AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
PROF. DR. W. F. WIELAND
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Die Zystektomie als Therapie des fortgeschrittenen primären Urothelkarzinoms am Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg zwischen 1989-2006

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Maria Jobst

2008

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. Maximilian Burger
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Ferdinand Hofstädter
Tag der mündlichen Prüfung	27.11.2008

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

A) EINLEITUNG 7

1. Die Harnblase 7

1.1 Anatomie 7

1.2 Gefäßversorgung 8

1.3 Innervation 8

1.4 Physiologie der Miktion 9

2. Das Urothelkarzinom der Harnblase 9

2.1 Epidemiologie 9

2.2 Ätiologie und Prävention 10

2.3 Pathologie 11
2.3.1 Histologie 11
2.3.2 Karzinogenese 12
2.3.3 Histopathologische Klassifikation und Differenzierung 12
2.3.4 Cis 13
2.3.5 Wachstumsmuster 13
2.3.6 Fokalität 14

2.4 Metastasierung 14

2.5 Symptomatik 15

2.6 Diagnostik 15
2.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung 15
2.6.2 Urinuntersuchung 15
2.6.3 Sonographie 17
2.6.4 Zystoskopie und photodynamische Diagnostik 17
2.6.5 Ausscheidungsurogramm 18

2.7 Stadieneinteilung 19

2.8. Die Therapie des Harnblasenkarzinoms 22
2.8.1 Transurethrale Resektion 22
2.8.2 Adjuvante Rezidivprophylaxe 22
2.8.3 Operatives Vorgehen 24
2.8.3.1 Radikale Zystektomie 24
2.8.3.2 Formen der Harnableitung 26
2.8.4 Chemotherapie 31
2.8.5 Strahlentherapie 33
2.8.6 Neue Therapieansätze beim metastasierten Harnblasenkarzinom 33
2.8.7 Palliative Therapie 34

2.9 Nachsorge **35**

2.10 Prognose **36**

3. Ziel der Arbeit **36**

B) PATIENTEN UND METHODE **38**

1. Patientengut und Datenmaterial **38**

2. Erfasste Parameter **38**

2.1 Allgemeine Parameter **39**

2.2 Präoperative Parameter **39**

2.3 Zystektomie-assoziierte Parameter **40**

2.4 Nachbeobachtung **40**

3. Statistische Auswertung **42**

C) ERGEBNISTEIL **44**

1.Deskriptive Statistik- Erfasste Patientendaten **44**

1.1 Präoperativ erfasste Daten aus Patientenakten **44**
1.1.1 Geschlechtsverteilung 44
1.1.2 Alter bei Erstdiagnose 46

1.2 Zystektomie-assoziierte Parameter **47**
1.2.1 Indikation 47
1.2.2 Anzahl der Zystektomien im Beobachtungszeitraum 50
1.2.3 Alterskategorien 50
1.2.4 Zeitliche Differenz zwischen Erstdiagnose und Zystektomie 51
1.2.5 Formen der Harnableitung 52

1.3 Histopathologische Daten **54**
1.3.1 T-Stadium 54
1.3.2 Differenzierungsgrad 55
1.3.3 N-Status 55
1.3.4 R-Status 56
1.3.Assoziiertes Cis und Prostatakarzinom 57

1.4 Postoperativ erfasste Daten **57**
1.4.1 Komplikationen und Frühmortalität 57
1.4.2 Adjuvante Chemotherapie 58
1.4.3 Nachbeobachtung 58

2.Vergleichende Statistik **59**

2.1 Überprüfung der erfassten Daten auf Zusammenhänge **60**
2.1.1 T-Stadium 61

2.1.2 N-Stadium 62
2.1.3 L-Status 64
2.1.4 V-Status 66
2.1.5 Begleitendes Cis 68
2.1.6 R-Status 69
2.1.7 AJCC-Stadium 71
2.1.8 Einfluss des medizinischen Fortschritts auf das AJCC-Stadium der ED 72
2.1.9 Korrelation zwischen Indikation zur Zystektomie und dem Überleben 73
2.1.10 Abhängigkeit der Indikation zur Zystektomie vom Patientenalter 75
2.1.11 Bedeutung des Alters bei Zystektomie für die weitere Prognose 75
2.1.12 Zusammenhang zwischen Geschlecht und Alter bei Zystektomie 77

2.2 Multivariate Analyse des tumorspezifischen Versterbens 78

D) DISKUSSION 82

1. Präoperativ erfasste Daten 82
1.1 Alter 82
1.2 Geschlechtsverteilung 83

2. Zystektomie-assoziierte Parameter 83
2.1 Indikation 83
2.2 Histopathologische Parameter 86
2.2.1 T-Stadium 86
2.2.2 N-Stadium 87
2.2.3 L-Status 89
2.2.4 V-Status 90
2.2.5 Begleitendes Cis 91
2.2.6 R-Status 92
2.2.7 AJCC-Stadium 93
2.3 Form der Harnableitung 93

3. Postoperativ erfasste Daten 95
3.1 Morbidität 95
3.2 Frühmortalität 95

4. Zusammenfassung 96

E) LITERATURVERZEICHNIS 99

F) TABELLEN 108

G) ABBILDUNGEN 113

H) ABKÜRZUNGEN 114

I) DANKSAGUNG 116

J) LEBENSLAUF 117

A) Einleitung

1. Die Harnblase

Zum besseren Verständnis dieser Arbeit soll auf die Anatomie der Harnblase sowie auf ihre Feinstruktur und Funktion eingegangen werden.

