

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Hartung)

Wertigkeit des Blasentumorantigens in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms

Gabriele Brigitte Gaul

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. H. Leyh
2. Univ.-Prof. Dr. R. Hartung

Die Dissertation wurde am 21.05.2001 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.11.2001 angenommen.

Lebenslauf

1972	7.März	Geburt in München
1978	September	Einschulung in die Forellenschule in München
1982	September	Wechsel auf das Michaeli-Gymnasium in München
1991	Juli	Abschluss des Gymnasiums mit dem Abitur
1991	Oktober	Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität München zum Studium der Humanmedizin
1993	September	Aerztliche Vorprüfung
1994	August	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1997	April	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1998	April	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1998	Juni	Arzt im Praktikum an der berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau
1999	Dezember	Assistenzärztin an der berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau
2000	Mai	Assistenzärztin am Klinikum Garmisch-Partenkirchen

Gliederung

1.	Einleitung	4
1.1	Inzidenz und Ätiologie des Harnblasenkarzinoms	4
1.2	Histologie	8
1.3	Stadieneinteilung und Differenzierungsgrad	11
1.4	Klinisches Beschwerdebild	14
1.5	Diagnostik	15
1.6	Therapie	20
1.6.1	Oberflächliches Harnblasenkarzinom (pTa, pT1, pTis)	20
1.6.2	Muskelinvasives Harnblasenkarzinom (pT2-4 pN0 pM0)	23
1.6.3	Metastasierendes Harnblasenkarzinom	25
1.7	Fragestellung	27
2.	Material und Methodik	28
2.1	Patientenkollektiv	28
2.2	Untersuchungsmethodik	29
2.2.1	BTA stat-Test	30
2.2.2	BTA TRAK-Test	31
2.3	Statistische Methoden	34
3.	Ergebnisse	36
3.1	Ergebnisse der Zytologie	38
3.1.1	Sensitivität der Zytologie	38
3.1.2	Spezifität der Zytologie	42
3.2	Ergebnisse des BTA stat-Tests	43
3.2.1	Sensitivität des BTA stat-Tests	43
3.2.2	Spezifität des BTA stat-Tests	46
3.3	Ergebnisse des BTA TRAK-Tests	49
3.3.1	Sensitivität des BTA TRAK-Tests	49
3.3.2	Spezifität des BTA TRAK-Tests	54

4.	Diskussion	57
5.	Zusammenfassung	68
6.	Literaturverzeichnis	70
7.	Abbildungsverzeichnis	78
8.	Tabellenverzeichnis	79

1. Einleitung

1.1 Inzidenz und Ätiologie des Harnblasenkarzinoms

2-3% aller malignen Tumoren des Menschen sind Karzinome der Harnblase. Nach dem Prostatakarzinom ist das Harnblasenkarzinom die zweithäufigste Tumorerkrankung im Urogenitaltrakt.

Die Inzidenz, d.h. die Zahl der Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr, steigt von 0,2 bei den unter 20 Jährigen bis auf 200 bei den männlichen über 80 Jährigen (Rübben,1998,S.86). Bei einer altersunabhängigen Inzidenz von 20/100 000 versterben jährlich tumorbedingt in der Bundesrepublik Deutschland 5000 Patienten (Hartenstein,1995,S.364-373). Die Inzidenz ganz Europa betreffend liegt bei 74 000 pro Jahr und für die USA gibt die American Cancer Society 52 900 Neuerkrankungen und 11 700 Todesfälle infolge eines Harnblasenkarzinomes pro Jahr an (Parker,1996,S.5-27). Die Tumorzinzidenz nimmt nach dem 40. Lebensjahr zu und erreicht ihr Altersmaximum zwischen der 5. und 7. Lebensdekade.

Das Harnblasenkarzinom ist der 5.-häufigste Tumor und steht an der 12. Stelle der Todesursachen bezogen auf alle auftretenden Karzinome (Cohen,1992,S.421-428). Männer sind hierbei im Verhältnis 3:1 häufiger betroffen als Frauen. Eine familiäre Häufung ist nicht bekannt (Block,1997,S.37).

Ätiologisch werden trotz der experimentell nachgewiesenen chemischen Karzinogenese von Harnblasentumoren bislang das Alter und Geschlecht als größte Risikofaktoren angesehen. Weitere wichtige Faktoren sind die Zugehörigkeit zu einer Rasse sowie geographische Gesichtspunkte. So erkrankten weiße Amerikaner mit einer Inzidenz von 21/100000, schwarze jedoch nur mit einer Inzidenz von 10/100000. Die Todesfälle pro 100000 pro Jahr betragen in Südafrika etwa 8, in Mitteleuropa 5,5 und in Japan nur 2,4 (Miyanaga,1997,S.163-168).

Desweiteren kann nach Exposition mit verschiedenen Substanzen (Tab. 1), die als Karzinogen oder Kokarzinogen wirken, nach einer Latenzzeit von 5 bis 50 Jahren eine Karzinomerkrankung der Harnblase auftreten (Bandalament,1987,S.2078-2085).

Hierbei besteht ein Zusammenhang mit einigen in der chemischen Industrie gebräuchlichen Stoffen aus der organischen Chemie, den aromatischen Aminen. Der erste experimentelle Beweis, daß aromatische Amine Blasenkarzinome verursachen, wurde von Hueper 1938 geführt (Hueper,1938,S.46). Als gesicherte Blasenkarzinogene aus der Gruppe der aromatischen Amine gelten: 2-Naphthylamin, Benzidin, 4-Aminobiphenyl, Dichlorobenzidin, Orthodianisidin, Phenazetin, Chlornaphazin und Cyclophosphamid. Hierbei korrelieren Intensität und Dauer ihrer Exposition positiv mit dem Erkrankungsrisiko (Rübben,1998,S.88-89). Nicht nachgewiesen werden konnte ein Karzinomrisiko bei der Herstellung und Verwendung von Anilin (Case,1954,S.213). Wobei Rehn ursprünglich diese Theorie, daß Anilin die verantwortliche Substanz für die Entwicklung von Blasenkarzinomen sei, postulierte (Rehn,1895,S.588).

Aromatische Amine werden in der Leber zu Orthoaminophenolen metabolisiert, mit Sulfat oder Glukuronsäure konjugiert und renal ausgeschieden. Bei Menschen und Säugetieren werden die aromatischen Amine im Urin über die NAcetyltransferase inaktiviert. Aus den nicht inaktivierten aromatischen Aminen werden durch die im Urin vorhandene β -Glukuronidase mittels Hydrolyse Orthophenole freigesetzt, die über eine Veränderung der DNS karzinogen wirken. Die Tatsache, daß die Geschwindigkeit mit der aromatische Amine durch dieses Enzymsystem inaktiviert werden individuell variiert, könnte die unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Personen auf eine Karzinogenexposition erklären (Rübben,1998,S.93).

Die Blasentumorerkrankung wird bei Exposition mit aromatischen Aminen in entsprechenden Betrieben als Berufskrankheit nach Nr. 1301 der Berufskrankheitenverordnung anerkannt.

Ebenso wurde ein erhöhtes Blasentumorrisiko für Zigarettenraucher nachgewiesen, wobei das relative Risiko im Vergleich zu einem Nichtraucher zwischen 2:1 und 6:1 beträgt (Cole,1986,S.163). Die Analyse des Zigarettenrauchs erbrachte vor allem den Nachweis von 2-Naphthylamin (Hoffmann,1969,S.254).

Desweiteren kann die medikamentöse Therapie mit den drei folgenden Medikamenten in Zusammenhang mit dem Auftreten von Blasentumoren gebracht werden.

- Chlornaphazin: ein Polyzythämietherapeutikum, das dem Beta-Naphthylamin chemisch verwandt ist und bis 1963 verwendet wurde.
- Phenazetin, wobei das aktive Karzinogen ein Stickstoffhydroxylmetabolit des Phenazetins ist, welches chemisch die Struktur eines aromatischen Amins aufweist. Außer zu interstitiellen Nephritiden führt es zu einer erhöhten Inzidenz von Urothelkarzinomen, die sich bevorzugt im oberen Harntrakt manifestieren.
- Cyclophosphamid führt über eine chemische Zystitis zu einem erhöhten Blasentumorrisiko. Seit Einführung der Zystitisprophylaxe durch Mesna ist es jedoch als Blasentumorrisiko zu vernachlässigen.

Ebenso findet sich eine Häufung von Urothelkarzinomen bei Patienten mit chronischen Harnwegsinfekten. Hierbei spielt die Bildung von Nitrosaminen, die karzinogen wirken eine große Rolle. Eine erhöhte Inzidenz zeigte sich vor allem dann, wenn die Harnwegsinfekte im Zusammenhang mit Blasensteinen oder Dauerkatheterableitung standen (Wynder,1977,S.1246).

Eine infektbedingte Nitrosaminbildung wird auch bei der Blasentumorentstehung durch Bilharziose, welche in weiten Teilen Afrikas und in arabischen Ländern endemisch auftritt, beschrieben. Kommt es hierbei zu einer chronischen Infektion, so können über eine epitheliale Hyperplasie, Dysplasie und plattenepitheliale Metaplasie Plattenepithelkarzinome entstehen (Hicks,1977,S.413).

Noch als Risikofaktoren zu nennen wären die Balkannephropathie, sowie die chronisch interstitielle Nephritis im Zusammenhang mit dem Auftreten von Nierenbecken- und Harnleitertumoren.

Aromatische Amine:

1-Naphthylamin, 2-Naphthylamin, Benzidin, 4-Aminodiphenyl, Orthodianisidin, Orthololidin, 4-Nitrodiphenyl
Exposition: Chemische Industrie (Farben-, Gummi-, Textil-, Kabel-, Lederindustrie, Gasarbeiter, Laborangestellte)

Zigarettenkonsum:

Wahrscheinlich 2-Naphthylamin und Nitrosamine

vorangegangene Tumortherapie:

Cyclophosphamid, Bestrahlung im kleinen Becken

Schistosomiasis (Bilharziose):

in 50% Plattenepithelkarzinom

chronische Entzündungen:

langjährige Dauerkatheterbehandlung, Blasensteine, endemische Nephropathie, Blasenektrophie

Phenazetinmetabolite:

N-Acetyl-p-Aminophenyl

Tab. 1: Ätiologie des Harnblasenkarzinoms

1.2 Histologie

Harnblasentumoren lassen sich in primäre und sekundäre Tumoren einteilen.

Bei den epithelialen Karzinomen zeigen sich histologisch in über 90% Urothel-, in 3-5% Plattenepithel- und in 2 bzw. 3% Adeno- bzw. undifferenzierte Karzinome (Block,1997,S.39).

Urothelkarzinome können entweder eine plattenepitheliale oder drüsige Metaplasie, sowie beide Metaplasieformen gleichzeitig aufweisen.

Die histopathologische Einteilung der Plattenepithelkarzinome orientiert sich an den Richtlinien für das Urothelkarzinom. Mehr als 80% der Plattenepithelkarzinome sind mäßiggradig bis schlecht differenziert und wachsen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose muskelinvasiv.

Im Gegensatz zu den Urothelkarzinomen sind die Adenokarzinome solitäre Tumoren. Ursache für die schlechte Prognose ist, daß die meisten Adenokarzinome der Harnblase weit fortgeschritten sind und invasiv wachsen.

Ein weiterer, seltener epithelialer Tumor der Harnblase ist das primäre maligne Melanom. Die Prognose ist ungünstig, eine Heilung ist bis heute nicht beschrieben worden (Rübber,1998,S.98-99).

Die selten vorkommenden mesenchymalen Tumoren der Harnblase können sowohl benigner (Fibrom, Myxom, Leiomyom, Hämangiom, Neurofibrom, Neurinom, Phäochromozytom) als auch maligner (Leiomyosarkom, Fibrosarkom, Rhabdomyosarkom, retikuloendotheliale Tumoren) Natur sein.

Sekundäre Blasentumoren durch Infiltration (weibliches Genitale, Prostata, Kolon) und Metastasierung (Mamma-, Magen-, Bronchialkarzinom, Melanom) sind mit <1% ausgesprochen selten (Tab.2).

Eine Sonderform des Blasenkarzinoms stellt das Carcinoma in situ (Cis) dar. Dabei handelt es sich um eine, nicht die Lamina propria mucosae infiltrierende, intraepithelial

wachsende Dysplasie mit Zeichen einer Entdifferenzierung (G3). Histologisch finden sich hierbei große Zellkerne mit hohem Chromatingehalt, prominente Nukleoli und erhöhte mitotische Aktivität. Außerdem findet sich eine Erhöhung der Zellagen der Schleimhaut mit unregelmäßiger Zellanordnung. Das Carcinoma in situ kann sowohl als einzige Tumorentität als auch in Kombination mit einem anderen Blasentumor vorkommen. In 38-83% entwickelt sich aus dem Carcinoma in situ innerhalb von 5 Jahren ein invasives Karzinom (Althausen,1976,S.575-580,Jakse,1989,S.211-216).

<p><u>I. Epitheliale Tumoren</u></p> <p>a. benigne: -Transitionalzellpapillom (Sonderform diffuse Papillomatose), -invertiertes Transitionalzellpapillom, -platteneitheliales Papillom.</p> <p>b. maligne: -Urothelkarzinom (herdförmig mit platteneithelialer u./o. drüsiger Metaplasie), -Platteneithelkarzinom, -Adenokarzinom, -undifferenziertes Karzinom.</p> <p><u>II. Mesenchymale Tumoren</u></p> <p>a. benigne: Leiomyom, Neurofibrom, Hämangiom, Granularzelltumor.</p> <p>b. maligne: Rhabdomyosarkom, Leiomyosarkom, Fibrosarkom, Osteosarkom.</p> <p><u>III. Andere Tumoren ("Miscellaneous"):</u> Phäochromozytom, Lymphom, Karzinosarkom, malignes Melanom.</p> <p><u>IV. Tumorartige Läsionen:</u> folikuläre Zystitis, Malakoplakie, Amyloidose, fibröser Polyp, Endometriose, Hamartome, Zysten.</p> <p><u>V. Epitheliale Abnormalitäten:</u> papilläre Zystitis, von Brunn`sche Zellnester, Cystitis cystica, glanduläre Metaplasie, platteneitheliale Metaplasie.</p>

Tab. 2: Histologie von Harnblasentumoren (Mostofi,1973)

1.3 Stadieneinteilung und Differenzierungsgrad

Die Stadieneinteilung (Tab.3) des Harnblasenkarzinoms erfolgt nach der 1997 überarbeiteten TNM-Klassifikation für urologische Tumoren der Union International Contre Cancer (UICC,1978) und nach dem Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading) (WHO,1973).

Es finden sich häufig innerhalb eines Tumors unterschiedliche Differenzierungsgrade, wobei man sich bei der Beurteilung an dem Befund mit der am stärksten abweichenden Zellmorphologie orientiert. Der Differenzierungsgrad des Tumors korreliert mit dem Tumorstadium und der Überlebenszeit (Richie,1989,S.1008-1020).

T- Primärtumor

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nichtinvasiver papillärer Tumor
Tis	Carcinoma in situ: "flacher Tumor"
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur
T2b	Tumor infiltriert tiefe Muskulatur
T3	Tumor infiltriert perivesikales Gewebe
T3a	mikroskopisch
T3b	makroskopisch (extravesikale Masse)
T4	Tumor infiltriert eines der folgenden Organe: Prostata, Uterus, Vagina, Beckenwand, Bauchwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Beckenwand oder Bauchwand

Der Zusatz (m) soll bei der entsprechenden TKlassifizierung zusätzlich angegeben werden, um multiple Läsionen anzuzeigen.

N- Regionäre Lymphknoten

Nx	Regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre LK
N1	Metastase in solitären LK < 2cm in größter Ausdehnung
N2	Metastase in solitären LK > 2cm, aber < 5cm in größter Ausdehnung oder multiple LK, keiner > 5cm
N3	Metastasen in LK > 5cm in größter Ausdehnung

Die regionären Lymphknoten sind Lymphknoten des kleinen Beckens der Gebiete der Aa. iliaca interna et externa, des Nervus obturatorius und perivesikal, die im wesentlichen den Beckenlymphknoten unter der Bifurkation der Aa. iliaca communes entsprechen. Lateralität beeinflusst die N-Klassifikation nicht.

M- Fernmetastasen

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Mit Indices (z.B. M oss, pul, hep) sollte die Metastasenlokalisierung angezeigt werden.

G- Differenzierungsgrad

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	anaplastisches Karzinom

Tab. 3: Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms nach dem TNM-System und Tumordifferenzierungsgrad (UICC1997)

1.4 Klinisches Beschwerdebild

Das Kardinal- und zugleich das Initialsymptom des Harnblasenkarzinoms ist die Mikro- oder Makrohämaturie bei bis zu 80% der Patienten, wobei beide Symptome häufig auch nur intermittierend nachweisbar sind. Aus diesem Grund muß jede schmerzlose Makrohämaturie als Hinweis auf einen Tumor im Urogenitaltrakt gelten, bis dieser ausgeschlossen werden kann. Desweiteren sind dysurische Miktionsbeschwerden, vor allem wenn sie sich unter Antibiose nicht bessern, verdächtig auf ein Harnblasenkarzinom. Fortgeschrittene Tumorstadien machen sich bei perivesikaler Tumorausbreitung durch suprapubische Schmerzen bemerkbar. Kommt es zu einer Infiltration des Ureterostiums durch den Blasentumor, so resultiert daraus eine uni- oder bilaterale Obstruktion, die eine Harnstauungsniere zur Folge haben kann. Diese kann wiederum zu Flankenschmerzen, Pyelonephritis und Fieber führen. Zudem kann sich insbesondere ein fortgeschrittener Blasentumor durch allgemeine Tumorsymptome wie Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Anämie bemerkbar machen.

