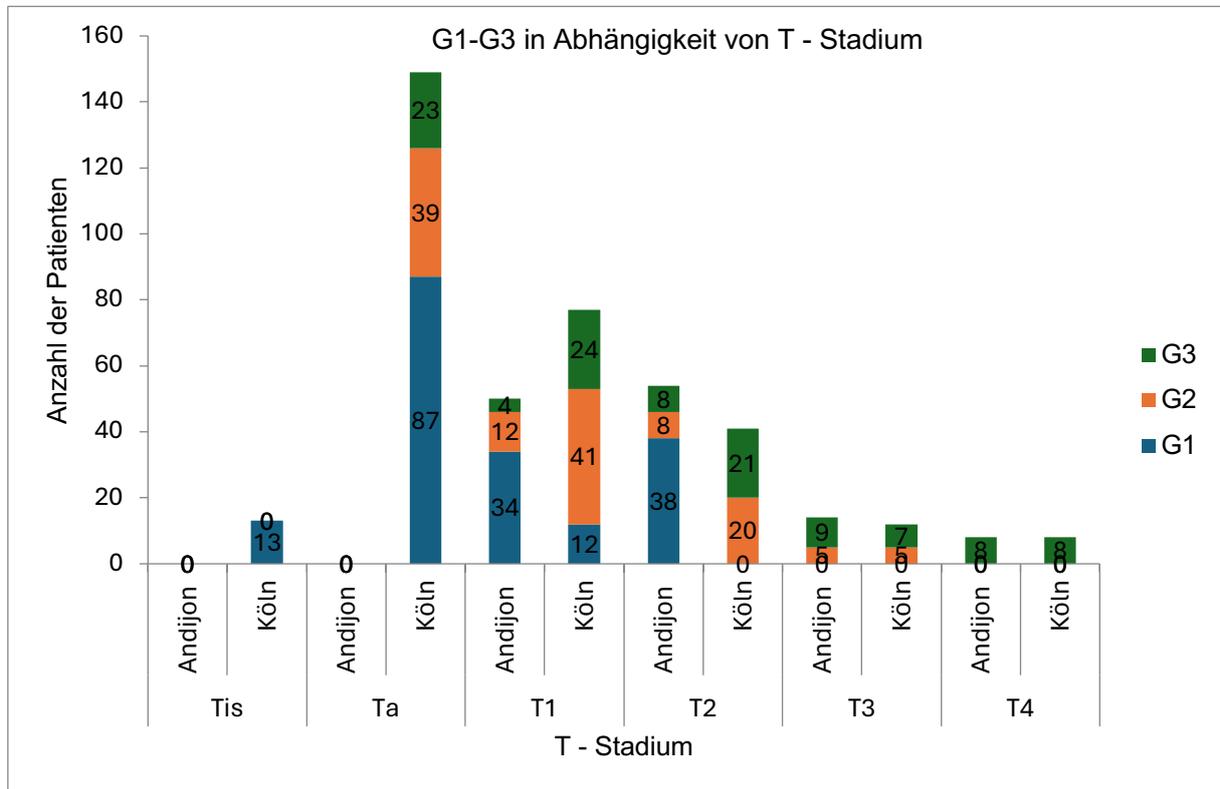


Abbildung 18: Differenzierungsgrad (G1-G3) in Abhängigkeit vom T-Stadium

4.4.4 Computertomographie als Staging

Die Computertomographie des Abdomens gilt als das erforderliche Verfahren beim Staging des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms. Mit diesem Verfahren sollen zwei wichtige Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist die lokale Ausdehnung des Harnblasentumors?
2. Liegen Lymphknoten- oder Fernmetastasen vor?

Daher wurden sowohl in Andijan wie auch in Köln Computertomographien für das präoperative Staging durchgeführt. Die CT zeigte bei 18 Patienten (6,8%) aus Andijan Lymphknotenmetastasen, in Köln war dies bei 13 Patienten der Fall. Die Lymphknotenmetastasen fanden sich beidseits iliakal, parailiakal, retroperitoneal, mesenterial und/oder paraaortal.

Bezüglich von Fernmetastasen wurde festgestellt: in Andijan hatten 6 Patienten (2,27%) Lebermetastasen, 9 Patienten (3,4%) Lungenmetastasen und 8 Patienten (3,0%)

Knochenmetastasen. In Köln hatten 4 Patienten (1,3%) eine Lebermetastasierung, 6 Patienten (2,0%) Lungenmetastasen und 1 Patient (0,33%) Knochenmetastasen.

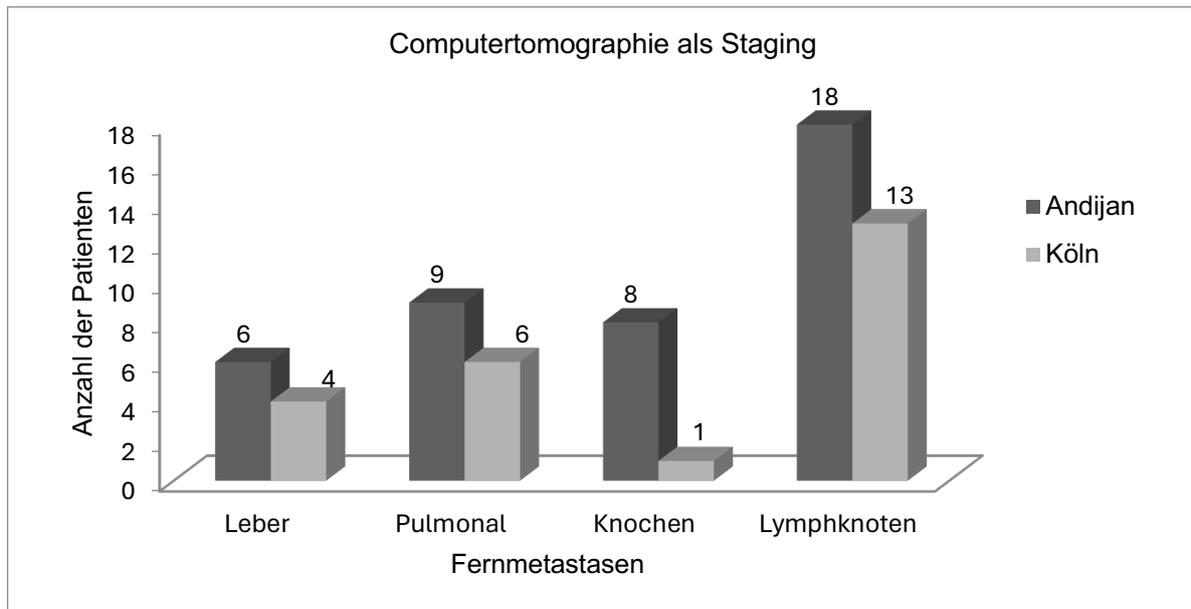


Abbildung 19: Computertomographie als Staging

4.5 Intravesikale Instillationstherapie bei pTa/pT1-Tumoren

4.5.1 Prozentuale Durchführung

In Andijan wurden bei 38 (43,6%) von 87 Patienten nach TUR-B eine Frühinstillation mit Doxorubicin 50 mg durchgeführt. In Köln wurde diese bei 137 (48,4%) von 283 Patienten unmittelbar nach TUR-B mit 40 mg Mitomycin C durchgeführt.

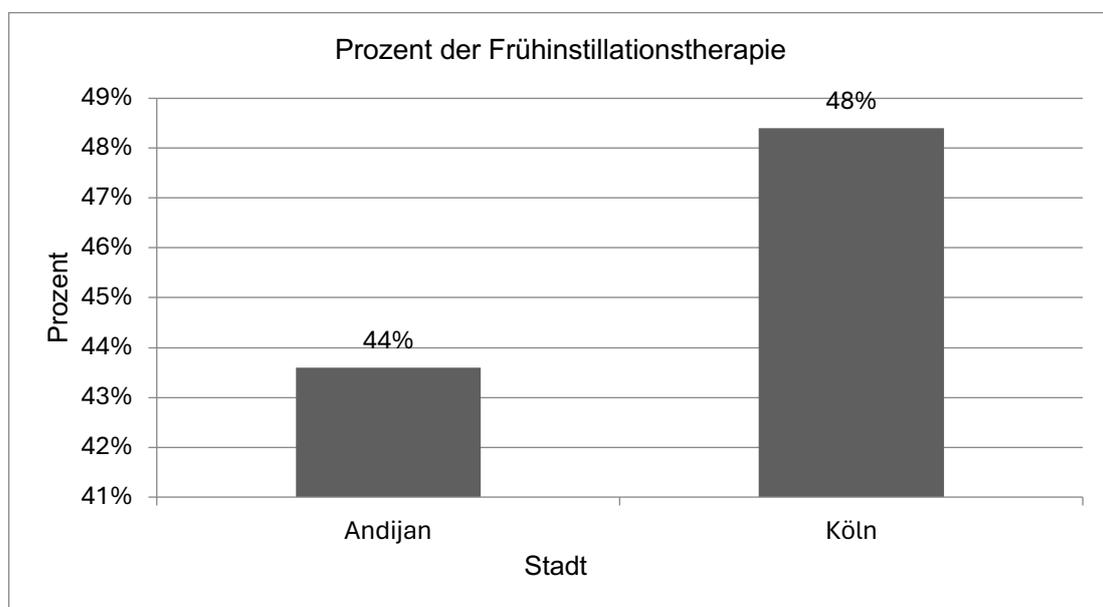


Abbildung 20: Prozent der Frühinstillationstherapie

4.5.2 Intravesikale Erhaltungstherapie

Eine intravesikale Erhaltungstherapie bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Tumor wurden bei 29 Patienten (11,0%) in Andijan mit intravesikaler Chemotherapie mit Doxorubicin 50 mg durchgeführt. In Köln wurden die Erhaltungstherapie bei 244 Patienten (86%) mit Mitomycin 40 mg und bei 22 Patienten (7,3%) mit BCG durchgeführt.