1.1 Anatomie

Die Harnblase ist ein muskuläres Hohlorgan, welches als Harnreservoir dient. Sie setzt sich aus dem Apex vesicae (Harnblasenspitze), dem Corpus vesicae (Blasenkörper), dem Fundus vesicae (Blasengrund) und dem Cervix vesicae (Blasenhals), der sich in die Urethra fortsetzt, zusammen. Sie liegt zum Teil extraperitoneal hinter der Symphyse im kleinen Becken und ist gegenüber ihrer Umgebung verschieblich.[70]

Das Übergangsepithel der Harnblase besteht aus 6-7 Zellreihen, wobei diese durch Umordnung gedehnt werden können und so eine Anpassung an den jeweiligen Füllungszustand erlauben. Typisch sind die lumenwärts gelegenen, mit einer Mukopolysacharidschicht überzogenen Deckzellen, die dem Schutz des Epithels vor dem Harn dienen. Zum Nierenbecken hin nimmt die Schichtdicke dann auf 2-3 Zellreihen ab.

Dem Urothel schließt sich die Lamina propria an, die aus lockerem Bindegewebe mit einer Vielzahl elastischer Fasern besteht. Mit Ausnahme des Trigonum vesicae, einem dreieckigen Gebiet zwischen der Einmündung der Ureteren und dem Beginn der Urethra, ist die Lamina propria eine sehr bewegliche Verschiebeschicht, die eine ausgedehnte Faltenbildung und damit wiederum eine Anpassung an unterschiedliche Füllungszustände der Harnblase erlaubt.

Die nachfolgende Tunica muscularis besteht aus drei Schichten glatter Muskulatur, wobei die innere und äußere longitudinal angeordnete, die mittlere hingegen zirkulär verlaufende Muskelfasern aufweist. Die Faserzüge der einzelnen Schichten sind miteinander verwoben und bilden zusammen den Musculus detrusor vesicae, welcher der Harnblase ihre Gestalt gibt.[42]

1.2 Gefäßversorgung

Im Wesentlichen erfolgt die Blutversorgung der Harnblase durch Äste der Arteria iliaca interna. Die Blasenoberfläche und die laterale Blasenwand werden hierbei von der Arteria vesicalis superior, der Blasengrund hingegen von der Arteria vesicalis inferior versorgt. Das venöse Blut wird im Plexus venosus vesicalis gesammelt und anschließend entweder direkt über die Venae iliaci interni oder die Venae rectales, Venae obturatoriae und Venae pudendae internae abgeleitet.[70]

1.3 Innervation

Die Innervation der Harnblase erfolgt über einen intrinsischen Nervenplexus, der in der Blasenwand gelegen ist und die Aufgabe hat, den Tonus des Musculus detrusor vesicae dem jeweiligen Füllungszustand der Blase anzupassen. Dieser wird durch extrinsische sympathische und parasympathische Nervenfasern aus dem Plexus hypogastricus inferior und dem Plexus vesicalis versorgt. Während die sympathischen Nervenfasern hier eine Erschlaffung des Musculus detrusor vesicae und eine Kontraktion der Blasenhalsmuskulatur bewirken, führen die parasympathischen Nervenfasern zur Kontraktion des Musculus detrusor vesicae.

Der äußere Blasensphinkter hingegen erhält seine motorischen Impulse über den N. pudendus aus dem Plexus sacralis.[70]

1.4 Physiologie der Miktion

Die Funktion der Harnblase ist die Harnspeicherung ohne frühzeitigen Harndrang sowie die willkürliche Einleitung und komplette Entleerung der Harnblase bei jeglichem Füllungszustand.

Im Detail führt ein gewisser Grad der Blasenfüllung zu einem steilen Druckanstieg in der Harnblasenwand. Über Dehnungsrezeptoren in der Blase kommt es zur Aktivierung des Parasympathikus, der zur Kontraktion des Musculus detrusor führt und damit den Miktionsreflex einleitet. Der vom Sympathikus innervierte innere Blasensphinkter wird durch diesen weiteren Druckanstieg überwiegend mechanisch geöffnet. Der willkürlich über den Nervus pudendus steuerbare äußere Sphinkter erschlafft reflektorisch und die Blase wird normalerweise vollständig entleert.[44]

2. Das Urothelkarzinom der Harnblase

2.1 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom stellt mit 25950 Neuerkrankungen im Jahr 2002 die vierthäufigste Tumorerkrankung in Deutschland dar. Männer erkranken dabei etwa dreimal so häufig wie Frauen. Ab dem 40.Lebensjahr steigt die Inzidenz an und erreicht zwischen dem 60. bis 70. Lebensjahr ihren Höhepunkt.[23] Insgesamt tritt das Harnblasenkarzinom in industrialisierten Ländern häufiger als in landwirtschaftlich

ausgerichteten Staaten auf. Allein in Deutschland nahm die Inzidenz zwischen 1939 und 1971 um 50% zu.[34]

2.2 Ätiologie und Prävention

Bezüglich der Entstehung des Harnblasenkarzinoms sind einige kausale Faktoren bekannt. Es wird angenommen, dass ca. 25% der Erkrankungen auf Umweltfaktoren zurückzuführen sind. Zwischen Einwirkung der Kanzerogene und der Tumorentstehung vergehen zwischen 10 und 40 Jahre. Für die Allgemeinbevölkerung stellt dabei das Zigarettenrauchen das größte Risiko dar. Dieses ist abhängig von Tabakart- und Herstellung, Filter und Inhalation des Rauches.[71] In einer Kohortenstudie lag das relative Risiko an einem Blasenkarzinom zu erkranken im Vergleich zu Nichtrauchern bei etwa 2,7.[4]

Den wichtigsten beruflichen Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms stellt die Exposition gegenüber aromatischen Aminen dar. Zu den fünf Vertretern dieser Stoffgruppe für die beim Menschen die Induktion eines Harnblasenkarzinoms nachgewiesen wurde, gehören ß-Naphthylamin, Benzidin, 4-Aminobiphenyl, 4-Chlor-o-toluidin und o-Toluidin. Verwendung finden oder fanden diese vor allem in der Färbemittelindustrie, Gummiindustrie, bei Malern und in der Lederindustrie.