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik des Harnblasenkarzinoms zielt auf die Erfassung des Primärtumors, sowie auf die Beurteilung des lokalen Tumorstadiums. Hierbei wird unterschieden zwischen oberflächlichen und muskelinfiltrierenden Tumoren, der Differenzierungsgrad bestimmt und das Vorhandensein eines assoziierten Cis sowie einer lymphogenen bzw. hämatogenen Metastasierung untersucht.

Im Vordergrund der diagnostischen Maßnahmen steht die Zystoskopie. Hierdurch können Aussagen bezüglich Lokalisation, Zahl und Wachstumstyp der Tumoren gemacht werden, sowie eine erste Unterscheidung zwischen oberflächlichen und infiltrierenden Tumoren vorgenommen werden. Man verwendet zu diesem Zweck verschiedene Optiken (30, 70 und evtl. 120 Grad) um Blasenboden, Blasenseitenwände, Blasen hinterwand, Blasendach sowie beim Mann die prostatistische Harnröhre gleichermaßen beurteilen zu können. Die Beurteilung der Histologie und des Differenzierungsgrades erfolgt durch die nachfolgend beschriebene transurethrale Resektion des Blasentumors (TUR-B).

Im Rahmen einer TUR-B kann mittels bimanueller Palpation in Narkose die Beweglichkeit der Harnblase als Kriterium für extravesikales Tumorwachstum beurteilt werden.

Die Fluoreszenzzystoskopie mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) eignet sich zur gezielten Biopsie bzw. Resektion flacher urothelialer Läsionen, die mit bloßem Auge schwer oder nicht erkennbar sind. Hierbei wird 5-ALA in Natriumbicarbonatlösung gelöst und 2 Stunden vor der Zystoskopie intravesikal instilliert. Die Fluoreszenzanregung erfolgt mittels blauviolett Licht, wobei die Fluoreszenz unter Verwendung eines gelben Langpaßfilters, welcher in das Okular der Beobachtungsoptik des Zystokops eingebaut ist, erkannt werden kann (Kriegmair, 1995, S.1339-1341).

Die Urinzytologie ist die wichtigste Färbemethode des Urins (z.B. mit Methylenblau, HE, Papanicolau). Sie dient zur Suche von Tumorzellen im Harntrakt. Vor allem bei Urothelkarzinomen und Tumoren, die in die Harnwege einbrechen, ist sie sehr

aussagekräftig. Beim Carcinoma in situ der Harnblase ist die Urinzytologie wesentlich sensitiver als alle anderen Verfahren einschließlich der Zystoskopie. Diagnostische Versager sind durch hochdifferenzierte Tumoren bedingt, die in ihrem Zellbild normalem Urothel oder entzündlichen Veränderungen gleichen. Verwendet wird zentrifugierter Urin, wobei das Sediment aufgeschwemmt, gefärbt und fixiert wird. Aufgrund der größeren diagnostischen Aussagekraft ist die Spülzytologie der Urinzytologie vorzuziehen.

Eine Ausscheidungsurographie wird durchgeführt, um einen Tumor im Harnleiter oder Nierenbecken zu diagnostizieren und um Aufschluß über eine etwaige Stauung der Nieren zu erhalten. Aus letzterem Grund sollte ebenfalls eine Sonographie durchgeführt werden, bei der zugleich die gefüllte Harnblase, Leber und der Retroperitonealraum beurteilt werden.

Vor transurethraler Resektion, sowie bei Verdacht auf ein metastasierendes Geschehen zur Beurteilung der Tumorausbreitung, sollte präoperativ eine Röntgen-Thorax-Aufnahme erfolgen.

Fakultativ können bei fortgeschrittenen Tumoren der Harnblase weitere Untersuchungen zur Bestimmung der Tumorausbreitung angeschlossen werden. Hierbei kommen CT, MRT und die Skelettszintigraphie zur Anwendung. Beurteilt werden die regionalen Lymphknoten (N-Kategorie) und eine hämatogene bzw. lymphogene Fernmetastasierung (Lunge, Leber, Knochen, ZNS).

Bezüglich der lokalen Ausbreitungsdiagnostik (T/N-Stadium) stellt das MRT keine obligate Untersuchungsmethode dar. Es finden sich jedoch Hinweise auf eine diesbezüglich höhere Sensitivität als bei der Computertomographie (Block,1997,S.45). Die Indikation zur Durchführung einer Knochenszintigraphie wird unterschiedlich diskutiert und von einzelnen Autoren nur im Falle von Knochenschmerzen oder einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase gesehen (Rübber,1998,S.115).

Seit einigen Jahren werden sogenannte alternative Testverfahren als Screeningmethoden und zur Verlaufskontrolle des Harnblasenkarzinoms entwickelt. Nachfolgend sollen das NMP, der BTA-Test, FDP, Zytokeratine, die Telomerase sowie das Lewis X Antigen näher erläutert werden.

Nukleäre Matrix-Proteine (NMP) machen wesentliche Anteile des Nicht-Chromatin-Anteils des Zellkerns aus und regeln die Mitose. NMP wird von Tumorzellen exprimiert und ist bei der Apoptose der Tumorzellen extrazellulär nachweisbar. Ein spezieller Antikörper wurde gegen NMP entwickelt, mit dem ihr Nachweis im Urin möglich ist (NMP 22, Matritech Inc., Newton, Mass., USA). Soloway und Mitarbeiter fanden bei 125 Patienten für NMP 22 eine Sensitivität von 70%, eine Spezifität von 79% bei einer Genauigkeit (accuracy) von 76%. Alle Patienten mit invasivem Tumor waren NMP 22 positiv (Soloway,1996,S.363-367). Miyanaga zeigte bei 300 Patienten eine Sensitivität von 81%. Die Spezifität lag aufgrund vieler Patienten mit einem akuten Harnwegsinfekt bei 64% (Miyanaga,1997,S.163-168). Der NMP22-Spiegel im Urin war in diesen Untersuchungen abhängig von der Invasionstiefe des Tumors und von seiner Größe. Eine Abhängigkeit vom Grading fand sich nicht.

Der Blasentumor-Antigen-Test (BTA-Test, C.R. Bard Inc., Redmond, WA, USA) ist ein Latex-Agglutinationstest zum qualitativen Nachweis von Blasentumorantigenen im Urin. Das Antigen, bestehend aus Basalmembranfragmenten einem Proteinkomplex von 16-165 kDalton, wurde aus dem Urin von Patienten mit einer Blasentumorerkrankung isoliert. Der Test beruht auf der Beobachtung, daß Blasentumoren ein Enzym freisetzen, welches die Basalmembran aufbricht und die Basalmembranfragmente in den Urin freigibt. Ein Farbumschlag auf einem Teststreifen ist der Indikator für einen positiven Test. In einer Screening-Studie wurden BTA-Test, Fibrin-Degradationsprodukte (FDP), Zytologie und Mikrohämaturie als Screening-Tests miteinander verglichen (Johnston,1997,S.2098-2101). Für den BTA-Test errechnete sich eine Sensitivität von 28% und eine Spezifität von 87%. Für die FDP, Hämoglobin-Streifentest und der Zytologie errechneten sich Sensitivitäten von 81%, 69% sowie 35%. Bezüglich der Spezifität lag FDP bei 75%, Hämoglobin-Streifentest bei 68% und die Zytologie bei 90%.

Sarosdy beschreibt für den BTA-Test eine Sensitivität von 41% und eine Spezifität von 96% (Sarosdy,1995,S.379-384). In der europäischen Multicenter Studie liegt die Sensitivität des BTA-Tests bei 70% und die Spezifität bei 90% (Leyh,1998,S.57-61).

Der FDP-Test basiert auf dem quantitativen Nachweis von Fibrinospaltprodukten im Urin. Die erhöhte Produktion von VEGF (vascular endothelial growth factor) in den Blasentumorzellen führt zu einem erhöhten Anfall von Fibrin und Fibrinogen im Urin. Dort wird Fibrin durch Plasmin gespalten und diese Spaltprodukte werden mittels Immunoassay (AuraTek FDP, PerImmune Inc., Rockville, MD, USA) gemessen. In einer Multizenterstudie wurde bei 192 Patienten der FDP-Test, Zytologie und der Hämoglobin-Streifentest miteinander verglichen. Es fand sich hierbei eine Sensitivität von 68% beim AuraTek-Assay gegenüber 34% bzw. 41% bei der Zytologie, bzw. beim Hämoglobin-Streifentest. Die Spezifität des AuraTek-Assay lag in dieser Studie bei 86% (Sarosdy,1997,Abstr#99).

Zytokeratine stellen wasserunlösliche Intermediärfilamente des Zytoskeletts dar, die von allen epithelialen Zellen exprimiert werden. Für das Urothel ist die Expression von Zytokeratin 18 und 19 bekannt. Bei einer Lyse von Zellen kommt es zur Freisetzung wasserlöslicher Zytokeratinfragmente ins Serum und in den Urin.

Mit dem Cyfra 21-1-Test (Cis Bio International, Gif-sur-Yvette, Frankreich), der Zytokeratin 19 nachweist, wurden 128 Patienten mit Harnblasenkarzinom, anderen urologischen Erkrankungen und gesunde Patienten untersucht. Die Sensitivität des Tests betrug 96% bei einer Spezifität von 74% (Murphy,1997,S.2102-2106).

Mit dem Test TPS (Beki Diagnostics, Bromma, Schweden) kann auf Cytokeratin 18 getestet werden. Untersuchungen mit dem Nachweis von Zytokeratin 18 an einer Kontrollgruppe und Patienten mit einem Harnblasenkarzinom zeigten für oberflächige Tumoren eine Sensitivität von 36% und für infiltrierende Tumoren eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 95%. Die Mittelwerte der gesunden Patienten unterschieden sich nicht signifikant von denen der Patienten mit oberflächlichen Tumoren. Bei oberflächlichen Tumoren waren nur die Verlaufswerte aussagekräftig (Wiener,1997,Abstr#1338).

Die Telomerase ist eine reverse Transkriptase, welche die bei jeder Zellreplikation kürzer werdenden Telomere rekonstruiert. Ist die Telomeraseaktivität in der Zelle erhöht, wird der natürliche Zelluntergang gestört, die Zelle wird "unsterblich". Die Telomeraseaktivität ist in malignen Zellen um ein vielfaches erhöht. In einer Vergleichsstudie von Ramakumar et al. (Ramakumar,1999,S.388-394) wurde die

Telomerase mit der Urinzytologie, NMP 22, BTA-stat, FDP und Hämoglobin Teststreifen auf ihre Sensitivität und Spezifität verglichen. In dieser Studie erreichte die Telomerase die höchste Kombination von Sensitivität (70%) und Spezifität (99%).

Das Lewis X Antigen ist ein Zelloberflächenantigen, welches nicht in den Urothelzellen gesunder Personen, jedoch in 90% der Urothelkarzinomzellen unabhängig vom Differenzierungsgrad und Tumorstadium gefunden werden kann. Pode et al. (Pode,1998,S.389-393) untersuchten die Sensitivität und Spezifität des Lewis X Antigens (murine BG-7 IgM) im Spontanurin im Vergleich zur konventionellen Zytologie. Bei einem Grenzwert von 5% antigen-positiver Zellen wurde eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 86% erreicht. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen konnten Lewis X Antigene häufiger bei niedrig differenzierten Tumoren gefunden werden.

1.6 Therapie

Die Therapie des Harnblasenkarzinoms erfolgt stadienorientiert, wobei der Nachweis einer Infiltration der Lamina muscularis propria prognostisch sowie therapeutisch entscheidend ist, da in diesem Falle eine lymphogene sowie hämatogene Metastasierung erfolgen kann. Faktoren, welche die zu wählende Therapieform bestimmen sind die Zuordnung zum TNM-System, der Differenzierungsgrad, die Tumorhistologie, das Alter sowie der Allgemeinzustand des Patienten. Zudem muß vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden, daß weitere Tumormanifestationen im Urogenitaltrakt und anderen Organen vorhanden sind. Die einzelnen Behandlungsverfahren werden entweder kombiniert oder als Monotherapie eingesetzt.

1.6.1 Oberflächliches Harnblasenkarzinom (pTa, pT1, pTis)

Bei der Behandlung des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms steht ein tumorfreies Überleben bei gleichzeitigem Erhalt einer funktionsfähigen Harnblase im Vordergrund. Grundlage der Behandlung ist die vollständige transurethrale Resektion, wobei diese sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung hat.

Zunächst werden hierbei die exophytischen Tumoranteile reseziert, desweiteren die Tumorbasis einschließlich Blasenwandmuskulatur und die Tumorränder. Das hierbei gewonnene Gewebe wird anschließend einzeln histopathologisch untersucht. Dies erlaubt eine Beurteilung hinsichtlich Tumorart, Differenzierung und Infiltrationstiefe. In gleicher Sitzung entnommene Probenbiopsien (Mapping) aus Blasenboden, Blasendach, Blasen hinterwand, beiden Seitenwänden und beim Mann der prostatistischer Harnröhre dienen der Identifikation weiterer Tumorherde, begleitender Dysplasien oder eines Carcinoma in situ. Zeigt die histopathologische Beurteilung einen ausgedehnten uni- oder multifokalen Tumor der Stadien pTa und pT1 oder ist die Resektion nicht sicher vollständig durchgeführt worden, sollte etwa 3-4 Wochen nach Primärresektion eine Nachresektion erfolgen. Dies kann zum leichteren Auffinden von flachen Neoplasien,

welche unter Weißlicht evtl. nicht sichtbar sind, sowie dem Carcinoma in situ fluoreszenzkontrolliert nach intravesikaler Instillation von 5-Aminolävulinsäure erfolgen.

Charakteristisch für das Harnblasenkarzinom ist die hohe Rezidivquote von bis zu 70%. Aus diesem Grund, sowie beim Vorliegen eines Carcinoma in situ oder multifokalem Tumorwachstums sollte zusätzlich eine adjuvante Therapie erfolgen. Diese soll vor allem die Rezidivhäufigkeit senken und eine Progression der Krankheit verhindern. Hierfür kommt Chemo-, Immun-, Laser- und Photodynamische Therapie in Frage.

Die Applikation von Chemo- und Immuntherapeutika wird bei oberflächlichen Blasentumoren nach vorrausgegangener TUR-B im Sinne einer Rezidivprophylaxe und beim Cis als kuratives Therapieverfahren eingesetzt. Eine adjuvante intravesikale Therapie, z.B. mit den zytostatischen Substanzen Doxorubicin und Mitomycin C oder mit dem Immuntherapeutikum Bacillus Calmette-Guérin (BCG), führt bei Patienten mit oberflächlichen Tumoren zu einer Minderung der Rezidivhäufigkeit.

Bei dem Vorliegen eines Cis ist die topische BCG-Behandlung den antineoplastischen Substanzen überlegen und damit die Therapie der Wahl. Bezüglich des Wirkmechanismus geht man davon aus, daß es bei einer intravesikalen BCG-Instillation zu einer komplexen Immunantwort vom verzögerten Typ mit Beteiligung des zellulären und humoralen Immunsystems kommt.

Eine Indikation zur intravesikalen Therapie besteht bei Rezidiv-pTa/G1-Tumoren, pTa/G2-3 Tumoren, pT1-Tumoren und Cis. Tumorerkrankungen mit niedrigem Progressionsrisiko können entweder eine Chemotherapie oder eine Immuntherapie erhalten. Bei hohem Progressionsrisiko (G3-Tumoren, Rezidive, Cis) sollte eine BCG-Behandlung durchgeführt werden. Kommt es innerhalb von 3-6 Monaten zu einem Rezidiv, so kann die radikale Zystektomie indiziert sein (Block, 1997, S.47-48).

Die Wirksamkeit einer intravesikalen Therapie mit den Substanzen KLH (Keyhole-Limpet-Haemocyanin), Interleukin-2, Interferon- β sowie Interferon- γ konnte bislang nicht belegt werden.

Bezüglich der Nebenwirkungen bei den antineoplastischen Substanzen ist zu sagen, daß systemische Nebenwirkungen selten zu beobachten sind, wohingegen lokale

Irritationen in Form von Zytostatika-Zystitis und Hämaturie in 10-35% der Fälle auftreten und durch Spasmoanalgetika gut behandelbar sind.

Im Gegensatz dazu treten bei einer BCG-Therapie in 91% der Fälle Zystitiden auf (Lamm,1986,S.272-274), welche im Durchschnitt 1-2 Tage dauern und mittels nichtsteroidaler Antiphlogistika behandelt werden können. An systemischen Reaktionen kann bei einer BCG-Therapie einige Stunden nach Instillation Fieber auftreten, welches im Normalfall nach 2 Tagen rückläufig ist. Bei 5% der behandelten Patienten werden Nebenwirkungen beobachtet, die zum Abbruch der Behandlung führen (BCG-Sepsis in 0,4%) (Lamm,1989,S.335-355). In diesem Fall ist die Therapie der Wahl eine Behandlung mit Isoniazid und Rifampicin für 6 bis 12 Wochen.

Eine weitere Therapiemöglichkeit des oberflächigen Harnblasenkarzinoms stellt die Nd-YAG-Laserbestrahlung dar, wobei eine homogene Volumennekrose entsteht, die bei korrekter Bestrahlungstechnik die gesamte Harnblasenwand erfaßt. Bei einer Laserleistung von 20-40 Watt erreicht man eine Eindringtiefe von 0,4- 0,8 cm. Thermische Effekte sind elektronenmikroskopisch bis zu einer Tiefe von 1,2-1,6 cm nachweisbar. Im Gegensatz zur transurethralen Resektion von Tumorgewebe, werden bei der Nd- YAG-Laserbestrahlung Lymph- und Gefäßbahnen der Tumoranteile bei Beginn der Bestrahlung verschlossen, womit eine Tumorzellaussaat bzw. -infiltration vermieden werden kann (Block,1997,S.48).