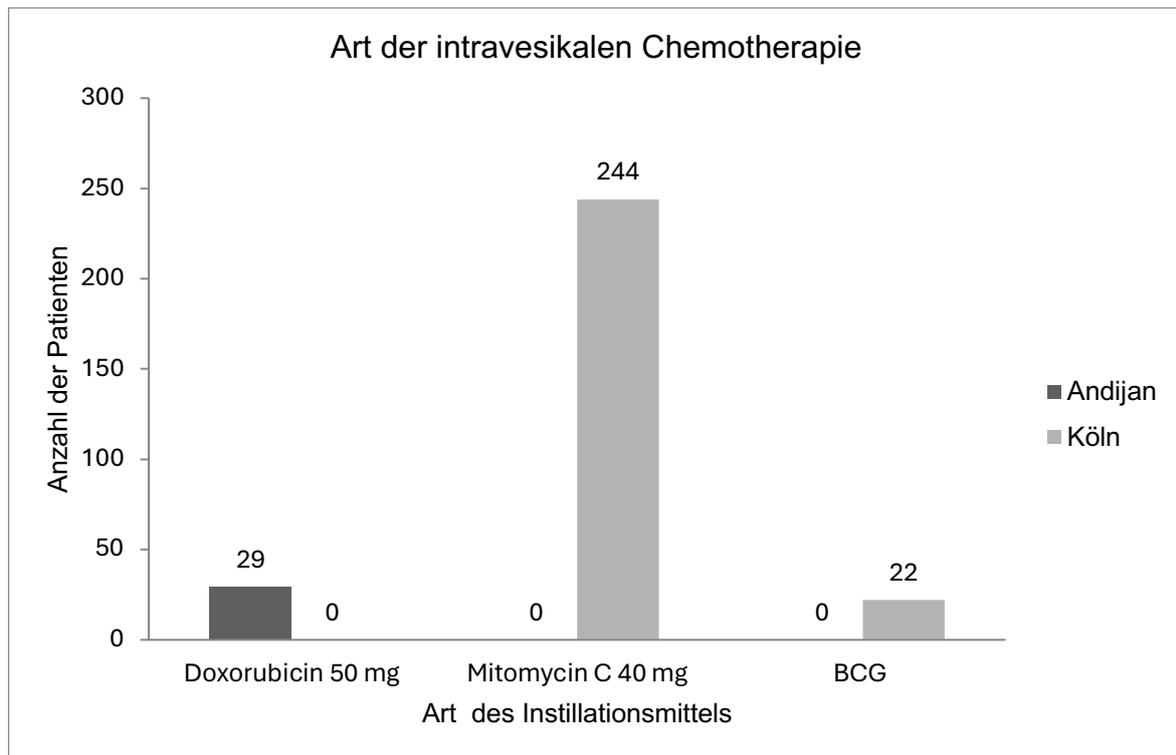


Abbildung 21: Art der intravesikalen Chemotherapie

4.6 Muskelinvasives Urothelkarzinom (pT2 - pT4)

4.6.1 Therapieverteilung radikale Zystektomie und Teilresektion

In Andijan wurde bei 44 Patienten (16,6%) mit muskelinvasivem Blasenkarzinom eine Blasenteilresektion, bei 36 Patienten (13,6%) eine Elektroresektion (tiefe TUR), bei 32 Patienten (12,1%) eine Elektrokoagulation und bei 17 Patienten (6,4%) eine radikale Zystektomie durchgeführt. Alle Zystektomien wurden im Zentrum in Tashkent gemacht. In Köln wurde bei 53 Patienten (17,6%) mit muskelinvasivem Blasentumor eine radikale Zystektomie durchgeführt und keine Blasenteilresektionen.

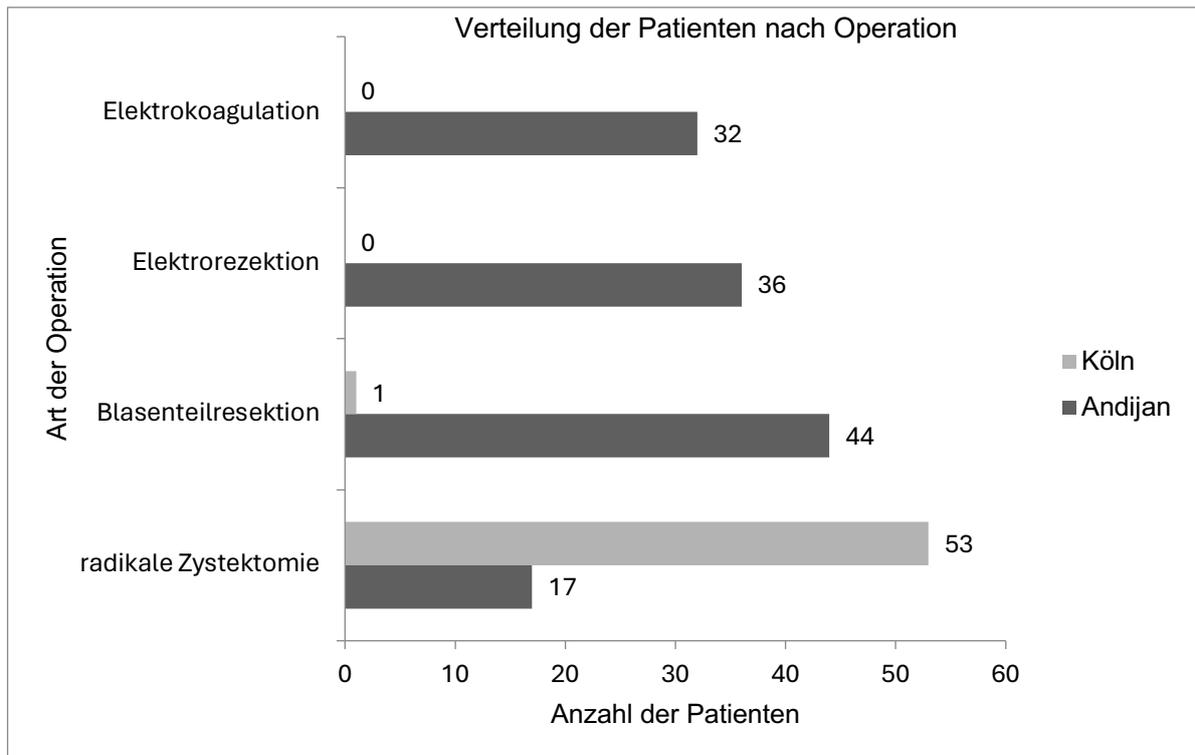


Abbildung 22: Verteilung der Patienten nach Operation

Als Harnableitung wurde in Andijan bei 99 Patienten (37,5%) ein Spülkatheter, bei 10 Patienten (3,78%) eine Ureterokutaneostomie und bei 7 Patienten (2,6%) eine Neoblaseanlage durchgeführt. Ileumconduits wurden in Andijan nicht durchgeführt. In Köln wurde bei 38 Patienten (12,6%) ein Ileumconduit, bei 12 Patienten (4,0%) eine Neoblase und bei 3 Patienten (1,0%) eine Ureterokutaneostomie vorgenommen.

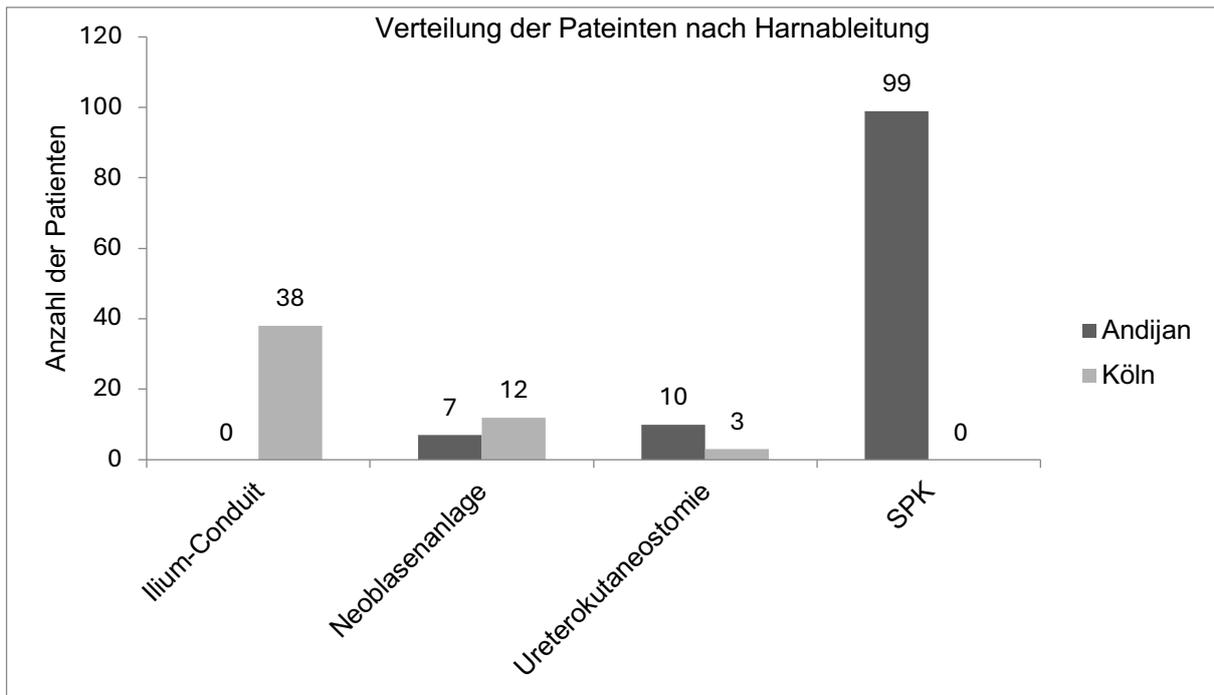


Abbildung 23: Verteilung der Patienten nach Harnableitung

4.6.2 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie und Strahlentherapie

In Andijan erhielten 32 Patienten (12,1%) eine Polychemotherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin, 13 Patienten (4,9%) wurden mit Gemcitabin und Cisplatin behandelt. In Köln wurden 15 Patienten (5,0%) mit Gemcitabin und Cisplatin behandelt.