Neben diesen berufsbedingten Risiken können aber auch andere Faktoren zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führen. Dies gilt dosisabhängig für das Zytostatikum Cyclophosphamid, wobei seit der Einführung der Zystitisprophylaxe mit MESNA das Risiko vernachlässigbar ist. Nach Bestrahlung von Tumoren im kleinen Becken

können Harnblasenkarzinome als Zweitmalignome auftreten. Für Patientinnen mit Zervixkarzinom, die zum Zeitpunkt der Bestrahlung jünger als 30 Jahre waren, wurde eine besonders starke Erhöhung des Risikos festgestellt.[13] Chronische Harnwegsinfekte, insbesondere bei Dauerkatheterträgern, können zur Ausbildung eines Plattenepithelkarzinoms führen. Dieses kann auch durch eine chronische Infektion mit dem in weiten Teilen Afrikas und arabischen Ländern endemischen Pärchenegel Schistosoma haematobium und einer daraus resultierenden Bilharziose entstehen.[34]

Der Vielzahl von Risikofaktoren für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms stehen aber auch einige Möglichkeiten gegenüber, diese im Sinne einer Primär- und Sekundärprävention zu reduzieren. An erster Stelle ist hier das Nichtrauchen bzw. das Beenden des Rauchens zu nennen. Alle Faktoren die an chronischen Harnwegsinfekten beteiligt sind, sollten im Sinne einer Risikoreduktion soweit als möglich ausgeschaltet werden. Eine reichliche Flüssigkeitszufuhr dient ebenfalls der Vorbeugung, wohingegen die Vitamine A, B und C keine präventiven Eigenschaften aufweisen.[5]

2.3 Pathologie

2.3.1 Histologie

Etwa 98% aller Harnblasenkarzinome sind epithelialen Ursprungs, wobei es sich bei ca. 90% um Urothelkarzinome handelt, die hauptsächlich Gegenstand dieser Arbeit sind. Mit ca. 5% sind Plattenepithelkarzinome wesentlich seltener. Adenokarzinome entstehen mit einer Häufigkeit von 0,5-2%,[92] wobei ein Drittel davon vom obliterierten Urachus ausgeht. Nichtepithelialen Ursprungs sind die zu ca. je 1% vorkommenden

Sarkome, Melanome, Paragangliome und Lymphome, die ebenfalls als maligne Tumore der Harnblase in Erscheinung treten können.[71]

2.3.2 Karzinogenese

Durch Einwirkung bestimmter Noxen kann es zur malignen Entartung des Harnblasenepithels kommen. Beim größten Risikofaktor, dem Rauchen, verhält es sich so, dass neben vielen anderen Stoffen die Verbrennungsprodukte und aromatischen Amine ß-Naphthylamin, 4- Aminobiphenyl und o-Toluidin freigesetzt werden, für die eine krebserregende Wirkung belegt ist. Bei Rauchern, die Träger bestimmter Isoenzyme sind, scheinen aromatische Amine vermehrt zu kanzerogenen Stoffwechselprodukten umgesetzt zu werden.[30] Die Kanzerogenität dieser aromatischen Amine entsteht dadurch, dass diese in der Leber hydroxyliert sowie glucoronidiert und anschließend über den Urin ausgeschieden werden. Bei den Plattenepithelkarzinomen scheint eine infektbedingte Nitrosaminbildung an der Karzinomentstehung beteiligt zu sein.[34]

2.3.3 Histopathologische Klassifikation und Differenzierung

Gemäß der 1973 von der World Health Organization (WHO) herausgegebenen Klassifikation urothelialer Neoplasien wurden die Tumore entsprechend ihrer Differenzierung in drei Grade eingeteilt.[59] Seit 2004 erfolgt nun die Einteilung in „low"- und „high-grade".[28] Damit versucht man dem Umstand Rechnung zu tragen, dass bei der alten Klassifikation von 1973 die Heterogenität der als G2 eingestuften nicht-invasiven papillären Urothelkarzinome nicht berücksichtigt wurde.

Gemäß dem im Anhang in Abbildung 1 dargestellten Grading nach der WHO-2004-Klassifikation werden nun die papillären hochdifferenzierten Tumore (TaG1) als

PUNLMP ("papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial") bezeichnet und nicht mehr als maligne eingestuft. Bei Auftreten einer Schichtungsstörung mit vermehrt ungeordnetem Erscheinungsbild werden sie zu low-grade-Urothelkarzinomen, sind also als niedrig maligne einzuordnen. Beide Formen sind genetisch stabil. Tritt eine weitere Zell- und Kernpolymorphie hinzu, ist aus dem low-grade ein high-grade, also ein hoch malignes Urothelkarzinom geworden. Dieses entspricht einem TaG3-Tumor und weist wie das Carcinoma in situ eine signifikant erhöhte Rate an zytogenetischen Veränderungen auf. Sie werden deshalb auch als genetisch instabil eingestuft.[28]

Eine langfristige Bewährung der Neuerungen der WHO-Klassifikation von 2004 bleibt allerdings abzuwarten. Eine Überarbeitung der neuen Gradingkriterien für T1-Tumore ist von der European Association of Urology für das Jahr 2008 anvisiert.