Die Photodynamische Therapie (PDT) kann zur Behandlung des Carcinoma in situ eingesetzt werden , insbesondere dann, wenn herkömmliche Verfahren erfolglos geblieben sind. Bei dieser Methode wird ein Photosensitizer (Aminolävulinsäure) appliziert, der sich selektiv in malignem Gewebe anreichert und anschließend die gesamte Harnblase bestrahlt. Diese Therapieform beruht auf einer komplexen Wechselwirkung zwischen eingestrahlttem Laserlicht, fluoreszierenden lichtempfindlichen Substanzen und molekularem Sauerstoff im Gewebe.

Bei Rezidiven eines Cis läßt sich in ca. 70% der Fälle eine Remission erreichen (Kriegmair,1995,S.1339-1341). Etwa ein Drittel der Patienten bleibt bei langfristiger Nachbeobachtung von bis zu fünf Jahren bereits durch eine einmalige Behandlung rezidivfrei. Bei weiteren 40% konnte durch zusätzliche, adjuvante Maßnahmen die Harnblase erhalten werden (Kriegmair,1994,S.89).

1.6.2 Muskelinvasives Harnblasenkarzinom (T 2-4 N 0 M 0)

Die Prognose muskelinfiltrierender Harnblasenkarzinome hängt einerseits von der Infiltrationstiefe, sowie von dem Behandlungsverfahren ab. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wachsen 20-25% der Harnblasenkarzinome muskelinvasiv, ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen (Rübgen,1998,S.139). Die Therapie unter kurativer Zielsetzung besteht aus der radikalen Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie oder der Radiochemotherapie.

Beim Nachweis eines auf die Harnblase begrenzten muskelinfiltrierenden Tumors (Stadium =T2) ohne Hinweis auf lymphogene oder hämatogene Metastasen, ist ein operatives Vorgehen im Sinne einer radikalen Zystektomie mit beidseitiger pelviner Lymphadenektomie indiziert. Indikationen zur Zystektomie sind auch Adeno- und Plattenepithelkarzinome der Harnblase, da keine anderen erfolgversprechenden Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen. Da die Beurteilung der regionalen Lymphknoten mit allen bildgebenden Verfahren (CT/MRT) schwierig ist, steht am Anfang einer geplanten Radikaloperation immer eine beidseitige Entfernung der obturatorischen Lymphknoten (pelvine Lymphadenektomie). Wird bei der intraoperativen histologischen Schnellschnittuntersuchung keine lymphogene Metastasierung nachgewiesen, erfolgt beim Mann die Entfernung der Harnblase, Prostata und Samenblasen. Ferner stellt ein Tumornachweis in der prostatistischen Harnröhre (mittels PE bei TUR-B oder während der Zystektomie als Schnellschnitt des Absetzungsrandes) eine Indikation zur Durchführung einer simultanen Entfernung der Harnröhre dar. Bei der Frau werden Harnblase, gegebenenfalls Harnröhre sowie Uterus mit vorderer Vaginalwand entfernt.

Die Art der Harnableitung sollte in Abhängigkeit vom Tumorstadium, einem eventuellen Befall der Harnröhre, den intraoperativen anatomischen Möglichkeiten sowie den patientenspezifischen Faktoren (Alter, Allgemeinzustand, manuelle Geschicklichkeit, persönliche Wünsche) gewählt werden. Bewährt hat sich die Implantation der Harnleiter in ein ausgeschaltetes distales Ileum-Segment (Ileum-Conduit) oder auch Kolon- bzw.

Sigmasegment (Kolon-Conduit), wobei das aborale Ende als inkontinentes Stoma in die vordere Bauchdecke eingenäht wird. Desweiteren können aus Dünn- und Dickdarmsegmenten Ersatzblasen konstruiert werden, sogenannte kontinente Harnableitungen. Durch antimesenteriale Darmeröffnung und Schaffung einer Darmplatte durch Vernähung bestimmter Wandanteile wird anschließend ein sphärisches Niederdruckreservoir gebildet. Ein solches kontinentes Niederdruckreservoir kann entweder über ein Stoma z.B. im Nabelbereich mit einem Einmalkatheter entleert werden (Mainz-I-Pouch, Indiana-Pouch), bzw. kann die Darmersatzblase mit dem Harnröhrenstumpf anastomosiert werden (orthotope Ileum-Neoblase). Aus Gründen der Lebensqualität stellt die Neoblase heute jedoch die Harnableitung der ersten Wahl dar.

Grundsätzlich sind auch bei der Strahlentherapie die kurative von der palliativen Indikation zu unterscheiden. Die alleinige Strahlentherapie stellt jedoch keine Alternative zur radikalen Zystektomie dar. In Einzelfällen können bei Fehlen von Fernmetastasen Strahlentherapie und Chemotherapie kombiniert eingesetzt werden (sog. Radiochemotherapie). Diese erfolgt in der Regel nach einer erneuten TUR-B (Nachresektion) um die Tumormenge maximal zu reduzieren.

Günstigen Einfluß auf die Überlebensrate nach Strahlentherapie haben folgende Faktoren: fehlende Zeichen der Harnstauung, komplette Tumorresektion vor Einleitung der Strahlentherapie sowie geringe Tumordinfiltrationstiefe (pT=2). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei alleiniger Radiochemotherapie beträgt für Tumoren des Stadiums pT2 24-41%, pT3 13-38% und pT4 7-9% (Rübben,1998,S.146).

Bei T2 G3 Tumoren, bei denen eine lymphogene Metastasierung nicht ausgeschlossen werden kann, erfolgt eine Bestrahlung des Beckens in Abhängigkeit einer möglichen Lymphknotenmetastasierung mit Vergrößerung des Strahlenfeldes. Falls ein pN0 Stadium bewiesen ist, kann auf die Bestrahlung der Lymphknoten verzichtet werden.

Beim muskelinfiltrierenden Harnblasenkarzinom stellt die TUR-B nur bei alten Patienten, Multimorbidität sowie dem Vorliegen von Kontraindikationen für eine Zystektomie eine palliative Therapiemöglichkeit dar.

1.6.3 Metastasierendes Harnblasenkarzinom

Beim fortgeschrittenen Blasenkarzinom kann die Strahlentherapie bei Weichteil- sowie Knochenmetastasen eingesetzt werden, da beide Formen auf diese Therapieform ansprechen. Die dabei verabreichte Dosis hängt jeweils von den benachbarten Risikoorganen ab. Diese sind Harnblase und Rektum, Dick- und Dünndarm, Urethra und Oberschenkelhalse sowie bei Frauen zusätzlich Ovarien und Vagina. Klinisch relevante Nebenwirkungen treten bei etwa 30% aller Patienten auf. Weichteilmetastasen zeigen auch auf eine kombinierte Radio-Chemo-Therapie eine gute Ansprechrate. Bei Knochenmetastasen dauert die Rekalzifizierung von bestrahlten Arealen sehr lange, so daß in Abhängigkeit vom Ausmaß der Frakturgefährdung frühzeitig eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen werden muß.

Bei der zytostatischen Therapie des Harnblasenkarzinoms unterscheidet man die neoadjuvante (präoperative), die adjuvante (postoperative) und die palliative Chemotherapie. Bei Patienten mit metastasierenden Harnblasenkarzinom beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 6-9 Monate.

Als wirksamste Einzelsubstanzen erreichen Cisplatin und Methotrexat Gesamtremissionsraten von 30% bzw. 26-29% mit kompletten Remissionen von je 5% und medianen Remissionsintervallen von 3-6 Monaten (Yagoda,1987,S.574-585).

Zum Erreichen einer höheren chemotherapeutischen Effizienz ist es sinnvoll, zytostatische Substanzen mit hoher antitumorale Aktivität miteinander zu kombinieren. Die Kombination aus Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC) erzielt eine Gesamtansprechrate von 71% bei 50% kompletten Remissionen (Sternberg,1989,S.2448-2458).

Da bei der Substanz Adriamycin die kardiotoxische Wirkung vom Sofort- und Spättyp bekannt ist, kann zur Minderung der therapieinduzierten Toxizität Adriamycin im MVAC-Schema durch Epirubicin ersetzt werden (MVEC).

Bei einer Therapie mit Cisplatin und Methotrexat (CM) liegt die Rate der Gesamtremissionen bei 46% und der Anteil an Langzeitremissionen bei 23% (Stoter,1987,S.663-667).

Als weitere Therapiealternativen stehen Schemata mit Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin (CMV) (Harker,1985,S.1463-1470) und Cisplatin, Cyclophosphamid und Adriamycin (CISCA) (Logothetis,1989.S.33-37) zur Verfügung. Hierbei betragen die Ansprechraten 56% bzw. 64%, wobei eine komplette Remission in 28% bzw. 36% erreicht werden kann. Nachteil der cisplatinhaltigen Polychemotherapie ist die Nephrotoxizität, welche deren Einsatz insbesondere bei älteren sowie bei niereninsuffizienten Patienten limitiert.

Einen neuen erfolgversprechenden Therapieansatz stellt die Chemotherapie mittels Gemcitabine als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin dar. Erste Studienergebnisse erbrachten Ansprechraten zwischen 25-28% für die Monotherapie mit Gemcitabine und eine Ansprechrate bis zu 66% in Kombination mit Cisplatin (Sternberg,2000,S.31-39).

1.7 Fragestellung

Etwa 80% der Harnblasenkarzinome werden erst entdeckt, wenn es zu der typischen schmerzlosen Makrohämaturie kommt und im Rahmen einer Zystoskopie ein Blasentumor gefunden wurde (Wallace,1985,S.213). In der weiteren routinemässigen Verlaufskontrolle wird ebenfalls die Zystoskopie, oft in Verbindung mit einer zytologischen Untersuchung eingesetzt. Im Gegensatz zu anderen Tumoren, wie zum Beispiel dem Hodentumor oder dem Prostatakarzinom, existiert für das Harnblasenkarzinom bislang kein geeigneter Tumormarker, der im Screening oder zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden kann. Einen sogenannten Tumormarker stellt der Blasen-Tumor-Antigen-Test (BTA-Test) dar, der den qualitativen Nachweis von Basalmembrananteilen im Urin mittels eines Latexagglutinationstests erbringt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, daß der BTA-Test (Bard Diagnostic Sciences, C.R. Bard, Inc., Redmond, WA, USA) in der Diagnostik und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms im Vergleich zur konventionellen Zytologie eine höhere Sensitivität erzielte, aufgrund einer niedrigeren Spezifität jedoch die Zystoskopie in der Nachsorge nicht ersetzen kann.

Mit dem BTA stat- und BTA TRAK-Test (Bard Diagnostic Sciences, C.R. Bard, Inc., Redmond, WA, USA) steht nunmehr ein neueres qualitatives und quantitatives Testverfahren zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf Harnblasenkarzinom zur Verfügung. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung der Wertigkeit des BTA stat- und BTA Trak-Tests verglichen mit der konventionellen Urinzytologie in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms.

2. Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In die Untersuchung aufgenommen wurden Patienten mit und ohne Anamnese eines Blasentumors, bei denen aufgrund von Symptomen oder klinischen Befunden der Verdacht auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms bestand. Diesbezüglich mussten als Einschlusskriterium mindestens zwei der nachfolgenden Symptome vorhanden sein: eine am Tag der Eingangsuntersuchung vorhandene Makro- oder Mikrohämaturie, dysurische Beschwerden, eine Raumforderung im Bereich des Beckens, druck- oder klopf-schmerzhaftes Nierenlager, ein pathologischer Zystoskopiebefund innerhalb der letzten 30 Tage, v. a. einen Blasentumor oder suspektes Areal im Ausscheidungsurogramm, eine erhöhte Miktionsfrequenz oder ein imperativer Harndrang. Weitere Voraussetzungen zur Teilnahme an der Untersuchung waren die Vollendung des 18. Lebensjahres, sowie eine in schriftlicher Form vorliegende Einverständniserklärung der Patienten.

Das Patientenkollektiv setzt sich aus ambulant und stationär behandelten Patienten der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar zusammen.

2.2 Untersuchungsmethodik

Aus den Krankengeschichten der Patienten sind das Geburtsdatum, das Geschlecht sowie die ethnologische Rassenzugehörigkeit erhoben worden, um einen demoskopischen Überblick über das Patientenkollektiv zu geben. Rückblickend auf die letzten 30 Tage vor Studienbeginn wurden folgende Ereignisse dokumentiert:

- operative Eingriffe auf urologischem Fachgebiet: Cystoskopie, TUR-B, Lithotripsie, Biopsien, Nephrektomie sowie grössere chirurgische Eingriffe, bei denen der Urogenitaltrakt beeinträchtigt werden konnte
- Steinerkrankungen
- Blasenspülungen
- Intravesikale Therapie (BCG, Mitomycin C, etc.)
- akuter Harnwegsinfekt

Ebenfalls anamnestisch erhoben wurde das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms in der Vorgeschichte, sowie bei einem Rezidiv der Zeitpunkt des letzten Auftretens.

Im Anschluß an die Dokumentation der biographischen und anamnestischen Daten wurden von jedem Patienten Urinproben für die routinemäßig durchgeführten Untersuchungen Urinstatus, -sediment und -kultur, die Urinzytologie und die Durchführung des BTA stat- und BTA TRAK-Tests gewonnen. Als Material hierfür wurde entweder Mittelstrahlurin oder Katheterurin verwendet. Die für die Durchführung des BTA stat- und BTA TRAK- Tests verwendeten Proben wurden am Tag der Uringewinnung zentrifugiert, portioniert und bis zur Durchführung des entsprechenden Testverfahrens bei - 20°C tiefgekühlt gelagert.

Routineuntersuchungen des Urins der Patienten wurden im Labor der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Die Untersuchung auf pathogene Keime im Urin erfolgte im Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Technischen Universität München (Direktor:Univ.- Prof. Dr. H. Wagner).

Die Durchführung der Zytologie erfolgte im Zytologischen Labor des Institutes für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München, durch Prof. Dr. U. Schenk (Direktor:Univ.-Prof. Dr. H. Höfler).

Bei Patienten, bei denen im weiteren Verlauf aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen eine histologische Untersuchung von Blasengewebe erfolgte, wurde diese ebenfalls im Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München durchgeführt (Direktor:Univ.-Prof. Dr. H. Höfler).

2.2.1 BTA stat- Test

Der BTA stat-Test ist ein qualitativer, immunochromatografischer Test zum Nachweis eines definierten Antigens im Urin mit Hilfe monoklonaler Antikörper.

Die monoklonalen Antikörper, die im BTA stat- Test (bzw. BTA TRAK-Test) verwendet werden, wurden anhand von Urinkomponenten von Patienten mit Harnblasenkarzinom gewonnen. Das Blasentumorantigen ist als ein dem Humankomplement-Faktor H- verwandtes Protein (human complement factor H-related protein, hCFHrp) identifiziert worden und gleicht in Zusammensetzung, Struktur und Funktion dem Humankomplement-Faktor H (human complement factor H, hCFH) (Kinders,1998,S.2511-2520). HCFHrp wird von mehreren humanen Blasentumorzelllinien produziert, jedoch nicht von normalen Urothelzelllinien. Der hCFH spielt eine wichtige hemmende Rolle bei der Kontrolle des alternativen Komplementsystems. Dessen Funktion ist es Zellen durch Lyse der Zellmembran zu zerstören, die als "fremd" erkannt werden. Durch die Wechselwirkung mit dem Komplementfaktor C3b, dient der hCFH dazu, die Bildung eines membrane attac complex (MAC) zu hemmen, wodurch die Zytolyse verhindert wird (Austyn,1993,S.522-554). In vitro unterbricht das Blasentumorantigen die Komplementkaskade und schützt die Zellen vor Zytolyse. Die Produktion des hCFHrp bietet offensichtlich Krebszellen in vivo einen selektiven Wachstumsvorteil, der es ihnen ermöglicht, dem Immunsystem des Wirts zu entkommen.

Ein komplettes Testkit besteht aus einer BTA stat-Testkassette, die eine Membran mit einem Capture-Antikörper, sowie einem zweiten, kolloidalen gold-konjugierten Antikörper in einer Proteinmatrix mit Natriumazid enthält und einem Einwegtropfer. Vor Durchführung des Tests werden die Testmaterialien und die Urinprobe des Patienten auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend werden 5 Tropfen der Urinprobe mittels Einwegtropfer in die Probenvertiefung der Testkassette eingebracht. Dort findet die Reaktion mit dem kolloidalen, gold-konjugierten Antikörper statt. Enthält die Probe das gesuchte Antigen, so bildet sich ein Antigen-Antikörper-Konjugat-Komplex und die Reaktionsmischung fließt durch die Membran. Auf dieser befinden sich Felder mit immobilisierten Antikörpern. Im Patientenfeld werden die Antigen-Antikörper-Konjugat-Komplexe von einem zweiten Antikörper gebunden und bilden im positiven Fall eine sichtbare Linie (Probe positiv). Liegt das gesuchte Antigen in der Probe nicht vor, bildet sich keine Linie (Probe negativ). Das Kontrollfeld enthält ein immobilisiertes Reagenz, das das Konjugat unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen des Antigens bindet, so daß sich in diesem Feld immer eine Linie bildet. Diese Verfahrenskontrolle stellt sicher, daß der Test ordnungsgemäß durchgeführt wurde.

2.2.2 BTA TRAK-Test

Der BTA TRAK-Test ist ein Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von hCFHrp im menschlichen Urin. Der Test funktioniert auf der Grundlage monoklonaler Antikörper, an die sich spezifisch hCFHrp aus der Urinprobe anlagert. Die bei der Durchführung des BTA TRAK-Tests verwendeten Antikörper sind mit den unter 2.2.1 beschriebenen Antikörpern identisch. Eine Einheit (U) im BTA TRAK-Test entspricht 4,7 ng hCFHrp. Bei einer Spezifität von 97% entspricht der Cutoff-Wert 14 U/ml.