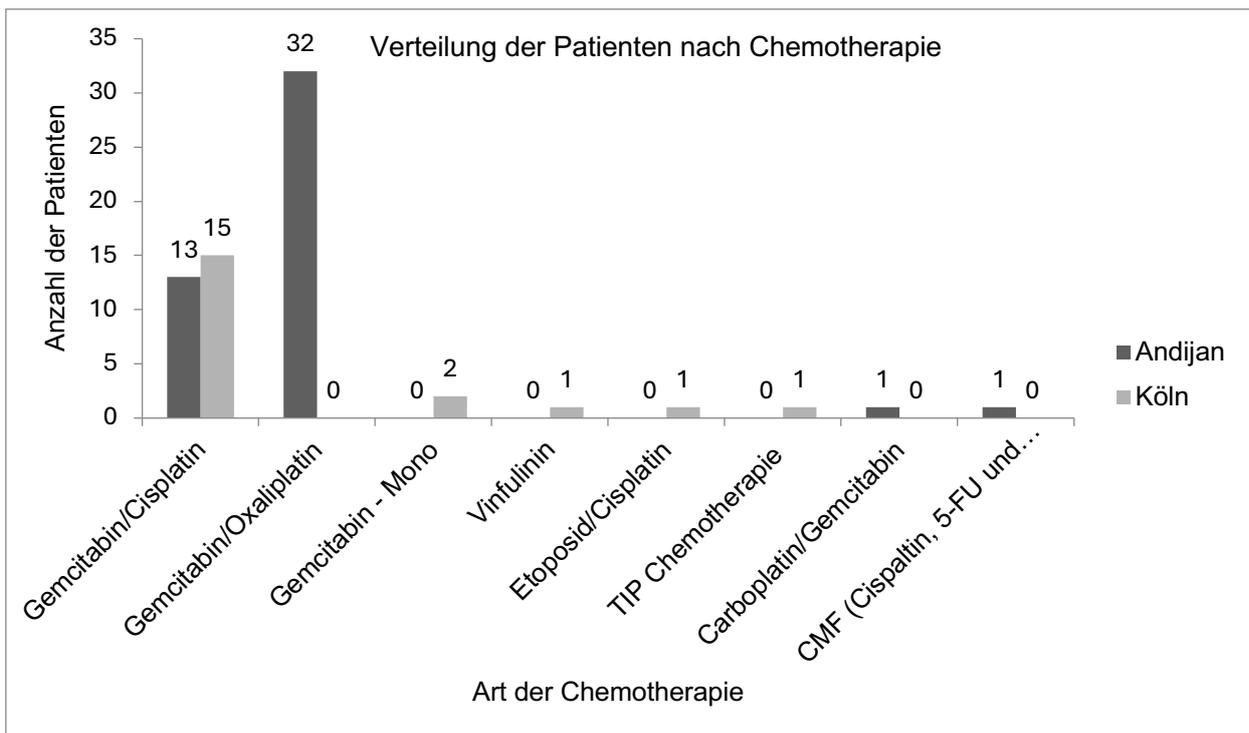


Abbildung 24: Verteilung der Patienten nach Chemotherapie

19 Patienten (7,1%) in Andijan erhielten zwei Zyklen, 10 Patienten (3,78%) 1 Zyklus. 4 Patienten (1,5%) erhielten dies als adjuvante Chemotherapie. In Köln wurden 6 Patienten (2,0%) mit zwei Zyklen, 6 Patienten (2,0%) mit drei Zyklen, 3 Patienten (1,0%) mit 4 Zyklen, ein Patient (0,33%) mit 5 Zyklen und ein Patient (0,33%) mit sechs Zyklen behandelt.

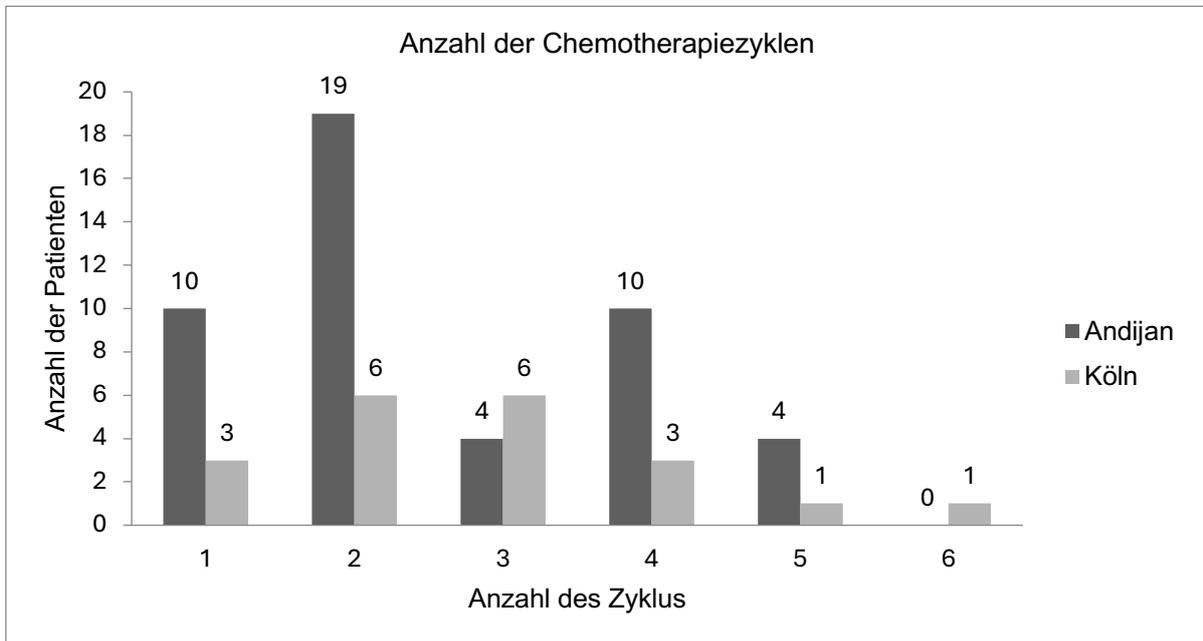


Abbildung 25: Anzahl der Chemotherapiezyklen

In Andijan wurden 49 Patienten (18,5%) mit Harnblasenkarzinom bei Lokalrezidiv bestrahlt. In Köln wurden 15 Patienten (5,0%) mit Harnblasenkarzinom primär bestrahlt.

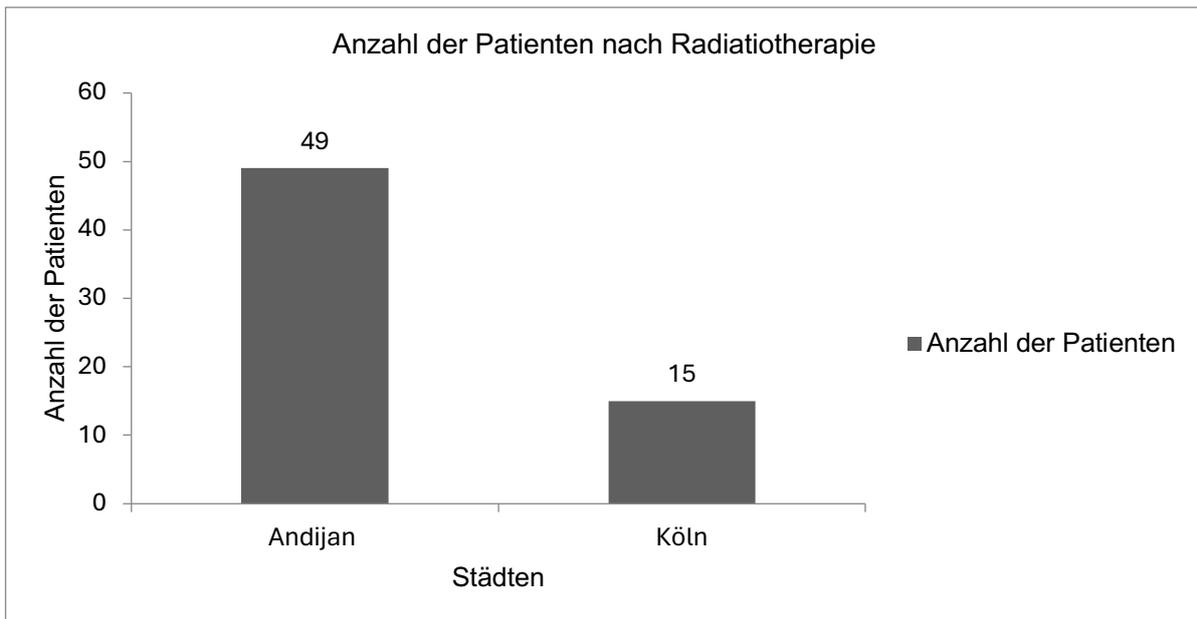


Abbildung 26: Anzahl der Patienten mit Radiotherapie

4.7 Daten zum Überleben

Bei der Untersuchung der Überlebensdaten wurde analysiert, wie viele Patienten zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung zum Stichtag 31.12.2016 noch lebten.

In Andijan lebten am 31.12.2016 noch 225 Patienten (85,2%). 39 Patienten (14,8%) waren bis zu diesem Zeitpunkt verstorben, davon 28 Patienten (10,6%) tumorbedingt. 11 Patienten (4,1%) verstarben an anderen Ursachen und nicht am Urothelkarzinom. In Köln waren 5 Patienten (1,6%) bis zu diesem Zeitpunkt verstorben, davon 2 Patienten (0,66%) tumorbedingt. 3 Patienten (1,0%) waren an anderen Ursachen verstorben.

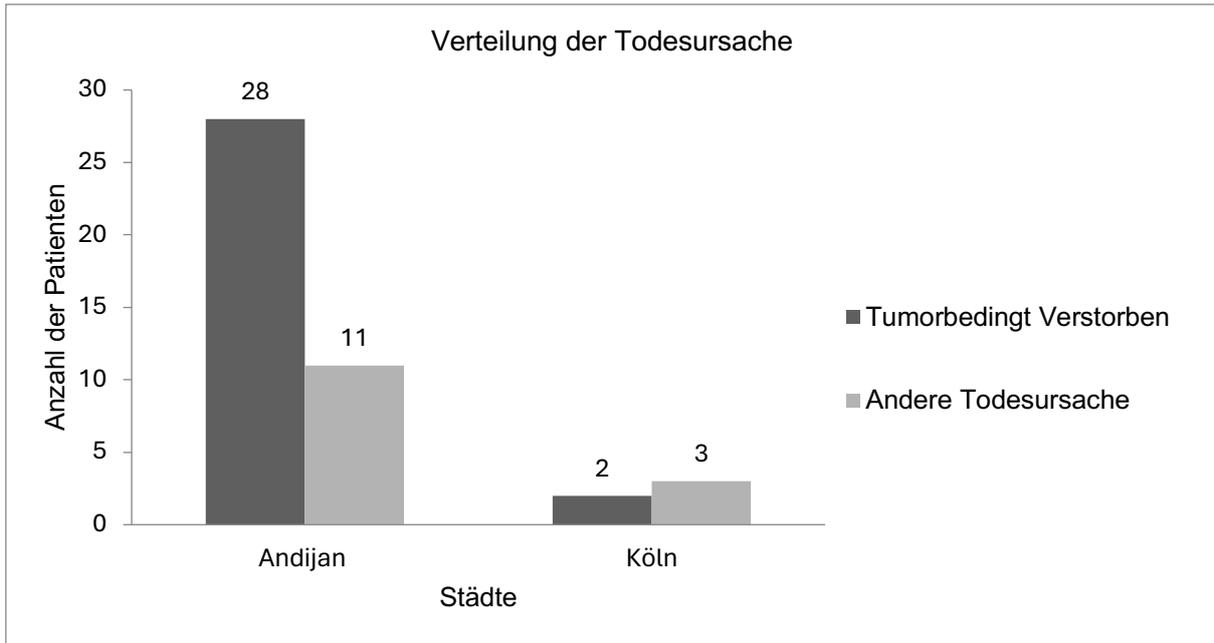


Abbildung 27: Verteilung der Todesursache

Somit waren 10,6% der Patienten aus Andijan tumorbedingt verstorben, in Köln war dies bei 0,6 % der Patienten der Fall.