2.3.4 Cis

Das Carcinoma in situ (Cis) ist eine flache, nicht papilläre, intraepitheliale Läsion, die als genetisch instabil eingestuft wird und somit einen high-grade-Tumor darstellt. Es weist ähnliche genetische Veränderungen auf, wie sie auch in invasiven Karzinomen zu finden sind.[28] Makroskopisch zeigt es sich als eine samtartige Verdickung oder Rötung der Blasenschleimhaut. Eine hohe maligne Potenz, Rezidivneigung und frühe Progression kennzeichnen das Carcinoma in situ.[92]

2.3.5 Wachstumsmuster

Bei den nicht-invasiven Urothelkarzinomen lassen sich bezüglich des Wachstumsmusters sowohl flache als auch papilläre Läsionen unterscheiden. Zu den flachen Läsionen zählt neben Hyperplasie, reaktiver Atypie und Dysplasie vor allem

das Carcinoma in situ. Papillome, PUNLMP, sowie low- und high-grade-Karzinome gehören der Kategorie der papillären Läsionen an.[71]

2.3.6 Fokalität

Das Urothelkarzinom tritt meistens primär multifokal auf. Deshalb ist eine Zystoskopie der gesamten Blase unerlässlich.[32] Eine aktuelle Studie aus dem Caritas-Krankenhaus St. Josef konnte in dem untersuchten Patientenkollektiv bezüglich der Fokalität in 45% ein multiples Tumorwachstum nachweisen. Dabei traten in 73% Tumore mit einem Durchmesser größer als 3cm und in 46% ein begleitendes Carcinoma in situ auf.[18]

2.4 Metastasierung

Die Metastasierung des Harnblasenkarzinoms erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen. Die lymphogene Tumoraussaat ist dabei abhängig vom Tumorstadium und beträgt bei muskelinvasiven Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie zwischen 13 und 28 Prozent. Definitionsgemäß sind alle Stationen unterhalb der Bifurkation der Aa. iliacae communes regionale Lymphknoten, während paraaortale, parakavale und mediastinale Lymphknotenmetastasen bereits als Fernmetastasen gelten.

7-16% der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Zystektomie infolge einer Muskelinvasion des Tumors bereits eine hämatogene Streuung auf. Die Fernmetastasierung erfolgt dabei hauptsächlich in Leber, Lunge und Skelett. Das zentrale Nervensystem (ZNS) und endokrine Organe wie Schilddrüse und Nebennieren können ebenfalls betroffen sein.[71]

2.5 Symptomatik

Als Leitsymptom des Harnblasenkarzinoms gilt die schmerzlose Mikro- oder Makrohämaturie. Daneben können auch Miktionsbeschwerden (Dysurie, Nykturie, Drangsymptomatik und Pollakisurie), Inkontinenz oder eine Harnstauungssymptomatik auf ein Harnblasenkarzinom hinweisen. Seltener hingegen kommen dumpfe Flankenschmerzen oder retrosymphysäre Schmerzen bei Tumorinfiltration des paravesikalen Bindegewebes im fortgeschrittenen Stadium vor.[32]

2.6 Diagnostik

2.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Am Beginn jeder Diagnostik steht zunächst eine ausführliche Anamnese inklusive der Erfragung möglicher Risikofaktoren. Dem schließt sich eine körperliche Untersuchung, insbesondere eine bimanuelle Tastuntersuchung an. Diese ist allerdings mit Ausnahme weit fortgeschrittener Stadien meist unauffällig.

2.6.2 Urinuntersuchung

Der körperlichen Untersuchung schließt sich eine Urinuntersuchung zum Nachweis einer Mikro- oder Makrohämaturie an. Gegebenenfalls kann Spontanurin zytologisch untersucht werden, in den meisten Fällen erfolgt allerdings eine Spülzytologie. Ziel dieser Diagnostik ist die Detektion von schlecht differenzierten Ta- und T1-Tumoren sowie eines Cis. Über alle Tumorstadien verteilt gesehen, lag die Sensitivität der Urinzytologie in einer vergleichenden Studie allerdings nur bei 34%. Die mittlere

Spezifität hingegen lag bei 99%,[50] während in einer anderen Studie hierfür ein Wert von 94% erzielt wurde.[27] Besondere Bedeutung kommt diesem nicht-invasiven Diagnoseverfahren auch in der Nachsorge urothelialer Tumore und dem Screening von Risikogruppen zu.

Gerade auch um die diagnostischen Lücken bezüglich der Urinzytologie vor allem in der Sekundärprävention des Harnblasenkarzinoms zu schließen, wurden in den letzten Jahren viele Markersysteme für Urin entwickelt, von denen Tabelle 1 im Anhang einen Überblick gibt. Angriffspunkt dieser Tests ist der Nachweis von Oberflächenantigenen, Kernatypien oder bestimmten Genexpressionen an abgeschilferten Tumorzellen im Urin.[71] Beispielsweise basiert der NMP-22-Test auf dem Nachweis des "nuclear matrix protein", welches Bestandteil des Mitoseapparates ist. Sind maligne Urothelzellen vorhanden, wird seine Produktion gesteigert. Nach dem Tod der Zelle wird NMP-22 dann in den Urin abgegeben.[11]