Vor der Durchführung des Tests werden ebenfalls die benötigten Materialien, sowie die Urinprobe auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend werden die Urinproben in die Vertiefungen der Mikrotiterplatten eingebracht, die mit einem gegen das Antigen

gerichteten Antikörper beschichtet sind. Hierzu wird jeweils 175 μ l Verdünnungslösung (gepufferte Proteinmatrix konserviert mit 0,1% Natriumazid), je 25 μ l der Kalibratoren (gepufferte Proteinmatrix mit Blasentumorantigenkonzentrationen von 5, 20, 50 und 100 U/ml konserviert mit 0,1% Natriumazid) und Kontrollen (gepufferte Proteinmatrix mit hCFHrp, wobei der Bereich der einzelnen Chargen variiert und jeweils in den Test-Kits angegeben wird) bzw. Proben in die Vertiefungen eingebracht. Im Anschluß daran erfolgt für 60 \pm 5 Minuten die Inkubation bei 37 \pm 1 °C. Liegt in der Probe das gesuchte Antigen (hCFHrp) vor, so wird es von den Antikörpern der Beschichtung gebunden und läßt sich beim anschließenden Spülen der Proben nicht entfernen, wohingegen ungebundenes Material ausgewaschen wird. Hierfür wird der Teststreifen viermal mit gebrauchsfertig zubereiteten Spülpuffer gespült (20fach konzentrierte Kochsalzlösung mit TRIS-Puffer). Nun werden 200 μ l eines enzymmarkierten zweiten Antikörpers (mit alkalischer Phosphatase konjugierter Antikörper in einer Proteinmatrix) gegen das gebundene Antigen in die Vertiefungen der Mikrotiterplatten eingebracht und lagern sich an den Antikörper-Antigen-Komplex an. Nach einer weiteren Inkubation erfolgt ein erneuter Spülvorgang bei dem ungebundenes Enzym-Reagenz wiederum ausgespült wird. Danach wird in die Vertiefung ein Substratreagenz (5mg p-Nitrophrnyl-Phosphat mit einem Diethanolamin-Puffer) gegeben und das Gemisch 30 \pm 2 Minuten bei 37 \pm 1 °C inkubiert. Während der Inkubation läuft eine Farbreaktion ab, wobei die Farbintensität proportional zur Menge des in der Beschichtung gebundenen Antigens der Probe ist. Die enzymatische Reaktion wird durch Zugabe von 50 μ l Stoppreagenz (EDTA) beendet. Die Intensität der enzymatischen Reaktion wird durch Messung der Extinktion einer jeden Vertiefung mit Hilfe eines Photometers bei 405nm ermittelt. Die Ergebnisse sollten innerhalb von 60 Minuten nach Zugabe des Stoppreagenz abgelesen werden. Der so gewonnene Extinktionswert ist innerhalb von 0-100 U/ml proportional zur Antigenkonzentration der Probe. Die Antigenkonzentrationen in den Proben können durch den Vergleich der Extinktionswerte der Proben mit den Werten der erstellten Standardkurven quantifiziert werden. Der Nachweisbereich des BTA TRAK-Tests liegt im Bereich von 0-100 U/ml, wobei die untere Nachweisgrenze der mit dem Test nachweisbaren Antigenkonzentration bei ca. 0,65 U/ml liegt. Proben mit einer Konzentration von mehr als 100 U/ml werden mit dem Nullkalibrator verdünnt und anschließend erneut getestet. Die hierfür empfohlenen Verdünnungen sind 1:5, 1:50 und

1:500. Die Testergebnisse können durch ein automatisches System (Punkt-zu-Punkt-Logistik) oder manuell analysiert werden.

2.3 Statistische Methoden

Zur Prüfung der Unabhängigkeit zweier Merkmale wurde für die Auswertung von Mehrfeldertafeln der Fisher`s exact Test verwendet.

Bei p-Werten kleiner 0,05 wurde eine statistische Signifikanz angenommen.

Aus den Daten der Vierfeldertafeln wurden die klinisch gebräuchlichen statistischen Parameter nach folgenden Formeln berechnet:

- Sensitivität = Verhältnis der Personen mit positivem Testergebnis zu den tatsächlich Kranken

Die Sensitivität beschreibt die Fähigkeit eines diagnostischen Tests, Personen mit einer Krankheit vollständig herauszufinden.

- Spezifität = Verhältnis der Personen mit negativem Testergebnis zu den Nichtkranken

Die Spezifität beschreibt die Fähigkeit eines Tests, ausschließlich Personen mit einer Krankheit zu erfassen.

Bei den Ergebnissen des BTA TRAK-Tests wurden zusätzlich folgende Werte bestimmt:

- arithmetischer Mittelwert = Quotient aus der Summe der Meßwerte und ihrer Anzahl

- **Median (Zentralwert) =** Halbierung der Meßreihe bei aufsteigender Sortierung der Meßwerte (50. Percentile)

- **Standardabweichung =** Maß für die Abweichung von Einzelmeßwerten einer Meßreihe von ihrem arithmetischen Mittelwert
Definiert als der positive Wert der Wurzel aus der Varianz.

Die Textverarbeitung dieser Arbeit wurde mit Word für Windows Version 7.0 (Word für Windows 7.0 eingetragenes Warenzeichen der Microsoft Corporation USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

In die Untersuchung wurden 120 Patienten eingeschlossen, wobei die Daten von zwei Patienten aufgrund von Protokollverletzungen nicht auswertbar waren. Unter den in die Statistik aufgenommenen 118 Patienten mit Verdacht auf einen Erstbefund bzw. ein Rezidiv eines Harnblasenkarzinoms waren 74 männlichen Geschlechts (63%) und 44 weiblichen Geschlechts (37%). Der Altersdurchschnitt betrug 67 Jahre und erstreckte sich über eine Spanne von 24-90 Jahren. Bei 41 Patienten (35%) war anamnestisch ein Harnblasenkarzinom bekannt, so daß der Verdacht auf eine Rezidiverkrankung vorlag, bei 77 Patienten (65%) bestand erstmals der Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom. Insgesamt konnte bei 76 Patienten (64%) das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms histologisch verifiziert werden, bei 42 Patienten (36%) wurde kein Harnblasenkarzinom gefunden. Bei den 76 Patienten mit einem aktuell nachgewiesenen Harnblasenkarzinom lag die Anzahl der Rezidiverkrankungen bei 33% (n=25), bei 67% der Patienten (n=51) handelte es sich um eine Erstdiagnose. In der Gruppe der nicht an einem Harnblasenkarzinom Erkrankten lag die Zahl derer, die schon einmal an einem Karzinom der Harnblase litten bei 38% (n=16). Bei 62% der Patienten (n=26) lag zum Zeitpunkt der Untersuchung der Verdacht auf einen Blasentumorerstbefund vor, der sich nicht bestätigte.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung fanden sich die in der Tabelle 4 zusammengestellten Symptome und Untersuchungsbefunde:

	Anzahl (n)	%
Mikrohämaturie	19	16%
Makrohämaturie	51	43%
Dysurie	45	38%
Flankenschmerzen	4	3%
verdächtige Cystoskopie	84	71%
pathologisches Urogramm	11	9%
pathologischer CT-Befund	1	0,8%

Tab.4: Symptome und Untersuchungsergebnisse, die Hinweis auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms ergaben

3.1 Ergebnisse der Zytologie

Im Rahmen der 118 durchgeführten zytologischen Untersuchungen erbrachten 13 (11%) die Diagnose eines Harnblasenkarzinoms, 105 Untersuchungen (89%) wurden als nicht malignitätsverdächtig eingestuft.

Die Zytologie wurde als positiv definiert bei einem "positiven" oder "hochsuspektem" Befund, ein "wiederholungsbedürftiger" Befund wurde hingegen nicht als positiv klassifiziert.

3.1.1 Sensitivität der Zytologie

Von den 76 histologisch gesicherten Harnblasenkarzinomen wurden durch die zytologische Untersuchung 13 Karzinome erkannt, 63 der durchgeführten Untersuchungen ergaben ein negatives Ergebnis. Daraus resultiert für die Zytologie eine Gesamtsensitivität von 17%.

Innerhalb der Patientengruppe mit bestehendem Harnblasenkarzinom fand eine Aufschlüsselung in die einzelnen T-Stadien und G-Stadien statt. Für jede dieser Untergruppen wurden die jeweiligen Sensitivitäten bestimmt. Zusätzlich wurde eine Unterteilung in zwei Gruppen bezüglich einer Rezidivkrankung und eines Blasentumorerstbefundes vorgenommen.

In der Gruppe der Rezidivkrankungen wurden durch die Zytologie 3 Tumoren als solche erkannt und 22 Untersuchungen fielen falsch negativ aus. Die Sensitivität wurde in dieser Gruppe mit 12% ermittelt.

Von den 51 Erstmanifestationen eines Harnblasenkarzinoms wurden durch die Zytologie 10 diagnostiziert, wodurch sich für die Untersuchungsmethode innerhalb dieser Gruppe eine Sensitivität von 19,6% ergibt.

Aufgrund der zu geringen Fallzahlen in den einzelnen T- und G-Stadien wird bezüglich der Sensitivität jedoch auf diese Aufteilung nicht weiter eingegangen.

Sensitivität in Abhängigkeit von T-Stadium und G-Stadium

Die Verteilung der T-Stadien bei vorhandener Tumorerkrankung gestaltete sich wie folgt: 48 Patienten (63%) hatten einen pTa Tumor, 15 Patienten (20%) einen pT1 Tumor, 11 (14%) einen pT2-4 Tumor und bei 2 Patienten (3%) fand sich histologisch ein Carcinoma in situ.

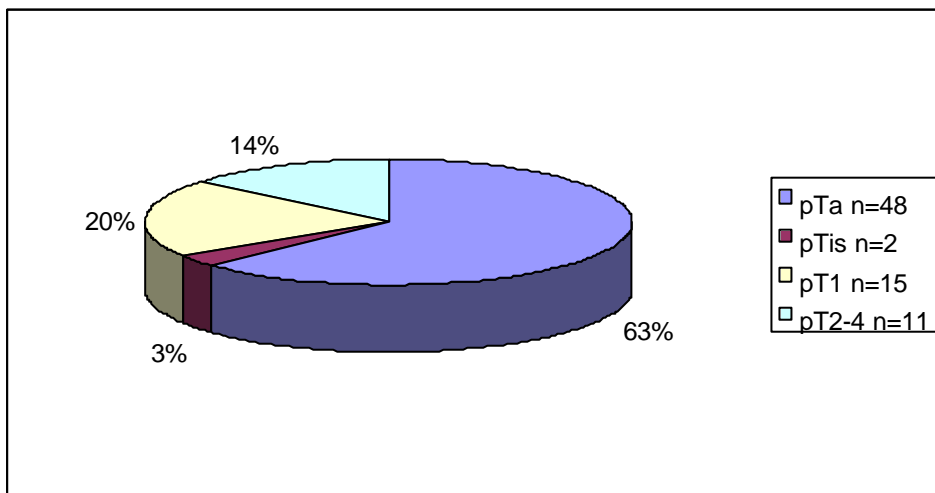


Abb. 1: Verteilung der T-Stadien

Für die einzelnen T-Stadien ergaben sich folgende Sensitivitäten:

Bei den pTa Tumoren (n=48) ergibt sich bei 47 falsch negativen Untersuchungen eine Sensitivität von 2%. Bei den 2 Patienten mit bestehendem Carcinoma in situ fiel ein Test positiv und der zweite falsch negativ aus. Im Stadium T1 (n=15) lag die Sensitivität

bei 40% (6 positive und 9 falsch negative Tests) und von 11 Tumoren im Stadium T2-4 wurden zytologisch 5 als solche erkannt, wobei die Sensitivität bei 46% liegt (Abb.2).

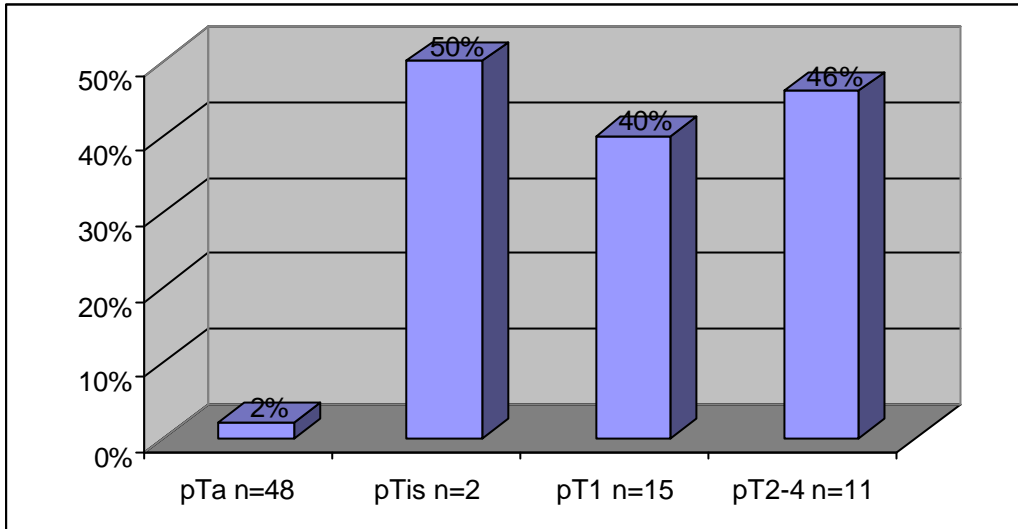


Abb.2: Sensitivität der Zytologie in Abhängigkeit vom T-Stadium

Die Unterteilung der einzelnen G-Stadien erbrachte 26 (34%) G1-Tumoren, 29 (38%) G2-Tumoren und 21 (28%) Tumoren im Stadium G3.

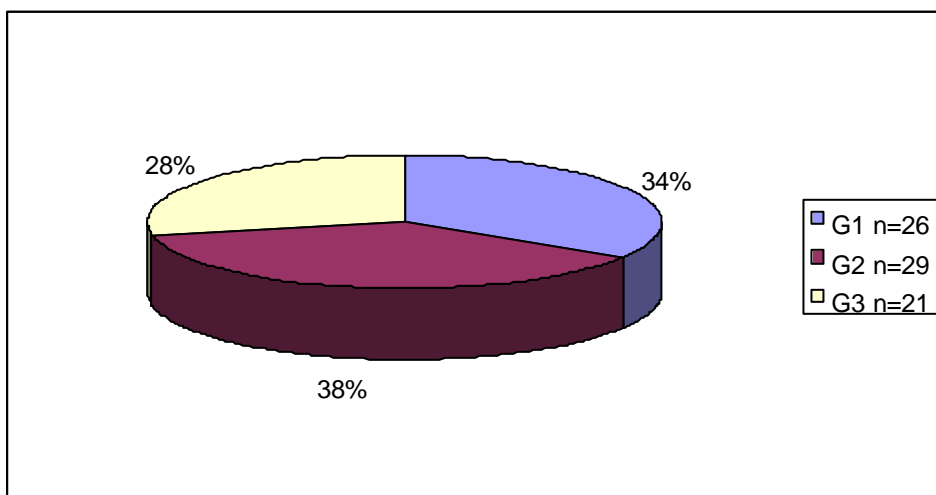


Abb.3: Verteilung der G-Stadien

Die Sensitivitäten der Zytologie in den einzelnen G-Stadien stellen sich wie folgt dar: 0% bei G1-Tumoren (n=26), 7% bei G2-Tumoren (n=29) und 52% im Stadium G3 (n=21).

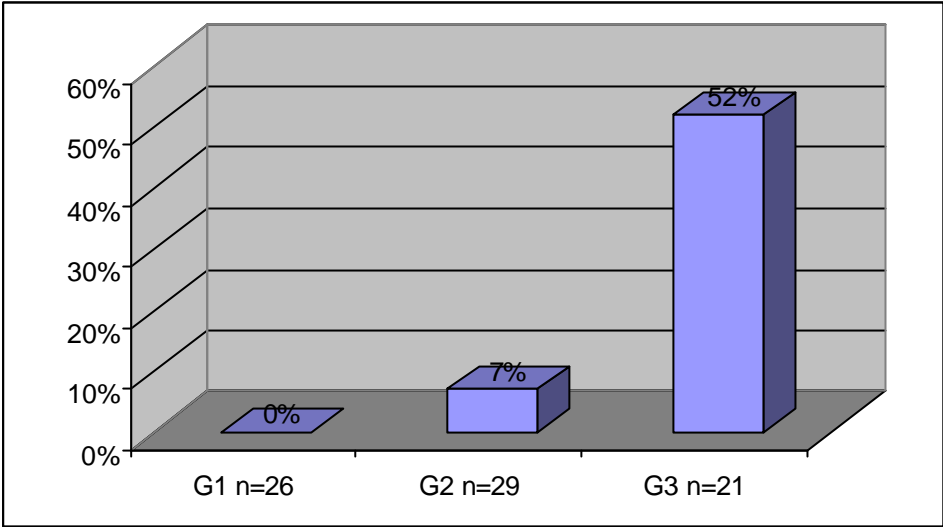


Abb.4: Sensitivität der Zytologie in Abhängigkeit vom G-Stadium

3.1.2 Spezifität der Zytologie

Unter den insgesamt 118 Patienten, bei denen der Verdacht auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms bestand, waren 42 Patienten (35,6%) bei denen die Histologie keinen pathologischen Befund erbrachte. Von den bei dieser Patientengruppe durchgeführten zytologischen Untersuchungen wurden alle 42 als negativ eingestuft, wodurch die Gesamtspezifität dieser Untersuchungsmethode bei 100% liegt.

3.2 Ergebnisse des BTA stat-Tests

Von den insgesamt durchgeführten 118 Untersuchungen erbrachte der BTA stat-Test bei 76 Patienten (64%) ein positives Ergebnis. Bei den verbleibenden 41 Testungen (36%) bestand ein negatives Testergebnis.

3.2.1 Sensitivität des BTA stat-Tests

Innerhalb der Gruppe der 76 Patienten, bei denen sich das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms histologisch bestätigte, fanden sich 60 (79%) positive BTA stat-Tests. Bei 16 Patienten (21%) fiel der durchgeführte Test trotz des Vorliegens eines Harnblasenkarzinoms negativ aus. Hieraus ergibt sich eine Gesamtsensitivität von 78.9%, wodurch der BTA stat-Test signifikant besser ($p < 0.001$) ist als die Zytologie (17%).