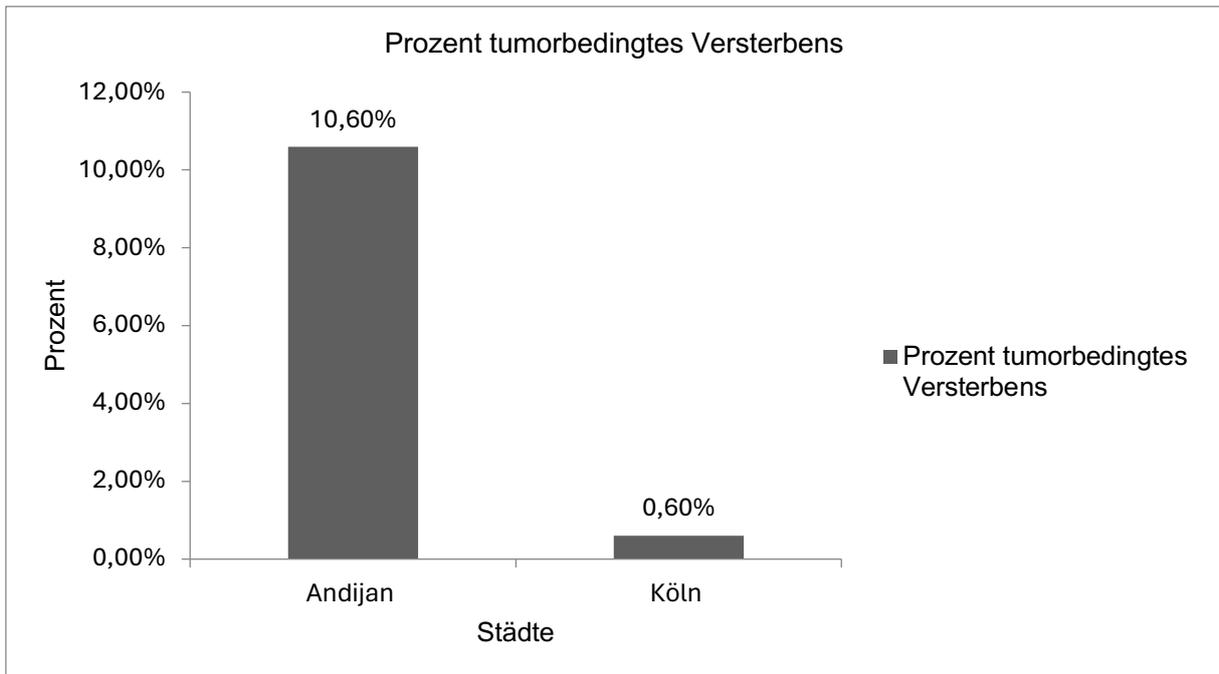


Abbildung 28: Prozent des tumorbedingten Versterbens

5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Unterschiede in der Häufigkeit, Diagnostik und Behandlung des Blasen Tumors zwischen Deutschland und Usbekistan zu analysieren. Durch den Vergleich der gewonnenen Ergebnisse aus zwei großen Kollektiven soll ein Konzept zur Verbesserung der Früherkennung, der Diagnostik, der Therapie und der Nachsorge des Blasen Tumors in Usbekistan entwickelt werden.

5.1 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung lag in Andijan bei 4,07 zu 1 (männlich zu weiblich), in Köln bei 3,32 zu 1. Daraus lässt sich schließen, dass entweder Männer in Andijan relativ häufiger von Blasenkrebs betroffen sind als in Köln oder Frauen in Andijan seltener an Blasenkrebs erkranken als in Köln. In Deutschland holen die Frauen in der Inzidenz auf, was allgemein damit erklärt wird, dass heute mehr Frauen in Deutschland rauchen als früher. In dieser Untersuchung war der Anteil an Patienten und Patienten mit dokumentierter Raucheranamnese allerdings in beiden Kollektiven sehr gering, so dass das Rauchverhalten in beiden Gruppen nicht als Erklärung herangezogen werden kann.

In anderen Studien aus vergleichbaren Ländern, z.B. Sri Lanka, wurde das Geschlechterverhältnis bei Blasenkrebs mit 4:1 (Männer zu Frauen) bestimmt. In zwei anderen Studien, die am National Hospital of Sri Lanka (NHSL) durchgeführt wurden, betrug das Verhältnis zwischen Männern und Frauen 5,5 zu 1 und 9 zu 1⁸⁷. Diese Studien aus Sri Lanka zeigen somit alle ein noch höheres Anteilsverhältnis von Männern als in den westlichen Ländern, wie dies auch in anderen südasiatischen Ländern zu finden ist^{88,89}. Die geringe Prävalenz des Rauchens bei Frauen in Sri Lanka könnte auch hier der Grund für diesen Unterschied sein.

In Indien lag das Verhältnis zwischen Männern und Frauen bei 8,6 zu 1. Insgesamt 74% der Männer und 22% der Frauen mit Blasenkrebs rauchten oder nahmen Tabak in irgendeiner Form zu sich⁸⁸.

Für Ägypten wurde in einer Studie ein Verhältnis von 4 zu 1 zwischen Männern und Frauen bei Blasenkrebs ermittelt, was mit anderen großen Studien aus Ägypten übereinstimmt. Diese geschlechtsspezifische Diskrepanz könnte ebenfalls auf Unterschiede im Ausmaß der Exposition gegenüber Umwelt- oder Lebensstilfaktoren hinweisen (Schistosomeninfektion, Rauchen, Chemikalien am Arbeitsplatz oder in der Landwirtschaft)⁹⁰.

Laut GLOBOCAN-Daten wurden im Jahr 2018 schätzungsweise 550.000 Menschen mit Blasenkrebs diagnostiziert. Dies macht etwa 3 % aller neuen Krebsdiagnosen aus. Die Länder mit den höchsten Raten an Blasenkrebs finden sich überwiegend in Süd- und Westeuropa sowie in Nordamerika. Während Griechenland die höchste Rate an Blasenkrebs bei Männern

aufweist, hat der Libanon die höchste Rate bei Frauen. Die Region mit der höchsten Rate an Blasenkrebs bei Frauen ist jedoch Südeuropa (wie bei den Männern), wo schätzungsweise 26,5/100.000 Männer und 5,5/100.000 Frauen jedes Jahr an dieser Krankheit erkranken. Zu den Regionen mit der niedrigsten Inzidenz von Blasenkrebs gehören das mittlere Afrika, Zentralamerika und Westafrika, größtenteils Länder, die auf dem Index der sozialen Entwicklung unter dem Durchschnitt liegen. Dies kann möglicherweise auf eine geringere Belastung durch Industriechemikalien und einen begrenzten Zugang zu Tabak zurückzuführen sein⁹¹.

In unserer Vergleichsstudie lagen in Köln bei den Frauen relativ mehr fortgeschrittene Tumore vor als bei den Männern. Im Gegensatz dazu, hatten die Männer in Andijan häufiger Blasenkrebs in fortgeschrittenes Stadium. In einer Studie zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden beim Blasenkrebs wurden bei einem Geschlechtsverhältnis von 2,2:1 die Tumore bei Männern in einem deutlich jüngeren Alter diagnostiziert als bei Frauen (mittleres Alter 62 Jahre bzw. 67 Jahre; $P < 0,001$). Hinsichtlich der Histologie der Tumore wurde jedoch kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt, aber muskelinvasive Tumore traten bei Männern häufiger auf als bei Frauen (39,8 % gegenüber 34,5 %; $P = \text{NS}$)⁹².

Bei Frauen dauerte es länger als bei Männern, bis ein Urologe aufgesucht wurde, um eine Hämaturie zu untersuchen. Diese Ergebnisse könnten die Unterschiede in den Stadien der Blasenkrebsdiagnose erklären und Aufschluss über die Bemühungen geben, geschlechtsspezifische Unterschiede im Stadium des Blasenkrebses und bei den Behandlungsergebnissen zu verringern⁹³.

5.2 Patientenalter

Das Durchschnittsalter nach Geschlechterzugehörigkeit lag in Andijan bei den Männern bei 60,4 Jahren und bei den Frauen bei 59,7 Jahren, in Köln bei den Männern bei 68,7 Jahren und bei den Frauen bei 67,9 Jahren. In der Literatur wird beschrieben, dass das mittlere Krankheitsalter für Männer bei 74 und für Frauen bei 76 Jahren liegt⁹⁴. Damit sind unsere erhobenen Daten in Bezug auf das Durchschnittsalter niedriger, als in der Literatur beschrieben⁹⁴. In Andijan waren 46,6% der Patienten über 60 Jahre alt, in Köln 78,8% der Patienten. Für den Vergleich zwischen Andijan und Köln ergibt sich, dass Patienten in Usbekistan anscheinend früher an Blasenkrebs erkranken als in Deutschland.

Das Harnblasenkarzinom gilt in Europa eine maligne Alterskrankheit, Männer leiden an Blasenkrebs im Mittel im 72. und Frauen im 74. Lebensjahr⁹⁵. Das primäre Erkrankungsalter variiert zwischen verschiedenen Studien und schwankt zwischen 65 und 70 Jahren⁹⁶. Aber die Altersangaben in den jeweiligen Studien weisen keinen genauen Bezug zu den jeweiligen Tumorstadien aus.

5.3 Risikofaktoren

In der vorliegenden Arbeit wurde als wahrscheinlicher Risikofaktor das Rauchen angenommen. Tatsächlich war die Rate an anamnestisch festgestellten Rauchern in beiden Kollektiven niedrig: 8 Raucher (3%) und 217 Nichtraucher (82%) wurden in Andijan gezählt, in Köln waren es 21 Raucher (7%) und 255 Nichtraucher (85%). Dies ist an sich überraschend, mag aber daran liegen, dass anamnestische Angaben oft nicht ausreichend aussagekräftig sind.

Rauchen ist als starker Risikofaktor für Blasenkrebs nachgewiesen⁹⁷. Klinische Leitlinien zur Hämaturieabklärung empfehlen deshalb eine gründliche Untersuchung von Patienten, die in der Vergangenheit geraucht haben⁹⁸. Die Einhaltung dieser Empfehlung ist in der Praxis jedoch unzureichend; in einer Studie zur Hämaturiediagnostik bei Hausärzten und fand man keinen Unterschied in der Überweisungsrate zum Urologen zwischen Rauchern und Nichtrauchern⁹⁹. Friedlander et al.¹⁰⁰ berichtete außerdem, dass eine positive Raucheranamnese keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Durchführung einer Bildgebung oder einer Zystoskopie hatte. Darüber hinaus fanden Elias et al.¹⁰¹ bei 1502 amerikanischen Patienten, bei denen ein hohes Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken vorlag, dass Rauchen sogar mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden war, keine Zystoskopie (OR 3,84, 95% CI 1,06-14,3; P=0,04) und keine Zystoskopie mit Bildgebung (OR 2,43, 95% CI 1,12-5,26; P=0,025) zu erhalten. Zusammenfassend lässt sich daraus ableiten, dass Raucher offenbar nicht häufiger oder vielleicht sogar seltener eine umfassende Untersuchung erhalten. Weitere Forschungsarbeiten zur Bewertung dieser Bevölkerungsgruppe sind erforderlich¹⁰².