Durch die Fluoreszenz-in-situ-Hybrdisierung (FISH) ist es heute darüber hinaus möglich, chromosomale Abberationen in Urothelzellen festzustellen. Dabei werden fluoreszierende, zentromerisch aufgearbeitete Urinproben nach Inkubation mit selbigen fluoreszenzmikroskopisch ausgewertet.[28] Nach aktueller Studienlage scheinen allgemein die meisten uringebundenen Tumormarker der Urinzytologie in punkto Sensitivität vor allem bezüglich gut differenzierter Tumore überlegen zu sein. Keines dieser Markersysteme kann derzeit allerdings die Zystoskopie in der Nachsorge von Urothelkarzinomen ersetzen.[11]

2.6.3 Sonographie

Die abdominelle Sonographie der gefüllten Harnblase lässt einen direkten Tumornachweis in Form einer soliden Raumforderung oder eines exophytischen Wachstums in das Blasenlumen zu. Die Ausbreitung des Karzinoms innerhalb der Blasenwand oder im perivesikalen Gewebe kann ebenfalls dargestellt werden.

2.6.4 Zystoskopie und photodynamische Diagnostik

Nach wie vor stellt die Zystoskopie den Goldstandard bei der Diagnostik des Blasenkarzinoms dar. Sie erlaubt eine Beschreibung von Größe und Lokalisation des Tumors. Durch Absuchen der gesamten Harnblasenschleimhaut kann darüber hinaus auch eine Aussage bezüglich eines uni- oder multifokalen Befalls getroffen werden. Erscheint bei Patienten mit Ta- und T1-Tumoren die übrige Schleimhaut unauffällig, müssen bei negativer Urinzytologie routinemäßig keine Biopsien durchgeführt werden, da diese in 90% keine Anomalien aufweisen und die Biopsieergebnisse keinen Einfluss auf die Stadieneinteilung und die adjuvante Therapie nach transurethraler Resektion haben.[86] Obligat sind hingegen Biopsien bei zystoskopisch suspekten Schleimhautarealen oder positiver Urinzytologie.[59]

Um Harnblasenkarzinome bei der Zystoskopie noch besser sichtbar zu machen und die vollständige Entfernung im Rahmen einer transurethralen Resektion der Blase (TURB) festzustellen, wurde die photodynamische Diagnostik (PDD) in Form der Fluoreszenzendoskopie entwickelt. Dabei wird zunächst 5-Aminolävulinsäure in die Blase eingebracht, welche sich dort in ein photoaktives Porphyrin umwandelt und selektiv in Zellen mit hoher Mitoserate eingelagert wird. Bei Kontakt mit Blaulicht fluoreszieren diese Zellen dann in einem roten Farbton. Bezüglich der Diagnostik

urothelialer Neoplasien, insbesondere des Cis, ist die Fluoreszenzendoskopie der herkömmlichen Weißlichtendoskopie in punkto Sensitivität überlegen.[52] Sie wird mit 90-95% angegeben. Eine vergleichende, multizentrische Phase-III-Studie konnte beim Cis Nachweisquoten von 95% gegenüber 68% belegen.[41] In einer anderen Studie war die Nachweisquote im Vergleich zur Weißlichtendoskopie ebenfalls um 28% erhöht.[72] Die Arbeitsgruppe um DENZINGER[17] aus unserer Klinik konnte darüber hinaus zeigen, dass über einen Zeitraum von 8 Jahren die Resttumorraten, sowie das Rezidivrisiko für oberflächliche Harnblasenkarzinome durch die 5-Aminolävulinsäure-induzierte Fluoreszenzzystoskopie hochsignifikant vermindert werden konnten. Damit bietet sich diese als klinisch relevantes Verfahren zur Vermeidung von Tumorrezidiven an. Bereits 2003 hatte die Forschungsgruppe um FILBECK et al.[25] am Caritas-Krankenhaus St. Josef eine deutliche Überlegenheit der Fluoreszenzendoskopie gegenüber der Weißlichtendoskopie bezüglich rezidivfreiem Überleben und Resttumorraten zeigen können.

2.6.5 Ausscheidungsurogramm

Mit Hilfe einer intravenösen Kontrastmittelgabe lassen sich auch der obere Harntrakt und eventuell auftretende Füllungsdefekte bei exophytisch wachsenden Tumoren im Bereich der Harnblase darstellen.[89] Die obligate Durchführung eines Ausscheidungsurogramms zum Nachweis eines Harnblasenkarzinoms in der Erstdiagnostik ist unnötig.[29] Auch aufgrund des seltenen gleichzeitigen Vorkommens von Tumoren im oberen Harntrakt kann bei Patienten mit neudiagnostizierten Blasenkarzinomen die Anwendung der intravenösen Urographie auf die Patientengruppe mit high-risk Tumoren beschränkt werden.[7]

2.6.6 CT/ MRT

Ein CT-Abdomen wird in der Praxis häufig zur Ausbreitungsdiagnostik eines Harnblasenkarzinoms herangezogen. Die Aussagekraft bezüglich der Unterscheidung zwischen lokaler Tumorausbreitung und einer eventuellen Infiltration in Nachbarorgane ist allerdings eingeschränkt. Die Computertomographie (CT) tendiert auch dazu die tatsächliche Ausbreitung fortgeschrittener Harnblasenkarzinome in falschen Dimensionen darzustellen.[61] Einer aktuellen Studie zufolge werden Tumore an der vorderen Blasenwand nur mit 55,5% richtig erkannt und solche mit einem Durchmesser von weniger als 5mm häufig gar nicht.[60] Die Frage einer Lymphknotenmetastasierung ist ebenfalls nur eingeschränkt beurteilbar,[37] obwohl sich in der Literatur Detektionsraten von 83-97% finden.[9]