Bei einer Kombination der beiden Untersuchungsmethoden ergibt sich keine Steigerung der Sensitivität des BTA stat-Tests.

Die schon in dem Abschnitt über die Sensitivität der Zytologie beschriebene Unterteilung in die einzelnen T- und G-Stadien wurde für die weitere Betrachtung der Sensitivität des BTA stat-Tests beibehalten und die einzelnen Sensitivitäten getrennt voneinander berechnet.

Bei 25 der 76 Patienten mit bestehendem Blasentumor (33%) lag eine Rezidivkrankung vor. In dieser Gruppe fielen 17 der durchgeführten BTA stat-Tests positiv und 8 Tests negativ aus. Dies ergibt eine Sensitivität von 68%.

Bei 51 Patienten (67%) lag eine Erstdiagnose hinsichtlich des Harnblasenkarzinoms vor. In dieser Patientengruppe lag die Gesamtsensitivität bei 84% (43 positive Testergebnisse, 8 falsch negative Testungen).

Sensitivität in Abhängigkeit von T-Stadium und G-Stadium

Bei den Tumoren des Stadiums pTa wurden 32 Patienten positiv getestet und 16 Patienten falsch negativ, woraus sich eine Sensitivität von 67% ergibt. Bei den pT1 Tumoren waren 15 Tests positiv, so daß sich für diese Gruppe eine Sensitivität von 100% ergab. Bei den pT2-4 Tumoren lag die Sensitivität mit 11 positiven Testergebnissen ebenfalls bei 100%. In der Gruppe der Patienten mit einem Carcinoma in situ fielen beide Tests richtig positiv aus. Die einzelnen Sensitivitäten in Abhängigkeit der einzelnen T-Stadien zeigt Abb.5.

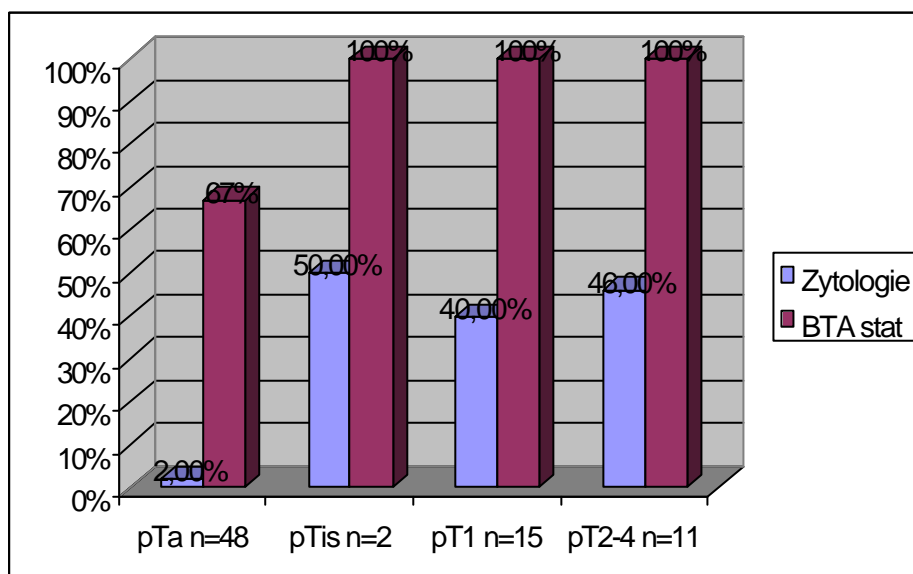


Abb.5: Sensitivität des BTA stat-Tests in Abhängigkeit vom T-Stadium

Bezüglich des Gradings nahm die Sensitivität des BTA stat-Tests mit steigenden G-Stadium zu, so daß sie im Stadium G1 bei 65% lag (17 positive zu 9 negativen

Testergebnissen), von den 29 G2-Tumoren wurden durch den Test 22 erkannt, wobei 7 Tests falsch negativ ausfielen, wodurch sich eine Sensitivität von 76% ergab. Im Stadium G3 stieg die Sensitivität des Tests auf 100% an, das heißt alle 21 G3-Tumoren wurden auch als solche erkannt (Abb.6).

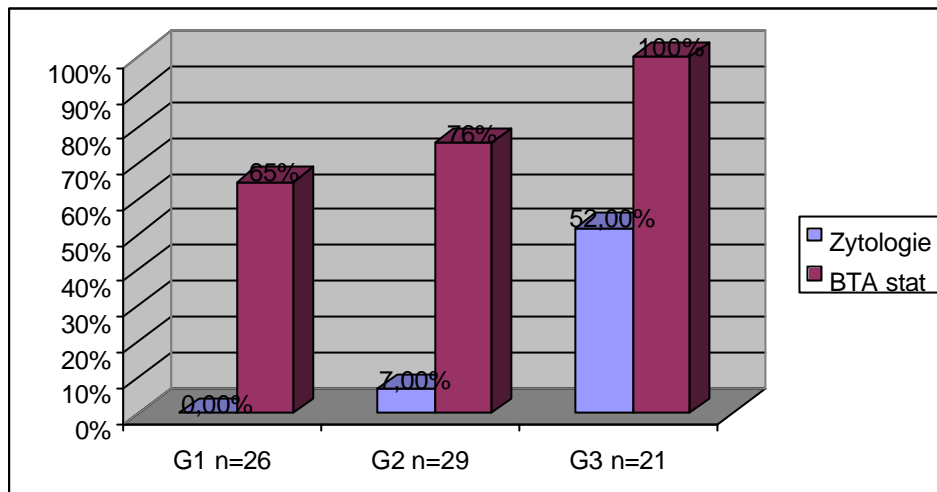


Abb.6: Sensitivität des BTA stat-Tests in Abhängigkeit vom G-Stadium

3.2.2 Spezifität des BTA stat-Tests

Ein konträres Ergebnis zeigt die Betrachtung der Spezifität. Von den bei der 42 Patienten umfassenden Gruppe ohne Harnblasenkarzinom durchgeführten Tests fielen 25 Tests negativ aus und 17 Tests waren falsch positiv. Dies ergab eine Gesamtspezifität von 60%.

Die Spezifität des BTA stat-Tests ist somit signifikant schlechter als die Spezifität der Zytologie (100%).

Eine Kombination der beiden Untersuchungsmethoden würde hinsichtlich der Erkennung Gesunder somit keine Verbesserung im Vergleich zur alleinigen Durchführung der Zytologie bringen.

Es erfolgte innerhalb dieser Gruppe eine Aufteilung bezüglich gleichzeitig bestehender das Urogenitalsystem betreffender Zweiterkrankungen sowie des Vorkommens eines Harnblasenkarzinoms in der Anamnese.

Bei 16 Patienten (38%) fand sich in der Vorgeschichte ein Harnblasenkarzinom, 26 Patienten (62%) waren noch nicht an einem Karzinom der Harnblase erkrankt.

Bei den 16 Patienten, die in der Vorgeschichte schon einmal an einem Harnblasenkarzinom erkrankten ohne aktuell ein Rezidiv zu haben, lag die Gesamtspezifität des Tests bei 69%, welche sich aus 11 negativen Testergebnissen und 5 falsch positiven Ergebnissen errechnete.

Bei 26 Patienten (62%) ohne ein derzeit bestehendes Harnblasenkarzinom, fand sich kein Hinweis auf eine frühere Erkrankung in der Anamnese. Innerhalb dieser Gruppe wurden 14 Patienten als gesund erkannt, bei 12 Patienten fiel das Testergebnis falsch positiv aus. Daraus ergibt sich eine Gesamtspezifität von 54%.

Wie schon bei der Sensitivität, wird bei der weiteren Vorstellung der Ergebnisse nicht auf diese Aufteilung eingegangen, da die Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen nicht aussagekräftig sind.

Spezifität bei bestehenden Zweiterkrankungen des Urogenitalsystems

Betrachtet man die Gruppe der 42 Patienten hinsichtlich der zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehenden Zweiterkrankungen des Urogenitalsystems, so zeigte sich, daß 8 Patienten (19%) an einem akuten Harnwegsinfekt litten, 14 Patienten (33%) eine gutartige Erkrankung des Urogenitalsystems aufwiesen, wie z.B. eine benigne Prostatahyperplasie oder Nephrolithiasis. Weitere 5 Patienten (12%) aus dieser Gruppe waren an einer anderen malignen Tumorart des Urogenitalsystems erkrankt (Prostatakarzinom, Nierentumor) und 15 Patienten (36%) wiesen keine, das Urogenitalsystem beeinträchtigende Erkrankung auf.

Die Gesamtspezifität des BTA stat-Tests betrug mit 25 negativen und 17 falsch positiven Testergebnissen 60%.

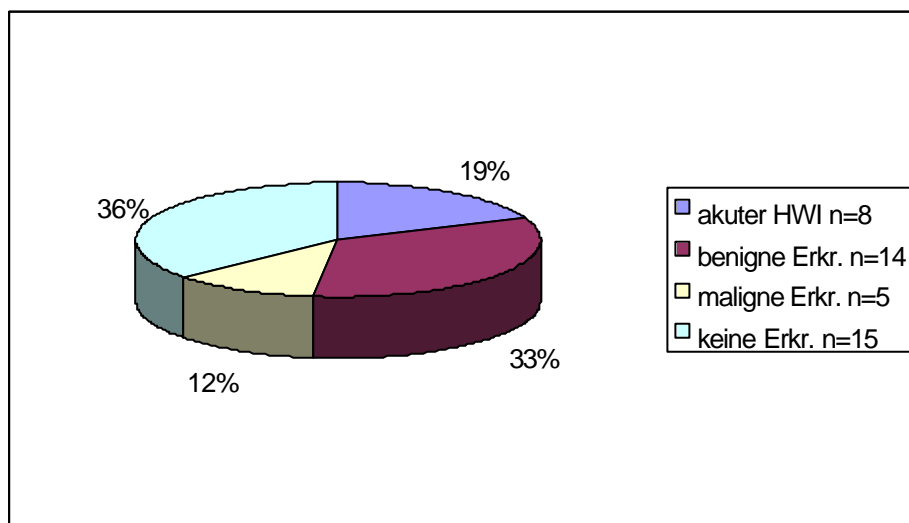


Abb.7: Verteilung der, das Urogenitalsystem betreffende Zweiterkrankungen

Betrachtet man nun die einzelnen Spezifitäten der Untergruppen, so zeigt sich, daß sie in der Gruppe der Patienten mit einem akuten Harnwegsinfekt bei 0% liegt (8 falsch positive Tests), in der Gruppe der Patienten, die eine benigne Begleiterkrankung aufwiesen liegt sie bei 71% (10 negative, bei 4 falsch positiven Testergebnissen). Unter den malignen, das Urogenitalsystem betreffenden Begleiterkrankung waren 2

negative, sowie 3 falsch positive Ergebnisse, was zu einer Spezifität von 40% führte. Am höchsten liegt die Spezifität in der Gruppe ohne weitere Erkrankungen des Urogenitalsystems, in der sie mit 13 negativen und 2 positiven Testergebnissen bei 87% liegt (Abb.8).

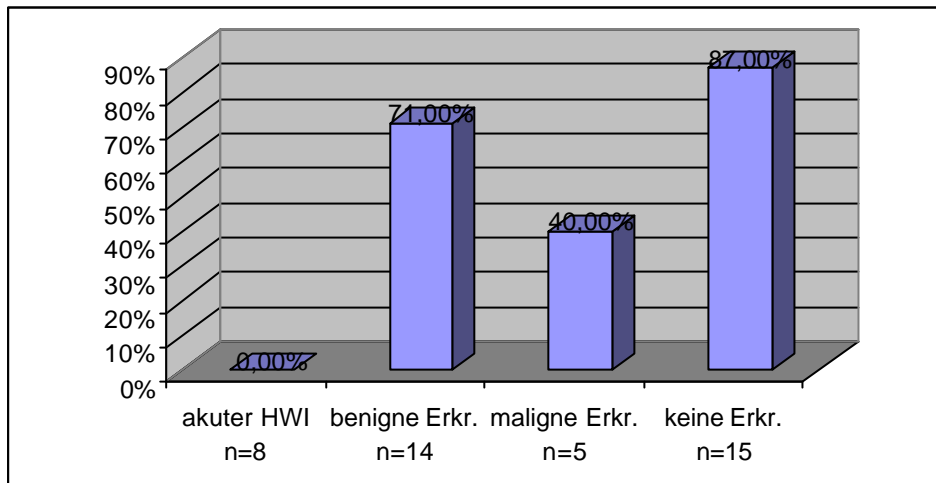


Abb.8: Spezifität des BTA stat-Tests in Abhängigkeit von bestehenden Zweiterkrankungen

3.3 Ergebnisse des BTA TRAK-Tests

Als dritte Untersuchungsmethode zur Erkennung eines Harnblasenkarzinoms wurde bei dem beschriebenen Patientenkollektiv der BTA TRAK-Test als quantitatives Verfahren durchgeführt. Bei einem Cutoff von 14U/ml liegt der Normbereich des Testverfahrens in der Spanne von 0-14 U/ml. Bei Testergebnissen über 14 U/ml wird das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms angenommen. Nach diesen Kriterien lag bei 72 (61%) der durchgeführten 118 Tests ein Harnblasenkarzinom vor. Die gemessenen Werte lagen zwischen 1,73 U/ml und 6020,4 U/ml.

3.3.1 Sensitivität des BTA TRAK-Tests

Von den 76 Untersuchungen der Patienten mit bestehenden Harnblasenkarzinom lag das Ergebnis des BTA TRAK-Tests in 58 Fällen über 14U/ml, bei 18 Untersuchungen lag das Ergebnis im Normbereich. Dies ergibt eine Gesamtsensitivität von 76,3%. Der BTA TRAK-Test ist somit signifikant sensitiver ($p < 0,001$) als die Zytologie (17,1%). Bezüglich des BTA stat-Tests (78,9%) ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,84$). Wie schon beim BTA stat-Test würde eine Kombination des Testverfahrens mit der Zytologie keine Verbesserung der Sensitivität erbringen.

In der 25 Patienten umfassenden Gruppe der Rezidivkrankungen lag das Ergebnis des BTA TRAK-Tests bei 8 Patienten im Normbereich (0-14 U/ml), in 17 Fällen spricht das Ergebnis für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms. Dies entspricht einer Sensitivität von 68%.

Von den 51 durchgeführten Tests bei Patienten mit einer Harnblasenkarzinomerstdiagnose lagen 10 Ergebnisse im Bereich 0-14 U/ml und 41 Ergebnisse überhalb des Cutoff-Wertes. Lässt man die Häufigkeit des Auftretens der

einzelnen T-Stadien außer Betracht, liegt die Sensitivität des Testverfahrens in dieser Gruppe bei 80%.

Zur Beurteilung der Abhängigkeit der Sensitivität des Tests von den einzelnen Tumorstadien und des Tumorgradings, wurden die Ergebnisse erneut in die einzelnen Untergruppen aufgeschlüsselt.

Für die Gruppe der Patienten mit Harnblasenkarzinom wurde für die einzelnen T- und G-Stadien der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Diese sind zusammen mit der Spannweite der Meßwerte in Tabelle 5 dargestellt.

		Mittelwert	Min-Max	Standard abweichung
pTa	n=48	218,79	(1,73-6020,40)	877,45
pTis	n=2	85,52	(83,25-87,79)	3,20
pT1	n=15	1172,14	(13,45-5896,30)	1934,48
pT2-4	n=11	1519,14	(24,73-5019,50)	1990,19
G1	n=26	226,15	(1,73-4623,30)	899,40
G2	n=29	544,31	(2,28-6020,40)	1486,65
G3	n=21	1109,55	(13,45-5896,30)	1711,89

Tab.5: Mittelwert, Spannweite und Standardabweichung der Ergebnisse des BTA TRAK-Tests in Abhängigkeit der T- und G-Stadien

Bevor auf die jeweiligen Sensitivitäten der einzelnen Untergruppen des BTA TRAK-Tests eingegangen wird, zeigt die nachfolgende Tabelle einen Überblick über die Ergebnisse der Zytologie, des BTA stat-Tests und des BTA TRAK-Tests.

	Zytologie	BTA stat	BTA TRAK
Sensitivität	17%	79%	76%
positive Tests	13	60	58
falsch neg. Tests	63	16	18
pTa (Sensitivität)	2%	67%	67%
pTis	50%	100%	100%
pT1	40%	100%	87%
pT2-4	46%	100%	100%
G1	0%	65%	58%
G2	7%	76%	79%
G3	52%	100%	95%

Tab.6: Sensitivitäten der Zytologie, des BTA stat-Tests und des BTA TRAK-Tests

Sensitivität in Abhängigkeit von T-Stadium und G-Stadium

Betrachtet man die 18 aufgetretenen falsch negativen Ergebnisse, so wurden von dem Testverfahren 16 der 48 pTa Tumoren nicht erkannt, sowie 2 von 15 pT1 Tumoren. Die Sensitivität lag für diese Gruppen somit bei 67% bzw. bei 87%. Bei den pT2-4 Tumoren und den Patienten mit einem Carcinoma in situ lagen alle Testergebnisse außerhalb des Normbereichs, womit sich für beide Gruppen eine Sensitivität von 100% ergibt.

Der BTA TRAK-Test bringt hiermit in Bezug auf die Sensitivität in den Stadien pTa, pT1 und pT2-4 signifikant bessere Ergebnisse als die Zytologie ($p \leq 0.05$), beim pTis besteht

kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsmethoden. Im Vergleich mit dem BTA stat-Test ergeben sich für alle Stadien keine signifikanten Unterschiede. Abb.9 zeigt die Sensitivität der einzelnen Testverfahren im jeweiligen T-Stadium im Vergleich.