Das Risiko für Blasenkrebs nimmt mit zunehmender Dauer des Rauchens linear zu und reicht von einem Odds Ratio (OR) von 1,96 nach 20 Jahren Rauchen (95% Konfidenzintervall [CI] 1,48-2,61) bis zu 5,57 nach 60 Jahren (CI 4,18-7,44). Zwischen der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und Blasenkrebs wurde eine Dosisbeziehung bis zu einem Schwellenwert von 15-20 Zigaretten pro Tag beobachtet (OR = 4,50 (CI 3,81-5,33)), danach wurde kein erhöhtes Risiko mehr festgestellt. Bei denjenigen, die das Rauchen aufgaben, wurde ein unmittelbarer Rückgang des Blasenkrebsrisikos beobachtet. Dieser Rückgang betrug über 30 % nach 1-4 Jahren, OR = 0,65 (0,53-0,79), und über 60 % nach 25 Jahren des Rauchstopps, OR = 0,37 (0,30-0,45). Aber auch nach 25 Jahren erreichte der Rückgang des Risikos nicht das Niveau der Nie-Raucher, OR= 0,20. (0,17-0,24). Der Anteil der Blasenkrebsfälle, der auf Nie-Raucher zurückzuführen war, betrug 0,66 (0,61-0,70) für alle Männer und 0,73 (0,66-0,79) für Männer unter 60 Jahren¹⁰³.

Bei den Patienten in Andijan wurde bei 87% eine chronische Harnwegsinfektion festgestellt, während nur bei 30% der Kölner Patienten eine Harnwegsinfektion diagnostiziert wurde.

Harnwegsinfekten, insbesondere chronische und rezidivierende, sind ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung eines Blasenkrebses. In einer Studie von Kantor et al. an 775 Fällen und 1076 Kontrollen hatten 26% der Blasenkrebspatienten und nur 19% der Kontrollen eine Harnwegsinfektion in der Vorgeschichte, was mit einem deutlich erhöhten Risiko für Blasenkrebs verbunden war (relatives Gesamtrisiko (RR) = 1,6; 95 Prozent Konfidenzintervall (CD 1,4-1,8). Die Risiken waren für Männer und Frauen ähnlich und stiegen auf das Zweifache bei Personen mit einer Vorgeschichte von drei oder mehr Infektionen¹⁰⁴.

Bezüglich einer beruflich bedingten Schadstoffexposition konnten 9,5% der Patienten aus Andijan keine Angaben zu ihrem Beruf bzw. zu einer eventuellen chemischen Exposition machen. Bei 2,3% der Patienten aus Köln konnten berufliche Risikofaktoren ermittelt werden. Dies kann bedeuten, dass in Andijan ein deutlich höheres berufliches Risiko für die Entstehung von Blasenkrebs besteht als in Köln; dies ist allerdings hypothetisch.

5.4 Klinische Symptomatik

In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl in Andijan wie in Köln die häufigsten Symptome Makrohämaturie und Dysurie waren (Andijan 78% bzw. 77%, Köln 63% bzw. 42%). Dies bedeutet auch, dass deutlich mehr Patienten in Andijan symptomatisch waren als in Köln. In der Literatur finden sich Hinweise, dass die schmerzlose Makrohämaturie¹⁰⁵ das häufigste Krankheitszeichen von Harnblasentumoren ist, in über 75% der Fälle auftritt und in etwa 30% der Fälle mit zystitischen Beschwerden einhergeht¹⁰⁶.

Hier sollte man erläutern, dass die mittlere Wartezeit für den Patienten mit einer Makrohämaturie bis zu einer adäquaten urologischen Untersuchung in Andijan länger als in Köln ist. Auch aufgrund der längeren Wartezeit in Andijan haben mehr Patienten einen fortgeschrittenen Tumor als die Patienten in Köln, die in einer angemessenen Zeit einen Termin zur Untersuchung erhalten. Die längere Wartezeit in Andijan liegt an mangelndem Fachpersonal und Instrumenten, die zur adäquaten urologischen Untersuchung notwendig sind.

In einer Populationsstudie zur Hämaturiediagnostik lag die mediane Zeit bis zum Beginn der Untersuchung 8 Tage (Bereich 0-378 Tage). Die mediane Zeitspanne war bei Männern und Frauen mit 8 bzw. 9 Tagen ähnlich, bzw. gleich. Ein Anspruch auf mindestens eine Komponente der Hämaturieuntersuchung bestand bei 87% der Kohorte. Bei Männern war es etwas wahrscheinlicher als bei Frauen, dass vor der Krebsdiagnose eine Zystoskopie durchgeführt wurde (72% vs. 70%, $P < .001$). Das erste Verfahren, mit dem die Untersuchung der Hämaturie eingeleitet wurde, war in 41% der Kohorte die Zystoskopie, was bei Männern und Frauen ähnlich war⁹³.

5.5 Komorbiditäten

In unserer Untersuchung war die am häufigsten erfasste Komorbidität in Andijan wie in Köln der Diabetes mellitus (1,9% bzw. 15%). Diese Erkrankung war in Köln aber deutlich häufiger. Auffallend war auch, dass in Köln die zweithäufigste Komorbidität eine zweite Tumorerkrankung war. Diese Befunde können möglicherweise damit erklärt werden, dass in Köln die Patienten älter waren als in Andijan.

Andere Studien zeigten, dass neben dem Industrialisierungsgrad das Alter und die hohe Lebenserwartung weitere Gründe sind, die die hohe Inzidenz von Blasenkrebs in den Industrieländern verursachen. In Übereinstimmung mit früheren Berichten nahm die Prävalenz von Blasenkrebs in unserer Studie mit zunehmendem Alter zu und erreichte ihren Höhepunkt bei Patienten im Alter von 50 bis 79 Jahren. Grundsätzlich ist der Zusammenhang zwischen Blasenkrebs und höherem Alter damit zu erklären, dass mit zunehmendem Alter mehr Zeit für die neoplastische Umwandlung zur Verfügung steht und die kumulative Exposition gegenüber Umweltkarzinogenen im Alter zunimmt. Außerdem nimmt altersbedingt die Entgiftung des Körpers ab und ebenfalls die Fähigkeit älterer Menschen, ihre Blase vollständig zu entleeren. Beide Faktoren führen zu einer längeren Verweildauer von Karzinogenen in der Harnblase¹⁰⁷. Eine Bewertung der Ernährungsgewohnheiten konnte in unserer retrospektiven Untersuchung nicht vorgenommen werden. Bezüglich der Ernährungsfaktoren wurde der Zusammenhang des Zusammenhangs zwischen sechs Komponenten des Index gesunder nordischer Lebensmittel (HNFI) und Blasenkrebs nur für den Verzehr von Fisch und Vollkornbrot ein signifikanter negativer Zusammenhang festgestellt (P-Wert < 0,05). Im Vergleich zu den Fällen war der Verzehr aller sechs Komponenten des HNFI (Fisch, Kohl, Gerste, Vollkornbrot, Äpfel und Birnen sowie Wurzelgemüse) bei den Kontrollen höher. Der Korrelationskoeffizient zwischen dem gesamten HNFI und seinen einzelnen Bestandteilen war bei Kohl am niedrigsten (0,18 bei Blasenfällen vs. 0,24 bei Kontrollen) und bei Wurzelgemüse (0,46 bei Blasenfällen vs. 0,61 bei Kontrollen) und Fisch (0,50 bei Blasenfällen vs. 0,49 bei Kontrollen) am höchsten¹⁰⁸.

5.6 Urethrozystoskopie

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 32,9% Patienten aus Andijan und circa 98% der Patienten aus Köln die Durchführung einer Blasenspiegelung vorgenommen, obwohl diese Untersuchung als wichtigste Diagnostik für Harnblasenkarzinome laut EAU-Leitlinien empfohlen wird. Damit kann man nachvollziehen, dass entweder aufgrund des Fehlens von Instrumenten oder aber aufgrund des Mangels von Fachpersonal deutlich weniger Blasenspiegelungen in Andijan durchgeführt wurden.

Für die Abklärung einer Hämaturie sind standardisierte Diagnosepfade wichtig. In einer populations-basierten Studie aus Skandinavien wurde die Abklärung über einen Diagnosepfad

mit der ohne einen Diagnosepfad bei Makrohämaturie verglichen¹¹⁰. Bei den Patienten, bei denen ein Blasenkrebs festgestellt wurde, vergingen über den standardisierten Versorgungspfad im Median 0 Tage (IQR 0-3) (n=250) von der makroskopischen Hämaturie bis zur Überweisung. Bei Patienten, die über den regulären Versorgungspfad diagnostiziert wurden, vergingen im Median 7 (IQR 1-55) Tage (n=141). Die entsprechende Vorlaufzeit vom Auftreten der Hämaturie bis zur Blasenkrebsdiagnose betrug 25 (10-47) Tage (n=252) bzw. 35 (11-99) Tage (n = 158) (p=0.01), die Zeit von der Überweisung bis zur transurethralen Resektion des Blasenkrebses betrug 39 (IQR 25-55) bzw. 45 (IQR 26-66) Tage (p=0.3). Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs, die mit radikaler Zystektomie oder externer Bestrahlung in kurativer Absicht behandelt wurden, betrug die Zeitspanne von der Diagnose bis zum Beginn der Behandlung (einschließlich des Beginns der neoadjuvanten Chemotherapie vor der radikalen Zystektomie) 92 bzw. 100 (IQR 72-138) Tage bzw. 92 Tage (p=0.5). (n=18¹¹⁰). Solche Studien zeigen, dass für die primäre Diagnose standardisierte Versorgungswerte von Bedeutung sind, aber letztendlich für die Therapie der muskelinvasiven Stadien wohl einer keine Bedeutung haben.

5.7 Sonographie

In unserer Studie wurden im Ultraschall in Andijan bei 29,5% der Patienten eine Raumforderung der Blase ohne Hydronephrose und bei 34,5% mit begleitender Hydronephrose nachgewiesen. In Köln zeigte sich bei nur 5% der Patienten eine Raumforderung der Blase (ohne Hydronephrose) und bei 6% der Patienten eine Raumforderung der Blase mit begleitender Hydronephrose. Der prozentuale Anteil der tumorbedingten Hydronephrosen war in Andijan deutlich höher als in Köln, was damit erklärt werden kann, dass in Andijan deutlich mehr fortgeschrittene Blasentumore diagnostiziert wurden.

Zur Bedeutung des Ultraschalls beim Blasenkarzinom gibt es unterschiedliche Studien. In einer kleinen Studie wurde die Sensitivität für den Ultraschall bei der Entdeckung von größeren Blasentumoren mit über 90% angegeben¹¹¹. Falsch-positive Befunde ergaben sich bei chronisch-bullöser Zystitis, bei großem Mittellappen, bei sonstigen Blasenwandverdickungen oder Bilharziose-Granulom. Falsch-negative Befunde ergaben sich bei kleineren Blasentumoren (<5 mm Durchmesser)¹¹¹.

5.8 Spülzytologie

Obwohl laut den EAU-Leitlinien eine Empfehlung zur Durchführung einer Urinzytologie vorliegt¹¹², zeigte unsere Untersuchung, dass diese in Andijan gar nicht durchgeführt wurde und in Köln auch nur bei einem Teil der Patienten.