Die Genauigkeit der Kernspintomographie (MRT) bezüglich der lokalen Tumorausbreitung liegt bei 73-96%, für die Beurteilung von Lymphknotenmetastasen werden hier Zahlen von 73-98% angegeben.[9] Laut den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie verbleibt allerdings eine Fehlerquote von etwa 30%.[40] Mit Hilfe einer Kontrastmittelgabe kann die präoperative Detektionsrate auch normal großer Lymphknoten mit Tumorbefall signifikant erhöht werden.[20]

2.7 Stadieneinteilung

Während bei den nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen keine weitere Diagnostik mehr erfolgen muss, erfordert der histologische Nachweis einer Muskelinvasion zusätzliche Untersuchungen vor einer weiteren Therapie. Zunächst muss eine Sonographie des Oberbauchs zur Beurteilung einer möglichen Metastasierung in die Leber erfolgen. Ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen dient dem

Ausschluss von Lungenmetastasen. Zur Beurteilung der Tumorausdehnung kann zusätzlich ein CT-Abdomen mit den oben genannten Einschränkungen in der Aussagekraft herangezogen werden. Bei Symptomatik oder erhöhter alkalischer Phosphatase sollte eine Knochenszintigraphie zur Beurteilung eventuell vorliegender Knochenmetastasen durchgeführt werden.[34] Die Ergebnisse der Stadieneinteilung entscheiden über das weitere therapeutische Vorgehen.

Abbildung 2 veranschaulicht die Eindringtiefe des Karzinoms in die einzelnen Gewebeschichten. Die TNM-Klassifikation der Harnblasenkarzinome gemäß der Union International Contre le Cancer (UICC) aus dem Jahr 2002 ist in Tabelle 2 dargestellt.

Abbildung 2: Tumorausbreitung des Harnblasenkarzinoms[34]

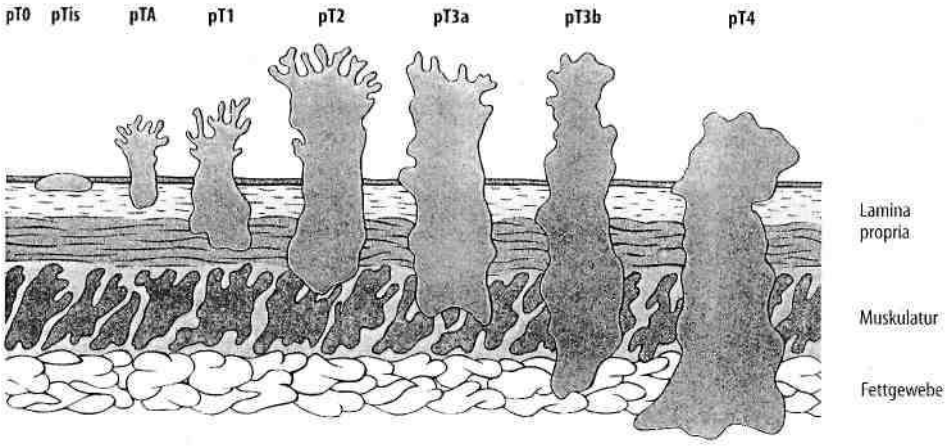


Tabelle 2: TNM-Klassifikation gemäß UICC 2002

Primärtumor

Ta	Nicht invasiver papillärer Tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert die Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert die oberflächliche Muskulatur
T2b	Tumor infiltriert die tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
T3a	mikroskopisch
T3b	makroskopisch
T4	Tumor infiltriert
Ta	Prostata, Uterus, Vagina
Tb	Becken und Bauchwand

Regionale Lymphknoten

Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Eine Lymphknotenmetastase mit einem Durchmesser < 2cm
N2	Eine Lymphknotenmetastase mit einem Durchmesser Zwischen 2 und 5cm, oder mehrere Lymphknotenmetastasen von max. 5cm
N3	Metastasen in mindestens einem Lymphknoten mit einem Durchmesser > 5cm

Fernmetastasierung

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M1	Fernmetastasen

Differenzierungsgrad

Gx	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3 bis G4	Schlecht differenziert / undifferenziert

2.8. Die Therapie des Harnblasenkarzinoms

2.8.1 Transurethrale Resektion

Die transurethrale Resektion des Tumors stellt sowohl eine Diagnose- als auch Therapiemöglichkeit des Harnblasenkarzinoms dar. Nach Abtragung aller oberflächlichen Anteile sollte am Ende der Resektion eine tiefe Schicht aus dem Tumorgrund entnommen und separat an den Pathologen zur histologischen Beurteilung geschickt werden. Dadurch können valide Aussagen bezüglich einer möglichen Muskelinvasion des Karzinoms gemacht werden.[1] Mittels der TURB erfolgt somit die endgültige Diagnosesicherung mit konkreten Aussagen über Tumorausbreitung und Tumorstadium. Besteht der Verdacht auf ein Carcinoma in situ oder sogar ein muskelinfiltrierendes Karzinom, ist wegen der Therapieplanung eine transurethrale Resektionsbiopsie der prostatischen Harnröhre obligat.[40] Abhängig vom Anteil der Muskulatur im Harnblasenresektat werden T1-Tumore häufig zu niedrig eingestuft. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie sollte deshalb für T1- und fakultativ auch für Ta-Tumore nach 1-6 Wochen eine Nachresektion erfolgen.[1]

Besteht bei dem Patienten ein Carcinoma in situ oder persistiert eine positive Zytologie ist ein Tumorbefall des oberen Harntraktes auszuschließen.