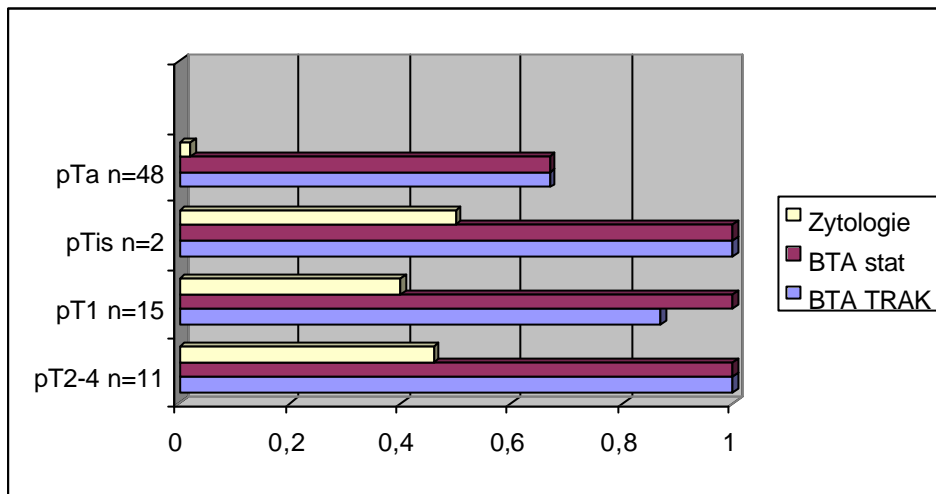


Abb.9: Sensitivität des BTA TRAK-Tests in Abhängigkeit vom T-Stadium im Vergleich zum BTA stat-Test und zur Zytologie

Betrachtet man die einzelnen G-Stadien so ergibt sich ein ähnliches Ergebnis wie schon zuvor für den BTA stat-Test und die Zytologie beschrieben wurde. Die Sensitivität des Testverfahrens nimmt mit steigenden G-Stadium zu. Unter den 18 falsch negativen Tests befinden sich 11 G1-Tumoren, 6 G2-Tumoren und nur 1 Tumor im Stadium G3. Für die einzelnen Gruppen ergeben sich somit folgende Sensitivitäten: G1 58%, G2 79% und G3 95%.

Verglichen mit der Zytologie schneidet der BTA TRAK-Test somit für jedes Grading signifikant besser ab ($p \leq 0.05$). Bezüglich des BTA stat-Tests ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

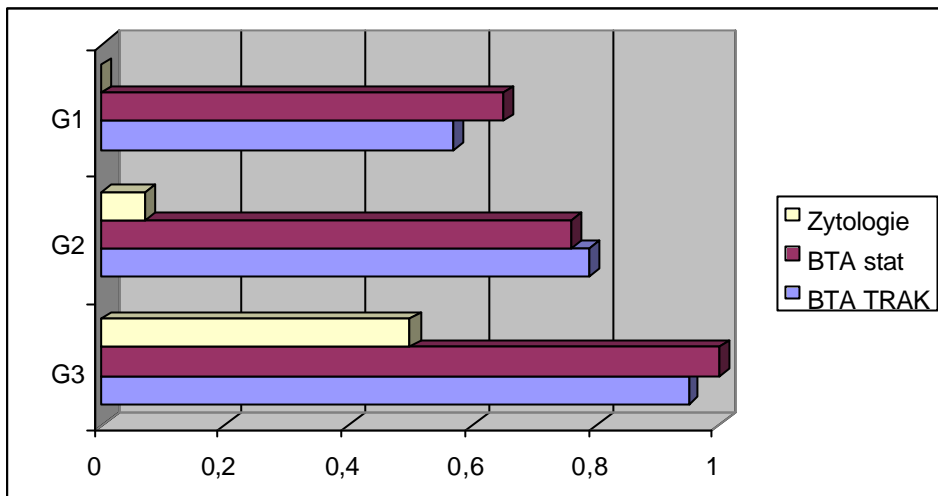


Abb.10: Sensitivität des BTA TRAK-Tests in Abhängigkeit vom G-Stadium im Vergleich zum BTA stat-Test und zur Zytologie

3.3.2 Spezifität des BTA TRAK-Tests

Erneut wird das 42 Patienten umfassende Kollektiv der Patienten betrachtet, bei denen sich der Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom nicht bestätigte. Der BTA TRAK-Test ergibt in dieser Gruppe 14 Ergebnisse im Bereich zwischen 0 und 14 U/ml. 28 der Testergebnisse liegen jedoch außerhalb des Normbereichs, wodurch die Gesamtspezifität des Tests bei nur 33% liegt. Die Zytologie weist demgegenüber eine Spezifität von 100% auf. Die Spezifität des BTA TRAK-Test ist damit auch signifikant niedriger ($p=0.028$) als die Gesamtspezifität des BTA stat-Test (59,5%).

In der 16 Patienten umfassenden Gruppe derer, mit einem Harnblasenkarzinom in der Anamnese und ohne aktuelle Erkrankung lag die Spezifität des BTA TRAK-Tests bei 50%.

Bei den Patienten ohne Harnblasenkarzinomanamnese, bei denen sich der Verdacht auf ein Karzinom nicht bestätigte, liegt die Spezifität des BTA TRAK-Tests mit 23% noch unter der in der Gruppe der Patienten mit positiver Anamnese (50%).

Zur Beurteilung der Abhängigkeit der Spezifität des Tests von verschiedenen Begleiterkrankungen wurde die jeweilige Spezifität für die unter Punkt 3.1.2 beschriebenen Untergruppen bestimmt.

Für die einzelnen Gruppen der Zweiterkrankungen wurde unabhängig vom Auftreten eines Harnblasenkarzinoms in der Vorgeschichte die Spannbreite der Meßergebnisse, sowie der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt.

	Mittelwert	Min-Max	Standard abweichung
Akuter Harnwegsinfekt	507,62	(86,82-1530,60)	474,94
benigne Erkrankungen des Urogenitalsystems	58,56	(5,07-359,73)	94,95
maligne Erkrankungen des Urogenitalsystems	427,77	(11,49-1942,20)	847,06
nicht das Urogenitalsystem betreffende Erkrankung	1635,0	(1635,0-1635,0)	-
keine Begleiterkrankung	87,64	(4,65-752,86)	196,69

Tab.7: Mittelwert, Spannweite und Standardabweichung der Ergebnisse des BTA TRAK-Tests in Abhängigkeit bestehender Zweiterkrankungen

Spezifität bei bestehenden Zweiterkrankungen des Urogenitalsystems

Vergleicht man die einzelnen Gruppen miteinander, so zeigt sich, daß der BTA TRAK-Test in der Gruppe der Patienten ohne zusätzliche Begleiterkrankung mit 43% deutlich schlechter abschneidet als der BTA stat-Test mit 86%.

In den Gruppen mit zusätzlichen gutartigen Erkrankungen des Urogenitalsystems und malignen Erkrankungen des Urogenitalsystems beträgt die Spezifität 50% bzw. 20%, wohingegen sie beim BTA stat-Test noch bei 71% bzw. 40% lag. Bei dem

gleichzeitigen Bestehen eines Harnwegsinfektes fielen wie auch beim BTA stat-Test alle Ergebnisse falsch positiv aus. Ein akuter Harnwegsinfekt stellt somit bei beiden Arten des Testverfahrens ein Ausschlußkriterium dar.

In allen der betrachteten Untergruppen liegt die Spezifität der Zytologie im Vergleich bei 100%.

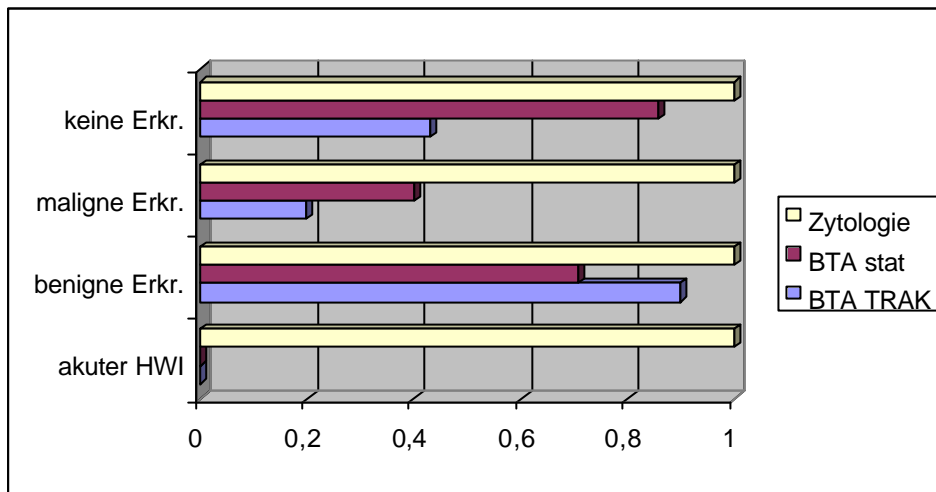


Abb.11: Spezifität des BTA TRAK-Tests in Abhängigkeit bestehender Zweiterkrankungen im Vergleich zum BTA stat-Test und zur Zytologie

Abschließend läßt sich feststellen, daß der BTA stat- und der BTA TRAK-Test eine signifikant höhere Sensitivität aufweisen, als die konventionelle Urinzytologie. Bezüglich der Spezifität schneiden jedoch beide Testverfahren signifikant schlechter ab. Vergleicht man die beiden vorgestellten Testverfahren miteinander, so ergibt sich im Hinblick auf die Sensitivität kein Unterschied. Die Spezifität des BTA stat-Tests ist jedoch signifikant höher als die des BTA TRAK-Tests.

4. Diskussion

Während die Diagnostik und Nachsorge des Prostatakarzinoms durch die Bestimmung des PSA-Wertes erleichtert wird, ist ein entsprechender Tumormarker mit ähnlich hoher Sensitivität und Spezifität für das Harnblasenkarzinom zur Zeit noch nicht etabliert. Ein ideales Testverfahren sollte schnell durchführbar, preiswert, nicht invasiv, unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers und leicht erhältlich sein. Zur Zeit stellen die Bewertung der Symptome des Patienten, die Zystoskopie, die Urinzytologie und das Ausscheidungsurogramm den Goldstandard bei der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms dar.

Unter diesem Gesichtspunkt bieten die beiden in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Tests neue Möglichkeiten in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. Mit dem BTA stat-Test liegt ein qualitatives Verfahren zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms vor, wohingegen der BTA TRAK-Test ein quantitatives Verfahren darstellt. In der Durchführung gestaltet sich der BTA stat-Test einfacher und wäre somit auch als Test für den Patienten zu Hause denkbar. Da die Ergebnisse im Hinblick auf die Sensitivität keine signifikanten Vorteile des BTA TRAK-Tests gegenüber dem praktikableren BTA stat-Test ergeben und letzterer bei der Spezifität bessere Ergebnisse erzielte, wäre dem BTA stat-Test als Schnelltest der Vorzug zu geben.

In der vorliegenden Arbeit wurde an einem 118 Personen umfassenden Patientenkollektiv die Wertigkeit des BTA stat- und BTA TRAK-Tests im Hinblick auf die Diagnose und Verlaufskontrolle des Harnblasenkarzinoms untersucht. Unsere Untersuchung konnte eine höhere Sensitivität des BTA stat- sowie des BTA TRAK-Tests im Vergleich zur Zytologie nachweisen. Die Sensitivität im Gesamtkollektiv lag bei 78,9% für den BTA stat-Test und 76,3% für den BTA TRAK-Test, womit beide Testverfahren verglichen mit der Zytologie, deren Sensitivität bei 17% lag, signifikant besser abschnitten ($p < 0,05$).

Der Nachteil beider Testverfahren liegt in der im Vergleich zur Zytologie signifikant niedrigeren Spezifität. Diese betrug für den BTA stat-Test 59,5%, für den BTA TRAK-Test lag sie mit 33,3% noch unter diesem Ergebnis. Beide Tests schnitten bezüglich der

Spezifität signifikant schlechter ab als die Zytologie, deren Spezifität in unserem Patientenkollektiv 100% betrug.

Unabhängig von den Ergebnissen des BTA stat- und BTA TRAK-Tests fielen bei allen bisher veröffentlichten Untersuchungen mit Ausnahme der Veröffentlichung von Wiener, in der die Sensitivität der Zytologie bei 65% lag (Wiener,1997,Abstr#1338) die niedrigen Sensitivitäten dieser Untersuchungsmethode auf. Sie lagen bei allen vorliegenden Arbeiten zwischen 23% und 38%. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich schon bei den veröffentlichten Studien über den BTA-Test. Dort lagen die Sensitivitäten der Zytologie mit Ausnahme der Studie von Murphy (Murphy,1997,S.2102-2106) bei 17-35%.

In bislang veröffentlichten Studien konnte gezeigt werden, daß der BTA stat-Test der Zytologie in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms deutlich überlegen ist. Die Multicenter-Studie von Leyh et al. (Leyh,1999,S.52-56) erbrachte eine Sensitivität des BTA stat-Tests von 65% im Vergleich zur Zytologie mit 33%.

In der Studie von Sarosdy et al. (Sarosdy,1997,Abstr#99) wurde die Sensitivität des Tests mit 66% beschrieben.

Bei Brunelle (Brunelle,1996,International Congress of Clinical Chemistry) wurde die Sensitivität des BTA stat-Tests mit 59% und die der Zytologie mit 23% angegeben. Eine nur geringfügig bessere Sensitivität im Vergleich zur Zytologie wird in der Studie von Wiener (Wiener,1997,Abstr#1338) beschrieben, wobei einer Gesamtsensitivität des BTA stat-Tests von 74% das Ergebnis der Zytologie mit 65,5% gegenübersteht.

Die UK and Eire BTA Study Group (UK and Eire Study Group,1997,Poster#CP5) veröffentlichte eine Studie, bei der die Gesamtsensitivität des BTA stat-Tests mit 74% angegeben wurde. Es erfolgte jedoch kein Vergleich zwischen den Testergebnissen und einer zytologischen Untersuchung.

Bei der vorliegenden Arbeit liegt die Gesamtsensitivität des BTA stat Tests bei 79% im Gegensatz zu 17% bei der Zytologie.

Leyh et al. (Leyh,1999,S.52-56) unterteilten ihr Patientenkollektiv in zwei Gruppen, bezüglich des Auftretens eines Harnblasenkarzinoms in der Vorgeschichte. In der Gruppe mit einem Erstbefund lag die Sensitivität bei 73% versus 58% in der Gruppe

der Rezidiverkrankungen. Unsere Untersuchung erbrachte hinsichtlich dieser Aufteilung eine Sensitivität von 84% versus 68%.

Für die einzelnen Stadien fanden sich bei Leyh et al. (Leyh,1999.S.52-56) folgende Sensitivitäten des BTA stat-Tests im Vergleich zur Zytologie: G1 39% vs.4%, G2 67% vs. 20%, G3 83% vs. 69%, Ta 53% vs. 14%, T1 70% vs. 48%, T2-4 88% vs. 59% und Tis 100 vs. 80%.

Bei Sarosdy et al. (Sarosdy,1997,Abstr#99) fanden sich in Abhängigkeit vom G Stadium für die Stadien G1-G3 folgende Sensitivitäten: 38,%, 64% und 72%. Im Vergleich hierzu erbrachte die Zytologie für die einzelnen Stadien nur 8%, 18% und 38%.

Auch bei Brunelle (Brunelle,1996,International Congress of Clinical Chemistry) zeigte sich, daß die Sensitivität des BTA stat-Tests mit steigendem T- und G-Stadium zunimmt. Sie lag in jedem Stadium deutlich über der Sensitivität der Zytologie, am deutlichsten zeigte sich die Überlegenheit des BTA stat- Tests allerdings in den Stadien pTa/1 und G1.

In der Untersuchung von Wiener (Wiener,1997,Abstr#1338) schneidet der BTA stat-Test in den Stadien pTa/1 und bei den G1-Tumoren besser ab als die Zytologie. In den weiteren T- und G-Stadien findet sich kein Unterschied in Bezug auf die Sensitivität.

In der Veröffentlichung der UK and Eire BTA Study Group (UK and Eire Study Group,1997,Poster#CP5) steigen die Sensitivitäten ebenfalls mit zunehmenden T- und G-Stadium.

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen stieg die Sensitivität des BTA stat-Tests in der vorliegenden Arbeit mit zunehmenden T-Stadium sowie steigendem Grading an. Sie liegt im Stadium G1 bei 65% bei G2 bei 76% und bei G3 bei 100%. Betrachtet man die T-Stadien, so steigt die Sensitivität von 67% bei pTa Tumoren auf 100% bei den pT1 und pT2-4 Tumoren. Auffallend ist das bessere Ergebnis der Sensitivität in der Gruppe der Harnblasenkarzinom-Erstdiagnosen (84%) im Gegensatz zur Gruppe mit positiver Blasentumoranamnese (=BTU-Rezidive) (68%). Ursächlich hierfür könnte die Verteilung der in den beiden Gruppen aufgetretenden Tumorstadien und Grade sein. In der Gruppe der primären Blasentumoren ist der Anteil der Tumoren im Stadium pT1 höher als in der Gruppe der Rezidiverkrankungen, dafür liegt der Prozentsatz an pT2-4 Tumoren unter dem der Vergleichsgruppe. Bezüglich des Gradings treten zwar bei den

Erstdiagnosen mehr G2-Tumoren auf, die Sensitivität dieser Untergruppe liegt jedoch auch im direktem Vergleich höher als die der G2-Tumoren innerhalb der Rezidiverkrankungen. Der Verdacht des Auftretens weniger differenzierter und fortgeschrittenerer Tumoren bei Erstdiagnose führt somit zu keiner ausreichenden Erklärung für den Unterschied der beschriebenen Sensitivitäten.