Bei der Urinzytologie kann es notwendig sein, mehrere Untersuchungen durchzuführen. In einer Studie wurde gezeigt, dass bei high graden Tumoren sich die Sensitivität von ursprünglich 52,2 % bei einer Probe auf 78,3 % nach der dritten Probe verbesserte¹¹³. Bei der Sensitivität und Spezifität von spontan entleerten Urin- und Spülzytologie wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Die Urinzytologie ist wichtig für den Nachweis flacher Läsionen wie CIS und high grade Tumoren, dies unterstreicht die Bedeutung der Urinzytologie.¹¹³. Allerdings kann die Urinzytologie sowohl falsch-negative wie auch falsch-positive Ergebnisse haben.

Bis möglicherweise andere Markersystem die Urindiagnostik verbessert haben, werden Zystoskopie und Bildgebung des oberen Trakts Grundlage für die Untersuchung von Patienten mit Hämaturie bleiben¹¹⁴.

5.9 Die transurethrale Blasentumorresektion

In der vorliegenden Arbeit wurde nur bei 32 % Patienten aus Andijan eine transurethrale Resektion (TURB) durchgeführt, dagegen bei 94% aller Patienten aus Köln. Dass diese zentrale Form der Diagnostik und Therapie eines Blasentumors in Andijan so selten durchgeführt wird, hat mehrere Gründe. Erstens gibt es in Andijan zu wenige Urologen, zweitens steht zu wenig Instrumentarium zur Verfügung und drittens gibt es zu wenige Urologen, die in der TURB ausgebildet sind.

Auch wurde in Andijan keine sekundäre TURB durchgeführt. Diese ist zumindest bei pT1 Tumoren der empfohlene Standard. Auch soll bei inkompletter Erstresektion oder fehlendem Nachweis von Detrusormuskel innerhalb von 2-6 Wochen eine zweite TURB durchgeführt werden¹¹⁵⁻¹¹⁷.

5.10 TNM-Stadium

In unserer Arbeit wies die überwiegende Mehrzahl der Patienten aus Köln ein Karzinom im Stadium pTa (49,7%) auf. In Andijan wurden hingegen keine Patienten im Stadium pTa diagnostiziert. Tumore im Stadium pT4 kamen in Köln bei 2,6% der Patienten vor, in Andijan hingegen bei 23,8% der Patienten. Muskel-invasive Tumore waren in Andijan deutlich häufiger als in Köln.

Dieser Vergleich zeigt, dass in Andijan fortgeschrittene (pT2) und weit fortgeschrittene (pT4) Blasentumore sehr viel häufiger als in Köln auftraten. Dies ist am ehesten durch die bessere Diagnostik in Köln und dadurch mögliche frühere Diagnose zu erklären.

Im Vergleich mit der Literatur wurden in den Studien von Zurkirchen et al¹¹⁸, Grimm et al¹¹⁹ und Herr¹²⁰ mit 24,7% bis 36% muskel-invasiver Tumore relativ höhere Anteile angegeben als

in unserem Kollektiv in Köln. Auch in anderen Studien überwiegen die nicht-muskelinvasiven Tumore bei weitem.¹²¹

Auch bezüglich des Lymphknotenbefalls waren Patienten mit positiven Lymphknoten in Andijan sehr viel häufiger als in Köln, was einhergeht mit der Beobachtung, dass fortgeschrittene Tumore in Andijan sehr viel häufiger waren. Bei der Metastasenfreiheit bestand aber zwischen den Kollektiven aus Köln und Andijan kein wesentlicher Unterschied (90,5% bzw. 94%).

5.11 G1-G3 in Abhängigkeit von T-Stadium

Auch der Vergleich der Tumordifferenzierung ergab analog zu den Tumorstadien, dass in Andijan deutlich mehr schlecht differenzierte Tumore vorkamen als in Köln.

5.12 Intravesikale Instillationstherapie bei pTa/pT1-Tumoren

Das Rezidiv- und Progressionsrisiko kann für jeden einzelnen Patienten anhand des EORTC-Scoring-Systems und der Risikotabellen abgeschätzt werden. Diese Klassifikation die Empfehlung einer adjuvanten Behandlung von Bedeutung. Bei Patienten mit einem Tumor mit niedrigem Risiko wird eine sofortige intravesikale Chemotherapie empfohlen. Patienten mit einem Tumor mit mittlerem Risiko sollten eine sofortige Chemotherapie erhalten, gefolgt von einer einjährigen intravesikalen Volldosis Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Immuntherapie oder weiteren Chemotherapien für maximal ein Jahr. Bei Patienten mit Hochrisikotumoren ist eine intravesikale Volldosis-BCG für 1-3 Jahre angezeigt¹²²

In beiden Kollektiven, Andijan und Köln, wurde eine Frühinstillation nach TURB durchgeführt (Doxorubicin oder Mitomycin), in Köln bei 48,4%, in Andijan bei 43,6%. Allerdings wurde die TURB in Andijan deutlich seltener durchgeführt. Eine Erhaltungstherapie mit intravesikaler Instillationstherapie wurde in Köln deutlich häufiger durchgeführt als in Andijan. Auch wurde in Andijan kein BCG verwendet.

Wiederum ergibt sich aus der Tatsache, dass in Andijan deutlich mehr fortgeschrittene Blasen Tumore vorkamen, dass deshalb auch weniger intravesikale Therapien durchgeführt wurden.

5.13 Therapieverteilung radikale Zystektomie und Teilresektion

In Andijan trotz des hohen Anteils an muskel-invasiven Karzinomen nur in 6,4% eine radikale Zystektomie durchgeführt, dagegen viele andere größtenteils palliative operative Therapien. Bei 16,6% der Patienten wurde in Andijan eine Blasen teilresektion durchgeführt; in Köln wurden gar keine solche Operationen vorgenommen. Laut EAU-Leitlinien wird die radikale Zystektomie für Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs T2-T4a, N0-Nx, M0 empfohlen. Die Gründe für diese Situation in Andijan liegen darin, dass es keine Urologen mit Ausbildung

in der radikalen Zystektomie gibt. Patienten müssen dafür in die Hauptstadt nach Tashkent geschickt werden.

Auch ist auffallend, dass in Köln bei 12,6% der Patienten als Harnableitung ein Ileum-Conduit durchgeführt wurde, während in Andijan diese weltweit am häufigste angewandte Form der Harnableitung gar nicht durchgeführt wird. Die Gründe dafür sind kultureller Art, dass nämlich im islamischen Kulturkreis Usbekistans nasse Harnableitungen als unrein angesehen werden und Patienten deshalb dazu meist nicht bereit sind.

5.14 Neoadjuvante oder adjuvant Chemotherapie und Radiotherapie

In Andijan wurde häufiger eine Chemotherapie durchgeführt, was wiederum an der größeren Anzahl fortgeschrittener liegt. Die in Andijan angewandten Chemotherapieschemata waren oft andere als die von Leitlinien empfohlenen, was daran liegt, dass in Andijan die Chemotherapie von Onkologen und nicht wie in Köln von Urologen durchgeführt wird. Auch wurde in Andijan, wiederum bei mehr fortgeschrittenen Tumoren, häufiger auf die Möglichkeit der Radiotherapie zurückgegriffen.

5.15 Daten zum Überleben

10,6% der Patienten aus Andijan waren tumorbedingt verstorben, in Köln dagegen nur 0,6%. Auch hier erklärt sich dies aus den bezüglich der Tumorstadien unterschiedlich zusammengesetzten Kollektiven.

Bezüglich der Überlebensraten beim Blasenkrebs wurde im internationalen Vergleich festgestellt, dass in China, Singapur, Südkorea und der Türkei die mittleren relativen Überlebensraten (adjusted relative survival rate, ASRS) bei 71-78 % liegen¹⁰⁹. Am niedrigsten war die Überlebensrate in Gambia, wo die ASRS bei keiner Krebsart über 22 % lag, und in Uganda, wo die ASRS bei keiner Krebsart über 13 % lag. Ein Vergleich der maximalen und minimalen Überlebensrate nach Registern in ein und demselben Land zeigte deutliche regionale Unterschiede für alle Krebsarten in China, die meisten Krebsarten in Indien, einige Krebsarten in Thailand und Kehlkopfkrebs in Südkorea. Die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate und der Anteil der Fälle mit verschiedenen Kategorien der Tumorstadien wurden für acht Krebsarten für Länder mit besser bzw. weniger entwickelten Gesundheitsdiensten verglichen. Daten über Tumorstadien waren aus keinem afrikanischen Land verfügbar. Von den Ländern mit besser entwickelten Gesundheitssystem waren Daten zum Tumorstadium aus Singapur für alle Krebsarten, aus der Türkei für die meisten Krebsarten und aus Hongkong nur für Brustkrebs verfügbar. Die verfügbaren Daten über das Tumorstadium aus diesen Ländern wurden für jeden Standort zusammengefasst und als Gruppe A klassifiziert. Ebenso wurden die Daten über das klinische Ausmaß der Erkrankung

aus Ländern mit weniger entwickelten Gesundheitsdiensten als Gruppe B zusammengefasst. Bei lokalisierten Krebserkrankungen der Brust, des Dickdarms, des Kehlkopfs, der Eierstöcke und der Harnblase, sowie bei allen regionalen Erkrankungen an allen Standorten war die Überlebensrate in Gruppe A höher als die in Gruppe B¹⁰⁹.

5.16 Limitation der Untersuchung

Ein Vergleich von zwei sehr verschiedenen Kliniken in sehr verschiedenen Ländern mit großen Unterschieden in der Epidemiologie, Diagnostik und Behandlung einer bestimmten Erkrankung wie dem Harnblasenkarzinom kann naturgemäß nur beschreibenden, also deskriptiven, Charakter haben. Statistische Analysen sind dabei wenig hilfreich, da die Kollektive und die Erhebungsmethoden in den beiden Kliniken sehr unterschiedlich waren.

Das Problem der Raucheranamnese, die ja bedeutsam für die Karzinogenese des Blasenkarzinoms ist, wurde bereits erwähnt. Die Zuverlässigkeit der Anamneseerhebung und –dokumentation bezüglich einer Raucheranamnese muss sowohl für Köln, insbesondere aber für Andijan angezweifelt werden. Die angegebenen Häufigkeiten für eine positive Raucheranamnese im gesamten Lebensverlauf sind in beiden Fällen nicht glaubhaft. Auch wurde bei ‚Raucheranamnese‘ der Konsum von Kautabak nicht einbezogen, was zumindestens in Usbekistan durchaus von Bedeutung ist.

Auch die Bewertung der Tumorstadien unterliegt dem Bias, dass in Andijan ganz überwiegend die Diagnose Blasenkrebs erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt wurde. Dies erklärt sich durch die Unterschiede der Gesundheitssysteme, in dem in Usbekistan Behandlungskosten oft noch vom Patienten bzw. der Familie aufgebracht werden müssen, was oft dazu führt, dass ärztliche Hilfe erst spät in Anspruch genommen wird.