2.8.2 Adjuvante Rezidivprophylaxe

Die adjuvante Therapie nach TURB ist abhängig von prognostischen Kriterien und hat die Verhinderung eines Rezidivs bzw. einer Progression zum Ziel. Als Therapiemöglichkeiten steht hier entweder eine intravesikale Chemotherapie oder eine Immuntherapie zur Verfügung.

Eine als Frühinstillation bezeichnete einmalige intravesikale Zytostatikainstillation innerhalb von 24 Stunden nach transurethraler Blasenresektion soll die Implantation flottierender Tumorzellen verhindern.[59] Bei unifokalen low-grade-Tumoren führt diese Single-dose-Instillationstherapie zur Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit auf 35,8% und gilt damit als Standard. Bei multiplen Tumoren ist sie allein allerdings nicht ausreichend.[85] Nach welchem Schema diese Tumoren weiter mit einer intravesikalen Chemotherapie behandelt werden sollen, wird kontrovers diskutiert. Als Zytostatika stehen Doxorubicin, Mitomycin, Epirubicin, Thiothepa und Valrubicin[71] zur Verfügung. In punkto Effektivität bestehen dabei zumindest für die drei erstgenannten Chemotherapeutika keine großen Unterschiede,[59] in der klinischen Anwendung findet sich hauptsächlich Mitomycin.

Bei den Hochrisikopatienten mit high-grade-Tumoren oder einem Cis wird hingegen eine intravesikale Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guerin durchgeführt. BCG ist ein Anfang des 20. Jahrhundert entwickelter attenuierter Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose. Diese Form der adjuvanten Rezidivprophylaxe hat sich in einer Metaanalyse bei Anwendung über den Zeitraum von mindestens einem Jahr gegenüber Mitomycin C als überlegen erwiesen.[12] Im Vergleich zur alleiniger TURB kann die Instillation von BCG die Rezidivhäufigkeit um 56% vermindern.[76] Für die Erhaltungstherapie gegenüber einer alleinigen Induktionstherapie mit BCG bei Cis konnten LAMM et al.[45] Vorteile bezüglich der rezidivfreien Überlebensrate feststellen. Studien zur Optimierung des Therapieschemas sowohl für die Induktions- als auch die Erhaltungstherapie mit BCG dauern an.[59] Lässt sich aber innerhalb von drei Monaten keine komplette Remission eines Cis erzielen, sollte aufgrund des in diesem Fall hohen Progressionsrisikos eine wiederholte Instillationstherapie mit BCG erfolgen oder eine Zystektomie vorgenommen werden.[89]

Im Übrigen besteht für alle nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinome im Falle einer Rezidivierung unter Instillationstherapie eine relative Indikation zur radikalen Zystektomie.[73] Die Bestrahlung der Blase hat sich zur Rezidivprophylaxe nicht bewährt.

2.8.3 Operatives Vorgehen

2.8.3.1 Radikale Zystektomie

Als therapeutischer Goldstandard ist für die organbegrenzten muskelinvasiven Karzinome nach wie vor die radikale Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie anzusehen. Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie[1] erfolgt beim Mann die Entfernung der Harnblase, der Prostata, der Samenblasen sowie bei Tumorbefall oder positiven Absetzungsrändern auch der Harnröhre. Bei der Frau werden neben der Harnblase aufgrund möglicher Tumorinfiltrationen auch der Uterus, beide Adnexen und die vordere Vaginalwand entfernt. Bei Tumorbefall wird die Harnröhre ebenfalls reseziert. Die Höhe der Harnleiterresektion ist vom histologischen Ergebnis des Schnellschnitts abhängig.[26]

An einigen Zentren wird die radikale Zystektomie auch laparoskopisch-assistiert durchgeführt. Während die bloße Entfernung der Harnblase technisch kein Problem darstellt, liegt die Herausforderung dieser Methodik in der Anlage der Harnableitung. Eine vergleichende italienische Studie fand abgesehen von einem verringerten Analgetika-Verbrauch und einem früheren Wiederbeginn der oralen Ernährung keine statistisch signifikanten Vorteile im Vergleich zum offenen operativen Vorgehen.[62]

Im Übrigen gibt es Hinweise darauf, dass die Durchführung einer Zystektomie innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung mit einem Überlebensvorteil für die Betroffenen assoziiert ist.[46]

Bei bis zu 42% der männlichen Patienten kann ein Mitbefall der prostatischen Harnröhre nachgewiesen werden, meist in Assoziation mit einem Carcinoma in situ. Wegen des prognostischen Unterschieds bezüglich duktalem, muköse m oder stromalem Prostatabefall ist zunächst ebenfalls eine TUR durchzuführen. Bei stromalem Befall ist wegen der hohen Progressionswahrscheinlichkeit eine Zystektomie mit begleitender Urethrektomie indiziert. Die anderen beiden Formen erfordern lediglich eine intravesikale Rezidivprophylaxe.[71]

Bis vor einigen Jahren erfolgte bei Nachweis eines Lymphknotenbefalls im Schnellschnitt noch ein Abbruch der Operation, weil der Schaden durch operative Komplikationen und Folgen für den Patienten höher war als der potentielle Überlebensvorteil.[79] Heute stellt sich die Situation aufgrund eines wesentlich günstigeren Schaden-Nutzen-Verhältnisses anders dar. In erfahrenen Zentren werden perioperative Mortalitätsraten bei der radikalen Zystektomie von unter 5% erreicht.[83] Auch bei rein palliativem Vorgehen ergibt sich für die Betroffenen ein Nutzen, indem ihnen äußerst unangenehme Komplikationen des lokal fortgeschrittenen Tumors erspart bleiben, wie rezidivierende Makrohämaturien mit folgenden Blasentamponaden, irritativen Miktionsstörungen oder einem nekrotischen Tumorzerfall unter Einbeziehung des Rektums.