Im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Sensitivitäten des BTA stat-Test liegt das Ergebnis der vorliegenden Arbeit mit 78.9% geringfügig über den publizierten Ergebnissen, wobei hierbei nicht von einem signifikanten Unterschied gesprochen werden kann.

Leyh et al. (Leyh,1999,S.52-56) geben die Spezifität des BTA stat Tests mit 64% und die der Zytologie mit 99% an. Betrachtet man die Gruppe ohne einen Blasen tumor in der Anamnese so liegt die Spezifität des BTA stat Tests hier bei 52% und die Spezifität der Zytologie bei 100%. Innerhalb der Gruppe derer die zuvor schon einmal an einem Blasen tumor erkrankt waren, liegt die Spezifität des BTA stat Tests bei 72% und die der Zytologie bei 99%. Bezüglich bestehender Zweiterkrankungen liegt die Spezifität bei einem gleichzeitig bestehenden Harnwegsinfekt mit 50% deutlich niedriger als in der Gruppe ohne bestehende Begleiterkrankungen, bei der die Spezifität mit 71% angegeben wird.

Sarosdy (Sarosdy,1997,Abstr#99) teilt im Hinblick auf die Spezifität das Patientenkollektiv in vier Gruppen auf. Bei Gesunden liegt die Spezifität bei 96%, bei nicht das Urogenitalsystem betreffenden Erkrankungen liegt sie ebenfalls bei 96%, bei benignen das Urogenitalsystem betreffenden Erkrankungen liegt sie bei 85% und in der Gruppe mit einer malignen, das Urogenitalsystem betreffenden Erkrankung liegt sie mit 83% am niedrigsten.

Brunelle (Brunelle,1996,International Congress of Clinical Chemistry) gibt in seiner Arbeit die Spezifität des BTA stat Tests mit 85% an, wobei die Spezifität der Zytologie nicht erwähnt wird. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, bei denen die Spezifität mit 59,5% deutlich niedriger liegt, wird eine Beeinflussung des Testergebnisses durch einen bestehenden Harnwegsinfekt verneint.

Wiener (Wiener,1997,Abstr#1338) gibt in ihrer Arbeit die Spezifität des BTA stat Tests mit 65% an ohne Berücksichtigung der bestehenden Begleiterkrankungen, wobei der

Arbeit nicht zu entnehmen ist, inwiefern ein bestehender Harnwegsinfekt ein Ausschlusskriterium darstellte. Die Spezifität der Zytologie betrug im Vergleich hierzu 100%. Bei der Untersuchung der UK und Eire Study Group (UK and Eire Study Group, 1997, Poster#CP5) setzt sich das beschriebene Patientenkollektiv ausschließlich aus Patienten mit der Diagnose eines Harnblasenkarzinoms zusammen, so daß keine Aussage über die Spezifität des Tests gemacht werden konnte.

Bei der vorliegenden Untersuchung liegt die Gesamtspezifität des BTA stat Tests bei 60% im Gegensatz zu einer Spezifität von 100% bei der Zytologie. Auch bei der Spezifität fanden sich unterschiedliche Ergebnisse in den beiden Gruppen hinsichtlich eines Harnblasenkarzinoms in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit Verdacht auf eine Rezidivkrankung lag sie bei 69% im Gegensatz zu 54% im Patientenkollektiv ohne maligne Vorerkrankung der Harnblase. Ausgehend von der hohen Wahrscheinlichkeit beim Harnblasenkarzinom an einem Rezidiv zu erkranken, würde man eher eine geringere Spezifität in der Gruppe mit einem Tumor in der Anamnese erwarten. Dieses könnte als früher Hinweis auf ein kommendes Rezidiv gesehen werden, das durch die Zystoskopie noch nicht diagnostiziert werden konnte. Betrachtet man jedoch die bestehenden Begleiterkrankungen, so zeigt sich in der Gruppe mit positiver Blasentumoranamnese ein deutlich niedrigerer Anteil an Patienten mit einem akuten Harnwegsinfekt (12% vs. 23%), sowie ein höherer Anteil derer, die keine weitere Erkrankung des Urogenitalsystems aufwiesen (44% vs. 27%). Dies erklärt die bessere Spezifität in der Gruppe ohne Harnblasenkarzinom in der Anamnese.

Die Spezifität des BTA stat-Tests lag mit 87% bei den Patienten am höchsten, die keine weitere Erkrankung des Urogenitalsystems aufwiesen. Ein bestehender Harnwegsinfekt sollte vor Durchführung des Tests ausgeschlossen werden, da die Spezifität in diesem Fall bei 0% lag. Ebenfalls zu falsch positiven Ergebnissen führten benigne Erkrankungen des Urogenitalsystems wie z.B. Nephrolithiasis, sowie maligne Tumoren des oberen Harntrakts und der Prostata. Dies könnte durch die Verwandtschaft des Blasentumorantigens mit dem Humankomplement-Faktor H bedingt sein, der ebenfalls von den beim BTA stat-Test verwendeten monoklonalen Antikörpern erkannt wird. Ein im Urogenitalsystem vorliegender Krankheitsprozeß kann zu einer erhöhten Konzentration des Humankomplement-Faktors H im Urin führen und somit zu einem falsch positiven Testergebnis.

Studien bezüglich des BTA TRAK-Tests konnten nachweisen, daß der Test eine höhere Sensitivität im Vergleich zur Zytologie aufweist. In der Untersuchung von Leyh (Leyh,1997,Abstr#V6.2) wird die Gesamtsensitivität des BTA TRAK Tests mit 65% und die der Zytologie mit 38% angegeben.

Bei der Studie von Ellis (Ellis,1997,Abstr#104) wird die Gesamtsensitivität des BTA TRAK-Tests mit 65% und die der Zytologie mit 23% beschrieben.

Enfield (Enfield,1997,Abstr#103) beschreibt in seiner Arbeit nur die jeweiligen Sensitivitäten der einzelnen Untergruppen, ohne eine Aussage bezüglich der Gesamtsensitivität zu machen, worauf später noch genauer eingegangen wird. Eine weitere Untersuchung von Schostak (Schostak,1998,DGU) ergab eine Gesamtsensitivität von 72% bei einem Cutoff von 17U/ml ohne die Ergebnisse mit denen der Zytologie zu vergleichen.

Bei Leyh (Leyh,1997,Abstr#V6.2) steigt die Sensitivität in Abhängigkeit vom G-Stadium von 48% bei G1, 59% bei G2 auf 87% bei G3 Tumoren an. Ähnlich steigen die Sensitivitäten mit steigenden T-Stadien von 51% bei pTa Tumoren auf 86% bei pT1 und pT2-4 Tumoren an.

Bei Ellis (Ellis,1997,Abstr#104) korrelieren die gemessenen Werte ebenfalls signifikant mit dem Anstieg der G-Stadien, wobei der Cutoff bei 14 U/ml lag. Für die einzelnen Grade stieg die Sensitivität von 50% bei den G1-Tumoren auf 67% bei den G2-Tumoren. Für die Gruppe der G3-Tumoren wird eine Sensitivität von 76% beschrieben. Die Ergebnisse sind mit denen der vorliegenden Arbeit zu vergleichen, wobei die Gesamtsensitivität bei unseren Untersuchungen mit 76% höher lag. Auch bei den in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnissen bestand eine Korrelation zwischen dem jeweiligen Grad des Tumors und dem Ergebnis des BTA TRAK-Tests. Die Mittelwerte der durchgeführten Messungen stiegen von G1 zu G3 kontinuierlich an. Bei den G1-Tumoren betragen die gemessenen Werte im Durchschnitt 226, bei den G2-Tumoren 544U/ml und bei den G3-Tumoren 1109 U/ml. Eine Zunahme des arithmetischen Mittelwerts war auch bei den unterschiedlichen T-Stadien zu sehen. Hier betragen die ermittelten Werte im Stadium pTa durchschnittlich 218 U/ml, im Stadium pT1 1172 U/ml und bei den pT2-4 Tumoren 1519 U/ml. Die Gesamtsensitivität des Tests lag bei 76,3% und damit ist der BTA TRAK-Test signifikant besser verglichen mit der Zytologie

($p < 0,05$). Im Vergleich zum BTA stat-Test, dessen Gesamtsensitivität bei 78,9% lag, ergab sich in keiner der Untergruppen ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Sensitivität des BTA TRAK-Tests war im Patientenkollektiv ohne Harnblasenkarzinom in der Anamnese mit 80% höher als in der Gruppe der Rezidivkrankungen mit 68%. Dies entspricht den Ergebnissen des BTA stat-Tests deren Verteilung in den beiden Gruppen mit 84% vs. 68% identisch ausfiel. Wie schon bei der Diskussion der Ergebnisse des BTA stat-Tests besprochen liefert die Verteilung der Tumorstadien und Grade auch im Bezug auf den BTA TRAK-Test keine ausreichende Erklärung für das bessere Abschneiden des Tests in der Gruppe der Ersterkrankungen.

Enfield (Enfield,1997,Abstr#103) gibt in seiner Arbeit die Sensitivität des BTA TRAK-Tests in Abhängigkeit vom T-Stadium an, ohne eine Aussage bezüglich der Konzentrationen oder des Cutoffs zu machen. Er gibt für pTa/1/G1-Tumoren eine Sensitivität von 75% an, 67% für das Carcinoma in situ und jeweils 100% für pTa/1/G3 und pT2-4-Tumoren.

Betrachtet man die Spezifität des BTA TRAK Tests, so wird diese bei Leyh (Leyh,1997,Abstr#V6.2) mit 69% im Gegensatz zu 99% bei der Zytologie angegeben.

Unterschiedliche Ergebnisse fanden sich bei Ellis (Ellis,1997,Abstr#104) hinsichtlich der Spezifität. Sie wird bei Patienten ohne gleichzeitig bestehende Erkrankung des Urogenitalsystems mit 97% angegeben. In der Gruppe derer, die an einer malignen bzw. benignen Erkrankung des Urogenitalsystems litten, lag die Spezifität bei 75 bzw.77%. Für die Zytologie werden keine Spezifitäten angegeben, so daß kein direkter Vergleich erfolgen kann. Die Spezifität des BTA TRAK-Tests lag bei Ellis somit deutlich höher als bei unserer Untersuchung.

Bei Enfield (Enfield,1997,Abstr#103) liegt die Spezifität wie schon bei Ellis mit 80% im Patientengut mit Erkrankungen des Urogenitalsystems und 100% bei Gesunden deutlich über den bei unseren Untersuchungen gewonnenen Ergebnissen.

Die Untersuchung von Schostak (Schostak,1998,DGU) ergab eine Gesamtspezifität von 50%, wobei die Spezifität bei Gesunden mit 97% angegeben wird. Dies führt zu der Schlußfolgerung, daß das im Test nachgewiesene Antigen als ein Tumormarker mit guter Sensitivität zu bewerten ist, der Test jedoch auf Grund seiner schlechten Spezifität nicht bei einem unselektierten Patientengut eingesetzt werden sollte.

Bei der vorliegenden Untersuchung beträgt die Gesamtspezifität des BTA TRAK-Test 33,3% und ist damit signifikant niedriger als die der Zytologie ($p < 0,05$). Im Vergleich zum BTA stat-Test, dessen Spezifität bei 59,5% liegt, schneidet das Ergebnis des aufwendigeren quantitativen Testverfahrens deutlich schlechter ab ($p = 0,028$). Innerhalb der beiden Gruppen mit und ohne Blasentumoranamnese zeigt sich die gleiche Tendenz, die schon zuvor bei den Ergebnissen des BTA stat-Test beschrieben wurde. Die Spezifität des Tests lag in der Gruppe der Patienten, die noch nicht an einem Harnblasenkarzinom erkrankt waren, weit unter dem Ergebnis in der Gruppe mit positiver Anamnese. Fiel der Unterschied beim BTA stat-Test mit 54% zu 69% nicht zu gravierend aus, so ist der Unterschied zwischen den Spezifitäten beim BTA TRAK-Test mit 23% bei den Patienten ohne Vorgeschichte bezüglich eines Harnblasenkarzinoms und 50% bei denen mit entsprechender Vorgeschichte deutlicher. Verantwortlich für das schlechtere Abschneiden des Tests sind, wie schon beschrieben, die unterschiedliche Verteilung der Patienten mit akutem Harnwegsinfekt bzw. ohne das Urogenitalsystem betreffende Begleiterkrankungen innerhalb der beiden Gruppen. Der grössere Anteil der akuten Infektionen, sowie weniger Patienten ohne zusätzliche Erkrankungen des Urogenitalsystems führten in der Gruppe ohne Blasentumoranamnese zu einer deutlich schlechteren Spezifität. Dies bestätigt die Meinung in den bislang veröffentlichten Studien, daß der Test nicht bei einem unselektionierten Patientengut eingesetzt werden sollte. Betrachtet man die in den jeweiligen Gruppen gemessenen Werte des BTA TRAK-Tests, so liegt bei dem angenommenen Cutoff von 14 U/ml das durchschnittlich gemessene Ergebnis im Patientengut mit einem akut bestehenden Harnwegsinfekt bei 570 U/ml, bei einer Spannweite von 87 - 1530 U/ml. Damit liegen die bei bestehendem Harnwegsinfekt gemessenen Werte höher, als die Werte der Gruppe der Patienten mit einer malignen Erkrankung des Urogenitalsystems. Bei dieser Untergruppe variierten die Meßergebnisse zwischen 11 und 1942 U/ml, bei einem Mittelwert von 427 U/ml. Ein akuter Infekt sollte somit vor der Durchführung des BTA TRAK-Tests ebenso ausgeschlossen werden wie dies schon für den BTA stat-Test beschrieben wurde.

Vergleicht man die Ergebnisse mit denen des BTA-Tests, so findet sich bei der von Sarosdy geleiteten amerikanischen Multicenter-Studie (Sarosdy, 1995, S. 379-384) eine höhere Sensitivität des BTA TRAK-Tests im Vergleich zum BTA-Test. Die Sensitivität

für den BTA TRAK-Test in Abhängigkeit vom Tumorgrad wird mit 55% (G1), 67% (G2) und 85% (G3) angegeben, für den BTA-Test liegen die entsprechenden Werte bei 41% (G1), 58% (G2) und 70% (G3). Die Spezifität des BTA TRAK-Tests war bei Gesunden mit 98% zu 96% beim BTA-Test gleich und bei Patienten mit Erkrankungen im Bereich des Urogenitalsystems war der BTA TRAK-Test dem BTA-Test mit 74% zu 85% unterlegen. Die gleiche Arbeitsgruppe verglich den BTA-Test mit den Ergebnissen des BTA stat-Tests, wobei letzterer mit einer Sensitivität von 39% (G1), 65% (G2) und 83% (G3) keinen signifikanten Unterschied zu den Ergebnissen des BTA-Tests lieferte. Gleiches gilt auch für den Vergleich der Spezifität der beiden Testverfahren.

Bei der von Leyh, H. geleiteten europäischen Multicenterstudie (Leyh, 1998, S.57-61) wurde die Sensitivität des BTA-Tests mit 70% angegeben, wobei sich in Abhängigkeit vom Stadium folgende Ergebnisse fanden: pTa 38%, pT1 87%, pT2-4 89%, Cis 75%. Die Sensitivität des Tests nahm in dieser Studie mit steigendem Tumorgrad zu: 17% (G1), 64% (G2) und 92% (G3). Die Gesamtspezifität des BTA-Tests liegt bei 90%, wobei innerhalb dieser Studie Patienten mit einem bestehenden Harnwegsinfekt ausgeschlossen wurden.

Verglichen mit den beiden Testverfahren die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden ist die Sensitivität des BTA-Tests niedriger, bei höherer Spezifität. Es ist jedoch nicht allen Arbeiten zu entnehmen, inwiefern Patienten mit einem akuten Harnwegsinfekt von der Studie ausgeschlossen wurden, wodurch sich eine Erklärung für die unterschiedlichen Spezifitäten finden könnte.

Die folgenden Tabellen geben eine kurze Übersicht über die in der Literatur beschriebenen Sensitivitäten und Spezifitäten des BTA, BTA stat- und BTA TRAK-Test.

Autor	Jahr	Anzahl(n)	Sensitivität(%)	Spezifität(%)
Bhargava	1997	75	33	90
D`Hallewin	1996	60	65	n.g.
Ishak	1997	180	56	90
Leyh	1996	526	65	91
Murphy	1997	101	29	78
Ravery	1996	56	28	83
Sarosdy	1995	499	41	96

Tab. 8: Literaturüberblick BTA-Test

Autor	Jahr	Anzahl(n)	Sensitivität(%)	Spezifität(%)
Brunelle	1996	568	59	85
Ishak	1998	551	67	79
Leyh	1997	240	65	63
Raitanen	1998	407	51	84
Sarosdy	1997	181	66	81
Wiener	1997	282	73	65

Tab.9 : Literaturüberblick BTA stat-Test

Autor	Jahr	Anzahl(n)	Sensitivität(%)	Spezifität(%)
Ellis	1997	546	68	86
Ishak	1998	551	72	80
Leyh	1997	240	65	69
Mahnert	1997	171	60	51
Schostak	1998	298	72	50

Tab. 10: Literaturübersicht BTA TRAK-Test

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß sich der BTA stat- und der BTA TRAK-Test bezüglich der Sensitivität der Zytologie überlegen erweist. Die Lücken in der Spezifität erlauben die Anwendung jedoch nicht bei einem unselektionierten Patientengut. Vor Durchführung der jeweiligen Testverfahren müssen folgende Entitäten ausgeschlossen werden: ein bestehender Harnwegsinfekt, sowie das Vorhandensein von Konkrementen bzw. Fremdkörpern im Bereich des Urogenitaltraktes. Die höhere Sensitivität der Testverfahren im Vergleich zur Zytologie erlaubt ihren Einsatz in der Routinediagnostik und in der Nachsorge von Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms, wobei der BTA stat- und BTA TRAK-Test die Zytologie ersetzen könnten. Die vorgestellten Testverfahren erreichen jedoch keine zufriedenstellende Spezifität, so daß auf die Durchführung einer Zystoskopie nicht verzichtet werden kann. Man könnte jedoch die Verlängerung des Intervalls zwischen der Durchführung einer Zystoskopie bei negativen Testergebnissen diskutieren. Da der BTA TRAK-Test bezüglich Sensitivität und Spezifität keine Vorteile gegenüber dem BTA stat-Test bietet, sollte dem einfacher durchzuführenden BTA stat-Test der Vorzug gegeben werden.