So ergibt sich der Wert dieser Arbeit darin, dass ein rein deskriptiver Vergleich erstellt wurde, der ein Zustandsbild in Köln und Andijan zum gleichen Zeitpunkt erhebt und exemplarisch die oft eklatanten Unterschiede zwischen den beiden Gesundheitssystemen aufzeigt.

5.17 Zusammenfassung

Der Vergleich zwischen der Klinik in Andijan und der in Köln ergab deutliche Hinweise dafür, dass die Diagnose eines Blasenkarzinoms in Usbekistan viel zu spät erfolgt. Deshalb werden die Mehrzahl der Patienten in Andijan erst im lokal fortgeschrittenen Stadium mit Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Daher sind die tumorspezifischen Überlebensraten deutlich schlechter als in Deutschland.

Auch wird die zentrale urologische Operationstechnik beim Blasentumor, die TURB, in Andijan selten angewandt, was wiederum dazu beiträgt, dass die Diagnose oft zu spät gestellt wird.

Die Ursachen liegen in der Struktur des Gesundheitswesens in Usbekistan. Verbesserungen in der Ausstattung und in der Ausbildung von Fachpersonal ist offenbar erforderlich.

6. Literaturverzeichnis

1. American Cancer Society. <https://www.cancer.org>, 2024.
2. Krebs in Deutschland 2019/2020, Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert-Koch-Institut, www.krebsdaten.de, 2024.
3. N.K Murathodjaev TKH, M.D Djuraev Onkologie 2002.
4. Bray F et al. Cancer incidence in five continents: inclusion criteria, highlights from volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer* 2015; (137(9):2060–2071).
5. Bray F, Znaor A, Cueva P, et al. Planning and developing population-based cancer registration in low-or middle-income settings. 2021.
6. Lee LW, Davis E, Jr. Gross urinary hemorrhage: a symptom, not a disease. *J Am Med Assoc* 1953; **153**(9): 782-4.
7. Froom P, Ribak J, Benbassat J. Significance of microhaematuria in young adults. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; **288**(6410): 20-2.
8. Horstmark J G LOD, Farsund T. Seasonal variations of symptoms and occurrence of human bladder carcinomas *Scand J Urol Nephrol* 1984; **18**: 107-111.
9. Talbot RW, Bannister JJ, Hills NH. A haematuria diagnostic service in a district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl* 1984; **66**(5): 348-50.
10. Utz DC, Zincke H. The masquerade of bladder cancer in situ as interstitial cystitis. *J Urol* 1974; **111**(2): 160-1.
11. Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol* 2012; **188**(6 Suppl): 2473-81.
12. Nielsen M, Qaseem A. Hematuria as a Marker of Occult Urinary Tract Cancer: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; **164**(7): 488-97.
13. Jung H, Gleason JM, Loo RK, Patel HS, Slezak JM, Jacobsen SJ. Association of hematuria on microscopic urinalysis and risk of urinary tract cancer. *J Urol* 2011; **185**(5): 1698-703.
14. Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, et al. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc* 2013; **88**(2): 129-38.
15. Jichlinski P. New diagnostic strategies in the detection and staging of bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2003; **13**(5): 351-5.
16. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; **54**(2): 303-14.
17. Moll R, Schiller DL, Franke WW. Identification of protein IT of the intestinal cytoskeleton as a novel type I cytokeratin with unusual properties and expression patterns. *J Cell Biol* 1990; **111**(2): 567-80.
18. Harnden P, Mahmood N, Southgate J. Expression of cytokeratin 20 redefines urothelial papillomas of the bladder. *Lancet* 1999; **353**(9157): 974-7.
19. Goodison S, Rosser CJ, Urquidí V. Bladder cancer detection and monitoring: assessment of urine- and blood-based marker tests. *Mol Diagn Ther* 2013; **17**(2): 71-84.
20. Giannopoulos A, Manousakas T, Gounari A, Constantinides C, Choremi-Papadopoulou H, Dimopoulos C. Comparative evaluation of the diagnostic performance of the BTA stat test,

NMP22 and urinary bladder cancer antigen for primary and recurrent bladder tumors. *J Urol* 2001; **166**(2): 470-5.

21. Kundal VK, Pandith AA, Hamid A, Shah A, Kundal R, Wani SM. Role of NMP22 Bladder Check Test in early detection of bladder cancer with recurrence. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; **11**(5): 1279-82.
22. Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2005; **293**(7): 810-6.
23. Wadhwa N, Jatawa SK, Tiwari A. Non-invasive urine based tests for the detection of bladder cancer. *J Clin Pathol* 2012; **65**(11): 970-5.
24. Vrooman OP, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008; **53**(5): 909-16.
25. Miyake M, Goodison S, Rizwani W, Ross S, Bart Grossman H, Rosser CJ. Urinary BTA: indicator of bladder cancer or of hematuria. *World J Urol* 2012; **30**(6): 869-73.
26. Kriegmair M, Baumgartner R, Lumper W, Waidelich R, Hofstetter A. Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic therapy of superficial bladder cancer. *Br J Urol* 1996; **77**(5): 667-71.
27. Jichlinski P, Forrer M, Mizeret J, et al. Clinical evaluation of a method for detecting superficial surgical transitional cell carcinoma of the bladder by light-induced fluorescence of protoporphyrin IX following the topical application of 5-aminolevulinic acid: preliminary results. *Lasers Surg Med* 1997; **20**(4): 402-8.
28. Kriegmair M, Zaak D, Stepp H, et al. Transurethral resection and surveillance of bladder cancer supported by 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy. *Eur Urol* 1999; **36**(5): 386-92.
29. Filbeck T, Roessler W, Knuechel R, Straub M, Kiel HJ, Wieland WF. Clinical results of the transurethral resection and evaluation of superficial bladder carcinomas by means of fluorescence diagnosis after intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *J Endourol* 1999; **13**(2): 117-21.
30. Koenig F, McGovern FJ, Larne R, Enquist H, Schomacker KT, Deutsch TF. Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolevulinic acid. *BJU Int* 1999; **83**(1): 129-35.
31. Riedl CR, Danilchenko D, Koenig F, Simak R, Loening SA, Pflueger H. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol* 2001; **165**(4): 1121-3.
32. Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, et al. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J Urol* 2002; **168**(2): 475-8.
33. Brauers A, Jung P, Jakse G. Tumor-adopted diagnosis of bladder cancer. *Urol Int* 1999; **63**(1): 22-6.
34. Cummings KB. Carcinoma of the bladder: predictors. *Cancer* 1980; **45**(7 Suppl): 1849-55.
35. Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R, et al. Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol* 1983; **129**(4): 730-3.
36. Koss LG, Nakanishi I, Freed SZ. Nonpapillary carcinoma in situ and atypical hyperplasia in cancerous bladders: further studies of surgically removed bladders by mapping. *Urology* 1977; **9**(4): 442-55.

37. Kiemeney LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Koper NP, Verbeek AL, Debruyne FM. Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the Dutch South-East Co-Operative Urological Group. *Br J Urol* 1994; **73**(2): 164-71.
38. Kurth KH, Denis, L., Ten Kate, F. J. W., Sylvester, R., de Pauw, M., Bouffieux, C., Debruyne, F. M. J., Pavone-Macaluso, M., and Oosterlinck, W.. . Prognostic factors in superficial bladder tumors. *Problems in Urology*, 1992: 6: 471, .
39. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *Eur Radiol* 1996; **6**(2): 129-33.
40. MacVicar AD. Bladder cancer staging. *BJU Int* 2000; **86 Suppl 1**: 111-22.
41. Beer M, Schmidt H, Riedl R. [The clinical value of preoperative staging of bladder and prostatic cancers with nuclear magnetic resonance and computerized tomography]. *Urologe A* 1989; **28**(2): 65-9.
42. Voges GE, Tauschke E, Stockle M, Alken P, Hohenfellner R. Computerized tomography: an unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. *J Urol* 1989; **142**(4): 972-4.
43. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996; **167**(6): 1503-7.
44. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, de la Rosette JJ, van der Graaf M. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol* 1999; **9**(9): 1722-36.
45. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005; **66**(6 Suppl 1): 4-34.
46. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol* 2017; **18**(7): 849-51.
47. Lindemann-Docter K, Knuchel-Clarke R. [Histopathology of urothelial carcinomas: crucial for patient management]. *Urologe A* 2008; **47**(5): 627-36; quiz 37.
48. Hartwig Huland MGFHIRH, Hartwig Huland: . . Urologie. 3. Auflage. Heidelberg; 2006.
49. Eble J SG, Epstein J, Sesterhenn I. athology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. *WHO classification of tumours Lyon, France* 2016; **3**.
50. Moch H HP, Ulbright T, Reuter V. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. *4 Aufl Lyon, France* 2016; **4**.
51. C Z. Diagnostic and therapeutic aspects of Narrow Band Imaging in bladder cancer.
52. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; **70**(1): 93-105.
53. Nseyo UO, Lamm DL. Immunotherapy of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997; **13**(5): 342-9.
54. Mori K, D'Andrea D, Enikeev DV, Egawa S, Shariat SF. En bloc resection for nonmuscle invasive bladder cancer: review of the recent literature. *Curr Opin Urol* 2020; **30**(1): 41-7.
55. Grimberg DC, Shah A, Inman BA. En Bloc Resection of Bladder Tumors: Style or Substance? *Eur Urol* 2020; **78**(4): 570-1.

56. Merabishvili V, Iurkova I, Levchenko E, Shcherbakov A, Krotov N. The state of cancer care in Russia: lung cancer, patient survival (population study at the federal district level). *Voprosy onkologii* 2021; 492-500.
57. Dobruch J, Herr H. Should all patients receive single chemotherapeutic agent instillation after bladder tumour resection? *BJU Int* 2009; **104**(2): 170-4.
58. Oberhofer E. Blasenkarzinom: Mitomycin kurz nach der TURBT senkt das Rezidivrisiko. *Uro-News* 2018; **22**(1): 50-.
59. Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology* 2003; **61**(2): 338-41.
60. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol* 2019; **75**(4): 604-11.
61. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005; **48**(2): 202-5; discussion 5-6.
62. Witjes JA. Current recommendations for the management of bladder cancer. Drug therapy. *Drugs* 1997; **53**(3): 404-14.
63. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; **18**(17): 3068-77.
64. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; **39**(4): 937-43.
65. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; **389**(10064): 67-76.
66. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018; **391**(10122): 748-57.
67. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; **387**(10031): 1909-20.
68. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J Clin Oncol* 2017; **35**(19): 2117-24.
69. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; **18**(11): 1483-92.
70. Ciccarese C, Iacovelli R, Bria E, et al. Second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Defining the best treatment option among immunotherapy, chemotherapy, and

- antiangiogenic targeted therapies. A systematic review and meta-analysis. *Semin Oncol* 2019; **46**(1): 65-72.
71. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2016; **34**(26): 3119-25.
 72. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017; **18**(2): 212-20.
 73. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; **17**(11): 1590-8.
 74. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**(3): 312-22.
 75. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; **376**(11): 1015-26.
 76. Schmalz. Facharztwissen Urologie 3. Auflage
 77. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; **49**(3): 466-5; discussion 75-7.
 78. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994; **151**(1): 31-5; discussion 5-6.
 79. Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F, Lagrange W, Giani G. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol* 1988; **139**(2): 283-5.
 80. Utz DC, Farrow GM. Carcinoma in situ of the urinary tract. *Urol Clin North Am* 1984; **11**(4): 735-40.
 81. Bartsch G, Mitra AP, Cote RJ. Expression profiling for bladder cancer: strategies to uncover prognostic factors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; **10**(12): 1945-54.
 82. Birkhahn M, Mitra AP, Williams AJ, et al. Predicting recurrence and progression of noninvasive papillary bladder cancer at initial presentation based on quantitative gene expression profiles. *Eur Urol* 2010; **57**(1): 12-20.
 83. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001; **165**(3): 808-10.
 84. Ebos JM, Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; **8**(4): 210-21.
 85. Kim YK, Kim WJ. Epigenetic markers as promising prognosticators for bladder cancer. *Int J Urol* 2009; **16**(1): 17-22.
 86. Volkova MI. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with Bladder cancer 2014: 34.
 87. Sasikumar S WK, Karunaratne KA, Gobi U, Pathmeswaran A, Abeygunasekera AM. . Pathological Characteristics of Primary Bladder Carcinoma Treated at a Tertiary Care Hospital and Changing Demographics of Bladder Cancer in Sri Lanka. *Adv Urol* 2016;2016:5751647 doi: 10.1155/2016/5751647 Epub 2016 Jan 14 PMID: 26884756; PMCID: PMC4738954) 2016.

88. Gupta P, Jain M, Kapoor R, Muruganandham K, Srivastava A, Mandhani A. Impact of age and gender on the clinicopathological characteristics of bladder cancer. *Indian J Urol* 2009; **25**(2): 207-10.
89. Ahmed Z, Muzaffer S, Khan M, et al. Transitional cell carcinomas of the urinary bladder. A histopathological study. *J Pak Med Assoc* 2002; **52**(9): 396-8.
90. Felix AS, Soliman AS, Khaled H, et al. The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. *Cancer Causes Control* 2008; **19**(4): 421-9.
91. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**(6): 394-424.
92. Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. *Gen Med* 2008; **5**(4): 385-94.
93. Garg T, Pinheiro LC, Atoria CL, et al. Gender disparities in hematuria evaluation and bladder cancer diagnosis: a population based analysis. *J Urol* 2014; **192**(4): 1072-7.
94. Quelle: Robert Koch Institut wrd. Alters–spe–zi–fi–sche Erkran–kungs–raten nach Geschlecht ICD-10 C67, Deutsch–land, 2013 – 2014. 2017.
95. al. RKle. 2010.
96. Hautmann S, Chun KH, Currlin E, Braun P, Huland H, Juenemann KP. Refluxing chimney versus nonrefluxing LeDuc ureteroileal anastomosis for orthotopic ileal neobladder: a comparative analysis for patients with bladder cancer. *J Urol* 2006; **175**(4): 1389-93; discussion 93-4.
97. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000; **89**(3): 630-9.
98. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Jr., et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* 2001; **57**(4): 604-10.
99. Buteau A, Seideman CA, Svatek RS, et al. What is evaluation of hematuria by primary care physicians? Use of electronic medical records to assess practice patterns with intermediate follow-up. *Urol Oncol* 2014; **32**(2): 128-34.
100. Friedlander DF, Resnick MJ, You C, et al. Variation in the intensity of hematuria evaluation: a target for primary care quality improvement. *Am J Med* 2014; **127**(7): 633-40.e11.
101. Elias K, Svatek RS, Gupta S, Ho R, Lotan Y. High-risk patients with hematuria are not evaluated according to guideline recommendations. *Cancer* 2010; **116**(12): 2954-9.
102. Ngo B, Perera M, Papa N, Bolton D, Sengupta S. Factors affecting the timeliness and adequacy of haematuria assessment in bladder cancer: a systematic review. *BJU Int* 2017; **119** Suppl 5: 10-8.
103. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000; **86**(2): 289-94.
104. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF, Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984; **119**(4): 510-5.
105. Boman H. Newly Diagnosed Bladder Cancer: The Relationship of Initial Symptoms, Degree of Microhematuria and Tumor Marker Status. *The Journal of Urology* 2002; **Volume 168**(Issue 5,): Pages 1955-9,.

106. Zieger K, Olsen PR, Wolf H, Hojgaard K. Long term follow-up of superficial invasive bladder carcinoma with or without concomitant epithelial atypia--recurrence and progression. *Scand J Urol Nephrol* 2002; **36**(1): 52-9.
107. Saheb Sharif-Askari N, Bendardaf R, Saheb Sharif-Askari F, El Tabbal AM, El Ayan MA. Incidence of bladder cancer in Benghazi, Libya over the past three decades. *Sci Rep* 2018; **8**(1): 10822.
108. Hajjar M, Rezazadeh A, Naja F, Kardoust Parizi M, Jalali S, Rashidkhani B. Association of the Healthy Nordic Food Index with risk of bladder cancer: a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2021.
109. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Jayant K, Brenner H. An overview of cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America: the case for investment in cancer health services. *IARC Sci Publ* 2011; (162): 257-91.
110. Nilbert M, Blackberg M, Ceberg J, Hagberg O, Stenhoff R, Liedberg F. Diagnostic pathway efficacy for urinary tract cancer: population-based outcome of standardized evaluation for macroscopic haematuria. *Scand J Urol* 2018; **52**(4): 237-43.
111. Ahmed FO, Hamdan HZ, Abdelgalil HB, Sharfi AA. A comparison between transabdominal ultrasonographic and cystourethroscopy findings in adult Sudanese patients presenting with haematuria. *Int Urol Nephrol* 2015; **47**(2): 223-8.
112. Vom Dorp F, Pal P, Tschirdewahn S, et al. Correlation of pathological and cytological-cytometric grading of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Int* 2011; **86**(1): 36-40.
113. Planz B, Jochims E, Deix T, Caspers HP, Jakse G, Boecking A. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; **31**(3): 304-8.
114. Tan WS, Sarpong R, Khetrapal P, et al. Does urinary cytology have a role in haematuria investigations? *BJU Int* 2019; **123**(1): 74-81.
115. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011; **59**(6): 997-1008.
116. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; **41**(5): 523-31.
117. Dorp F et al.: . Rübben H. Harnblasenkarzinom in Uroonkologie 2009.
118. Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. *Urol Int* 2004; **72**(2): 99-102.
119. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003; **170**(2 Pt 1): 433-7.
120. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999; **162**(1): 74-6.
121. Goonewardena SA, De Silva WA, De Silva MV. Bladder cancer in Sri Lanka: experience from a tertiary referral center. *Int J Urol* 2004; **11**(11): 969-72.
122. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. [EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update]. *Actas Urol Esp* 2012; **36**(7): 389-402.
123. Bijalwan P, Pooleri GK, Thomas A. Comparison of sterile water irrigation versus intravesical mitomycin C in preventing recurrence of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection. *Indian J Urol* 2017; **33**(2): 144-8.

124. Culine S, Flechon A, Guillot A, et al. Gemcitabine or gemcitabine plus oxaliplatin in the first-line treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium unfit for cisplatin-based chemotherapy: a randomized phase 2 study of the French Genitourinary Tumor Group (GETUG V01). *Eur Urol* 2011; **60**(6): 1251-7.
125. Eroglu Z, Fruehauf JP. A phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; **72**(1): 263-7.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Schematische Abbildung der Stadien beim Harnblasenkarzinom
- Abbildung 2: Flussdiagramm der Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms
- Abbildung 3: Schematische Darstellung des Oberflächenproteins PD-L1
- Abbildung 4: Geschlechtsverteilung der Tumorpatienten
- Abbildung 5: Geschlechtsverteilung der Patienten nach Tumorstadium
- Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten
- Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten (Andijan)
- Abbildung 8: Altersverteilung der Patienten (Köln)
- Abbildung 9: Verteilung der Risikofaktoren
- Abbildung 10: Verteilung der Symptome
- Abbildung 11: Verteilung T- Stadiums
- Abbildung 12: Charlson Comorbidity Index
- Abbildung 13: Anteil der Patienten nach Tumorlokalisation
- Abbildung 14: Veränderung bei der Ultraschaluntersuchung
- Abbildung 15: Anzahl der TUR-B Patienten
- Abbildung 16: Verteilung N - Stadiums
- Abbildung 17: Verteilung M- Stadiums
- Abbildung 18: G1-G3 in Abhängigkeit von T – Stadium
- Abbildung 19: Computer Thomographie als Staging
- Abbildung 20: Prozenten der Frühinstillationstherapie
- Abbildung 21: Art der intravesikalen Chemotherapie
- Abbildung 22: Verteilung der Patienten nach Operation
- Abbildung 23: Verteilung der Pateinten nach Harnableitung
- Abbildung 24: Verteilung der Patienten nach Chemotherapie
- Abbildung 25: Anzahl der Chemotherapiezyklen
- Abbildung 26: Anzahl der Patienten nach Radiotherapie
- Abbildung 27: Verteilung der Todesursache
- Abbildung 28: Prozent tumorbedingten Versterbens
- Abbildung 29: Diagnostischer Algorithmus beim Harnblasenkarzinom
- Abbildung 30: Ursachen der Hämaturie
- Abbildung 31: Algorithmus zur risikoadaptierten Abklärung
- Abbildung 32: Einteilung in Risikogruppen

Abbildung 33: Behandlung und Nachsorge beim weniger als T2

Abbildung 34: Behandlung und Nachsorge beim weniger als T2

Abbildung 35: Behandlung und Nachsorge beim T2-T4

Abbildung 36: Erstlinientherapie beim lokal fortgeschritten oder metastasierten
Urothelkarzinom

Abbildung 37: Zweitlinientherapie beim lokal fortgeschritten oder metastasierten
Urothelkarzinom

Abbildung 38: Überwachung nach radikaler Zystektomie

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität von Urinmarkern, welche als Point-of-Care Tests erhältlich sind (Babjuk u.a., 2008).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach UICC

Tabelle 4: System zur Berechnung des Rezidiv- und Progressions- Score (nach Sylvester 2006)

Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit des Rezidivs der nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinome (nach Sylvester) und Zuordnung zu einer Rezidiv- und Progressionsrisikogruppe (EAU Leitlinien 2008)

Tabelle 6: Wahrscheinlichkeit der Progression der nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinome (nach Sylvester) und Zuordnung zu einer Rezidiv- und Progressionsrisikogruppe (EAU Leitlinien 2008)

Tabelle 7: Nachsorge beim oberflächlichen Urothelkarzinom der Harnblase (EAU Leitlinien)