Beide Testverfahren stellen jedoch zum momentanen Zeitpunkt keinen Ersatz für die Durchführung der Zystoskopie dar. Weitere Studien sollten sich eher auf die Identifikation optimierter Intervalle zwischen den einzelnen zystoskopischen Untersuchungen konzentrieren (Soloway,1999,S.447-448). Denkbar wäre, bei definierten Gruppen von Patienten mit einem niedrigen Rezidiv-Risikoprofil, die Intervalle zwischen den Zystoskopien mit Hilfe der Tests zu verlängern.

Bevor klinische Studien einen signifikanten Vorteil des initialen Screenings mittels Tumormarkern gegenüber dem konventionellen Screening des Patienten mit einer Makrohämaturie oder Tumor-Vorgeschichte erbringen, wird die Zystoskopie die Methode der ersten Wahl bleiben (Bandalament,1998,S.399-400).

5. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit wurde an einem 118 Personen umfassenden Patientenkollektiv die Wertigkeit des BTA stat- und des BTA TRAK-Tests in der Diagnose und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms im Vergleich zur konventionellen Zytologie untersucht.

Bei allen Patienten lagen mindestens zwei der nachfolgenden Symptome vor, die den Verdacht auf das Vorhandensein eines Harnblasenkarzinoms lenkten: eine am Tag der Eingangsuntersuchung vorhandene Makro- oder Mikrohämaturie, dysurische Beschwerden, eine Raumforderung im Bereich des Beckens, druck- oder klopf-schmerzhaftes Nierenlager, ein pathologischer Zystoskopiebefund innerhalb der letzten 30 Tage, V.a. eine intravesikale Raumforderung im Ausscheidungsurogramm, Pollakisurie oder imperativer Harndrang.

Vor der endgültigen Diagnose, die durch eine zystoskopische Untersuchung und gegebenenfalls eine histologische Untersuchung verifiziert wurde, gaben alle Patienten Urinproben für die Durchführung des BTA stat- und BTA TRAK-Tests sowie für die konventionelle Urinzytologie und die routinemäßig durchzuführenden Urinuntersuchungen (Urinsediment und Urinkultur) ab. Die Proben für die Durchführung der zu untersuchenden Testverfahren wurden bis zum Tag der Testung bei -20°C eingefroren und erst vor Durchführung der entsprechenden Tests auf Zimmertemperatur erwärmt.

Der BTA stat-Test stellt einen immunochromatographischen Schnelltest zum qualitativen Nachweis des "Blasentumorantigens", eines dem menschlichen Komplement Faktor H verwandten Proteins (hCFHRP) im Urin dar. Beim BTA TRAK-Test handelt es sich um einen Enzym-Immunoassay zum quantitativen Nachweis des "Blasentumorantigens".

Die Patienten wurden nach Durchführung der jeweiligen Testverfahren in zwei Gruppen, bezüglich des Auftretens eines Harnblasenkarzinoms in der Vorgeschichte aufgeteilt und für jede Gruppe die jeweilige Sensitivität bzw. Spezifität der beiden Tests errechnet. Die Gesamtsensitivität betrug für den BTA stat-Test 79% und für den BTA TRAK-Test 76%, womit beide Tests eine ähnliche Sensitivität ohne statistisch signifikanten Unterschied aufweisen. Bezüglich der Aufteilung in Rezidiv- und Ersterkrankung lag die

Sensitivität des BTA stat Tests in der Gruppe der Rezidivkrankungen bei 68% und innerhalb der Gruppe der Ersterkrankungen bei 84%. Betrachtet man diese Aufteilung bei den Ergebnissen des BTA TRAK Tests, so betrug die Sensitivität des Tests bei den Rezidivkrankungen ebenfalls 68% und bei den Ersterkrankungen 80%. Hinsichtlich der einzelnen Tumorstadien und Grade zeigt sich bei beiden Testverfahren ein Anstieg der Sensitivität mit steigenden G- und T-Stadien. Die Sensitivität beider Testverfahren liegt statistisch signifikant höher als die der konventionellen Urinzytologie mit 17%. Der Nachteil beider Testverfahren liegt in der vergleichsweise niedrigen Gesamtspezifität. Diese betrug für den BTA stat-Test 59,5% und für den BTA TRAK-Test 33,3%, womit beide Testverfahren deutlich unter dem Ergebnis der Zytologie lagen, die eine Spezifität von 100% erreichte. Bezüglich der bestehenden Begleiterkrankungen zeigte sich, daß in der Patientengruppe mit einem akuten Harnwegsinfekt die Spezifität bei 0% lag und dies somit ein Ausschlußkriterium darstellen sollte. Am höchsten lag die Spezifität mit 36% bei Patienten ohne eine das Urogenitalsystem beeinflussende Zweiterkrankung. Im direkten Vergleich ergaben sich somit zwischen den beiden Testverfahren keine signifikanten Unterschiede, so daß dem bei weitem einfacher durchzuführenden BTA stat-Test der Vorzug zu geben ist.

Beide Tests erbringen im Screening bei Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms oder in der Verlaufskontrolle bei Tumorkranken keinen signifikanten Vorteil im Vergleich zu den konventionellen Verfahren. Aus diesem Grund stellen zum momentanen Zeitpunkt die Bewertung der Symptome des Patienten und die Zystoskopie weiterhin den Goldstandard in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms dar. Der BTA stat- und BTA TRAK-Test könnten jedoch in Kombination mit der Zystoskopie die konventionelle Urinzytologie ersetzen.

6. Literaturverzeichnis

1. Althausen AF, Prout jr GR, Daly JJ: noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. Journal of Urology 116(5): 575-580, 1976
2. Austyn JM, Wood KJ: Principles of Cellular and Molecular Immunology. Oxford University Press: 522-554, 1993
3. Badalament RA, Kimmel M, Gay H, Cibas ES, Whitmore WF, Herr HW, Fair WR, Melamed MR: The sensitivity of flow cytometry compared with conventional cytology in the detection of superficial bladder carcinoma. Cancer, 59(12): 2078-2085, 1987
4. Badalament RA: Editorial: Is the role of cystoscopy in the detection of bladder cancer really declining? J Urol 159: 399-400, 1998
5. Block T, Kriegmair M, Busch M, Weiss M: Harnblasenkarzinom. In: Tumorzentrum München- Manual: Urogenitale Tumoren, 1997
6. Brunelle S, Kinders B, Murchison H, Pfalzgraf R, Roots R: Rapid detection of bladder tumor antigen in urine with the Bard BTA stat Assay. Presented at the International Congress of Clinical Chemistry, Wembley, U.K., 1996
7. Case RAM, Pearson JT: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part II: Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. Br J Ind Med 11: 213, 1954

8. Cohen SM and Johansson: Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urologic Clinics of North America* 19(3): 421-428, 1992
9. Cole P: Coffee-drinking and cancer of the lower urinary tract. *Lancet* I: 1335, 1971; Kunze E, Calude J, Frentzel-Beyme R: Association of cancer of the lower urinary tract with consumption of alcoholic beverages- a case control study. *Carcinogenesis* 7: 163, 1986
10. Ellis WJ, Ishak LM: Clinical evaluation of the Bard BTA TRAK Test: Comparison with voided Urinary Cytology in Patients with recurrent Bladder Tumors. *British J Uro*, Vol 80, Suppl 2: 28, Abstr#104,1997
11. Enfield D, Ishak LM, Wiley M, Harvey DJ: The Bard BTA TRAK Quantitative Enzym Immunoassay for the Measurement of Bladder Tumor Antigen in Urine. *British J Uro*, Vol 80, Suppl 2: 27, Abstr#103, 1997
12. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, Palmer JM, Shortliffe LD, Hannigan JF, Mc Whirten KM, Torti FM: Cisplatin, methotrexat and vinplastin (CMV): An effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 3: 1463-1470, 1985
13. Hartenstein R: Harnblasenkarzinom. In: Huhn D, Herrmann R (Hrsg) *Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen*. Fischer Verlag Stuttgart, 364-373, 1995
14. Hicks RM, Walters CL, El Sebai I, El Asser AB, El Merzabani M, Grough TA: Demonstration of nitrosamines in human urine. Preliminary observations on a possible aetiology for bladder cancer in association with chronic urinary tract infection. *Proc R Soc Med* 70: 413, 1977

15. Hoffmann D, Masuda Y, Wynder EL: Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 221: 254, 1969
16. Hueper WC, Wiley FH, Wolfe HD: Experimental production of bladder tumours in dogs by administration of beta-naphthylamin. *J Indust Hyg Toxicol* 20/1: 46, 1938
17. Jakse G, Putz A, Feichtinger J: Cystectomy: the treatment of choice in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder? *Europ J Surg Oncol* 211-216, 1989
18. Johnston B, Morales A, Emerson L, Lundie M: Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. *J Urol*;158: 2098-2101, 1997
19. Kinders R, Jones T, et al: Complement Factor H or a Related Protein is a Marker for Transitional Cell Cancer of the Bladder. *Clinical Cancer Research* 4: 2511-2520, 1998
20. Kriegmair M, Baumgartner A, Hofstetter A: Eine Alternative in Diagnose und Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms? In: *Aktuelle Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms, Aktuelle Onkologie* 80, 89, 1994
21. Kriegmair M, Waidelich R, Lumper W, Ehsan A, Baumgartner R, Hofstetter A: Integral photodynamic treatment of refractory superficial bladder cancer. *J Urol.* 154: 1339-1341, 1995
22. Kriegmair M, Waidelich R, Lumper W, Ehsan A, Stepp HG, Rick K, Knüchel R, Baumgartner R, and Hofstetter A: Fluorescence cystoscopy following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid: a new procedure with high sensitivity for detection of hardly visible urothelial neoplasias. *Urol. Int.* 55: 190-196, 1995

23. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG: Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapie in 1278 patients with bladder cancer. J Urol 135(2): 272-4, 1986
24. Lamm DL, Steg L, Boccon-Gibod A, Morales MG, Hanna F, Pagano O, Alftan S, Brosman: Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapie: Review of 2602 patients and comparison with chemotherapie complications. In: Debruyne FMJ, Denis L, v.d. Meijden APM BCG in superficial bladder cancer. Liss, New York, S 335-355, 1989
25. Leyh H, Hall R, Mazeman E: Wertigkeit von BTA-Test und Urinzytologie bei der Diagnostik und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Akt.Urol.29 57-61, 1998
26. Leyh H, Marberger M, Conort P, Sternberg C, Pagano F, Boccon-Gibod L: Comparison of the BTA stat Test with Voided Urine Cytology and Bladder Wash Cytology in the Diagnosis and Monitoring of Bladder Cancer. Eur Urol; 35: 52-56, 1999
27. Leyh H: Urologe A, Abstr#V6.2, DGU, 1997
28. Logothetis CJ, DexeusFH, Chong C, Sella A, Ayala AG, Ro JY, Pilat S: Cisplatin cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: The M.D. Anderson Experience. J Urol 141: 33-37, 1989
29. Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S: Clinical evaluation of nuclear matrix Protein (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. Eur Urol; 31:163-168, 1997
30. Morrison AS, Cole P: Epidemiology of bladder cancer. Urologic Clinics of North America 3:13, 1976

31. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological typing of urinary bladder tumours. International histological classification of tumours, No 10, WHO, Geneva, 1973
32. Murphy WM, Rivera-Ramirez I, Medina CA, Wright NJ, Wajsman Z: The bladder tumor antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. *J Urol*; 158: 2102-2106, 1997
33. Pariente JL, Bordenave L, Michel P, Latapie MJ, Ducassou D, Le Guillou M: Initial evaluation of Cyfra 21-1 diagnostik performances as a urinary marker in bladder transitional cell carcinoma. *J Urol*; 158: 338-341, 1997
34. Parker SL, Tong T, Colden S, Wingo PA: Cancer Statistics, 1996. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*: 46: (1)5-27, 1996
35. Pode D, Golijanin D, Sherman Y, Lebensart P, Shapiro A: Immunostaining of Lewis X in cells from voided urine, cytopathology and ultrasound for noninvasive detection of bladder tumors. *J Urol* 159: 389-393, 1998
36. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, Roberts SG, Wollan PC, Blute ML, O'Kane DJ: Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 161: 388-394, 1999
37. Rehn L: Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern. *Arch Klein Chir* 50: 588, 1895
38. Richie JP, Shipley WU, Yagoda A: Cancer of the bladder. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Hrsg.) *Cancer principles and practice of oncology*. JB Lippincott Philadelphia, 1008-1020, 1989
39. Rübber H, Otto T: Harnblasenkarzinom. In: *Uroonkologie*, 1998

40. Sarosdy MF, deVere White RW, Soloway MS, Sheinfeld J, Hudson MA, Schellhammer PF, Jarowenko MV, Adams G, Blumenstein BA: Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol* ;154: 379-84, 1995
41. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS: Detection of recurrent bladder cancer using a new one-step test for bladder tumor antigen. *British Journal of Urology*, Vol 80, Suppl.2: 26, Abstr#99, 1997
42. Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, Morales A, Bander NH, Grossman HB, Hanna MG, Silbermann SR, Butman BT: A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. *J Urol*,158: 801-805, 1997
43. Schostak M, Schrader M, Heicappel R, Miller K: Stellenwert des human complement related protein (hCFHrp) bei der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. *DGU*, 1998
44. Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA: Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol*; 156: 363-367, 1996
45. Soloway MS: Editorial: do we have a prostate specific antigen for bladder cancer? *J Urol* 161 :447-448, 1999
46. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED, Bander N, Weiselberg L, Rosado K, Smart T, Lin SY, Penenberg D, Fair WR, Whitmore WF Jr: MVAC for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response. *Cancer* 589: 2448-2458, 1989

47. Sternberg CN:Gemcitabine in bladder cancer. *Semin-Oncol*; 27(1Suppl 2): 31-9, 2000
48. Stoter G, Splinter TAW, Child JA, Fossa SD, Denis L, van Oosterom AT, De Pauw M, Sylvester R for the European Organization for Research on Treatment of Cancer Genito-Urinary Group: Combination chemotherapy with cisplatin and methotrexat in advanced transitional cell cancer of the bladder. *J Urol* 137: 663-667, 1987
49. UICC (1978) International Union Against Cancer:TNM classification of malignant tumors, Geneva (5th edn. 1997).Springer, Berlin Heidelberg New York Tokiyo, 1997
50. UK and Eire Study Group: The BTA stat Test in the Diagnosis of Bladder Cancer. *British J Uro*,Vol 79, Suppl 4, Poster#CP5, 1997
51. Wallace DMA: Symptomatology of bladder carcinoma. In: Zingg EJ, Wallace DMA (Hrsg.):Bladder Cancer. Berlin:Springer Verlag, 213, 1985
52. WHO (1973) World Health Organization: International histological classification of tumors: Histological typing of urinary bladder tumors. Geneva, 1973
53. Wiener H, Mian C, Pycha A, Haitel A, Marberger M: New diagnostic tools in bladder cancer.*J Urol* ; 157: Abstract# 1338, 1997
54. Wilbert DM, Zanger P, Petri E, Feil G, Bichler KH:Are cytokeratines useful tumor markers in transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol*,157: 144, 1997
55. Wynder EL, Goldsmith R: The epidemiology of bladder cancer: a second look. *Cancer* 40: 1246, 1977

56. Yagoda A:Chemotherapy of urothelial tract tumors. Cancer 60 (Suppl): 574-585, 1987

7. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Verteilung der T-Stadien

Abb.2: Sensitivität der Zytologie in Abhängigkeit vom T-Stadium

Abb.3: Verteilung der G-Stadien

Abb.4: Sensitivität der Zytologie in Abhängigkeit vom G-Stadium

Abb.5: Sensitivität des BTA stat-Tests in Abhängigkeit vom T-Stadium

Abb.6: Sensitivität des BTA stat-Tests in Abhängigkeit vom G-Stadium

Abb.7: Verteilung der, das Urogenitalsystem betreffende Zweiterkrankungen

Abb.8: Spezifität des BTA stat-Tests in Abhängigkeit von bestehenden
Zweiterkrankungen

Abb.9: Sensitivität des BTA TRAK-Tests in Abhängigkeit vom T-Stadium im
Vergleich zum BTA stat-Test und zur Zytologie

Abb.10: Sensitivität des BTA TRAK-Tests in Abhängigkeit vom G-Stadium im
Vergleich zum BTA stat-Test und zur Zytologie

Abb.11: Spezifität des BTA TRAK-Tests in Abhängigkeit bestehender
Zweiterkrankungen im Vergleich zum BTA stat-Test und zur Zytologie

8. Tabellenverzeichnis

Tab.1: Ätiologie des Harnblasenkarzinoms

Tab.2: Histologie von Harnblasentumoren (Mostofi,1973)

Tab.3: Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms nach dem TNM-System und Tumordifferenzierungsgrad (UICC1997)

Tab.4: Symptome und Untersuchungsergebnisse, die Hinweis auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms ergaben

Tab.5: Mittelwert, Spannweite und Standardabweichung der Ergebnisse des BTA TRAK-Tests in Abhängigkeit der T- und G-Stadien

Tab.6: Sensitivitäten der Zytologie, des BTA stat-Tests und des BTA TRAK-Tests

Tab.7: Mittelwert, Spannweite und Standardabweichung der Ergebnisse des BTA TRAK-Tests in Abhängigkeit bestehender Zweiterkrankungen

Tab.8: Literaturüberblick BTA-Test

Tab.9: Literaturüberblick BTA stat-Test

Tab.10: Literaturüberblick BTA TRAK-Test