Alternativ zur Operation kann in einigen Fällen ein organerhaltendes Vorgehen in Betracht gezogen werden. Dieses stellt bei muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen

jedoch keine Standardtherapie dar. Im nicht-randomisierten Vergleich zum Goldstandard Zystektomie weist der multimodale Therapieansatz aus TURB, Strahlentherapie und systemischer Chemotherapie ähnliche Überlebensraten auf.[77] Insgesamt müssen sich allerdings 20%[68] bis 33%[77] der mit diesem multimodalen Behandlungskonzept therapierten Patienten aufgrund von Rest- oder Rezidivtumoren letztlich einer sogenannten Salvage-Zystektomie unterziehen. Eine alleinige TURB, Radio- oder Chemotherapie stellt aufgrund unzureichender lokaler Tumorkontrolle keine Alternative zur radikalen Zystektomie dar.[67] Ebenso stellt die Blasenteilresektion nur in sehr seltenen Fällen eine Alternative zu den erläuterten Therapiekonzepten dar. [71]

2.8.3.2 Formen der Harnableitung

Für jeden Patienten muss nach operativer Entfernung der Harnblase individuell der passende Ersatz für die Harnableitung gefunden werden. Vorrangiges Ziel ist der Schutz des oberen Harntrakts vor einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, indem rezidivierende Entzündungen und Druckschäden an der Niere durch Reflux und Harntransportstörungen verhindert werden.[47] Neben der medizinischen Indikation sollte nach ausführlicher Aufklärung auch der Patientenwunsch und das Thema Lebensqualität mit in die Entscheidung einfließen. Die derzeitigen Empfehlungen der urologischen Fachgesellschaften bezüglich der Harnableitung weisen allerdings nur einen niedrigen Evidenzlevel auf.[35]

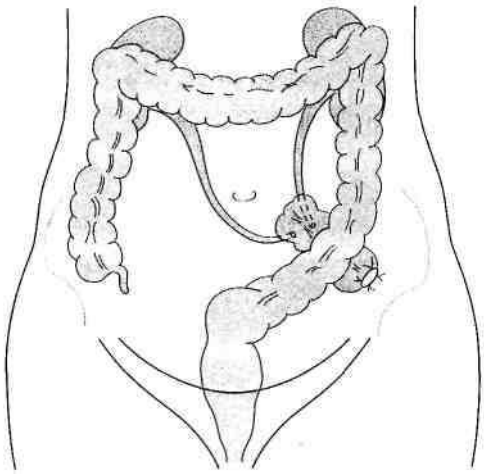
Als zwei große Gruppen stehen sich die inkontinenten und die kontinenten Formen der Harnableitung gegenüber. Zunächst soll hier auf die inkontinenten Harnableitungen eingegangen werden.

Die Ureterokutaneostomie stellt durch die direkte Implantation eines oder beider Harnleiter in die Haut die einfachste operative Form der Harnableitung dar. Indiziert ist dieses Vorgehen vor allem bei Patienten im fortgeschrittenem Tumorstadium, aber auch bei sehr alten oder multimorbiden Patienten. Das hohe Risiko der Entwicklung einer Implantationsstenose stellt einen entscheidenden Nachteil dieses Verfahrens dar.[35] Es wird daher nur noch sehr selten angewandt.

Beim Ileumconduit wird ein 15 cm langes Stück des terminalen Ileums ausgeschaltet und bei erhaltener Gefäßversorgung am oralen Ende mit beiden Uretern anastomosiert. Der Urin kann so bei erhaltener Peristaltik isoperistaltisch zum aboralen Ende des Conduits über Hautniveau transportiert werden.[47] Indikationen für ein Ileumconduit sind höheres Lebensalter, gleichzeitige Urethrektomie, eine vordere Exenteration in der Anamnese bei der Frau und lokal weit fortgeschrittene oder inoperable Urothelkarzinome mit Harnstauungsnieren. Kontraindikationen für ein Ileumconduit bestehen bei Vorliegen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, einem Kurzdarmsyndrom, sowie bei radiogener Vorschädigung des Dünndarms. Alternativ kann in diesem Fall ein Conduit des Colon transversum angelegt werden, weil dieser Darmabschnitt meist nicht im Bestrahlungsfeld gelegen hat. Dieses Vorgehen erfordert allerdings aufgrund der aufwendigeren Gefäßpräparation einen höheren Zeitaufwand.[71] Wie bei anderen Formen der Harnableitung können nach operativer Harnblasenentfernung Komplikationen in Form von Ileus, Fistelbildung, Wundinfektion, Wunddehiszenz, Anastomosenleckage, Harnableitungsnekrose und Pyelonephritis auftreten. Die Komplikationsrate nimmt im Verlauf der Zeit stetig zu und umfasst Stoma- und Ureterstenosen sowie Nierenfunktionseinschränkungen.[51] Ein Conduit ist die angestrebte Form der Harnableitung, falls keine Neoblase zur

Anwendung kommen kann. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung eines Colonconduits.

Abbildung 3: Darstellung eines Colonconduits[92]

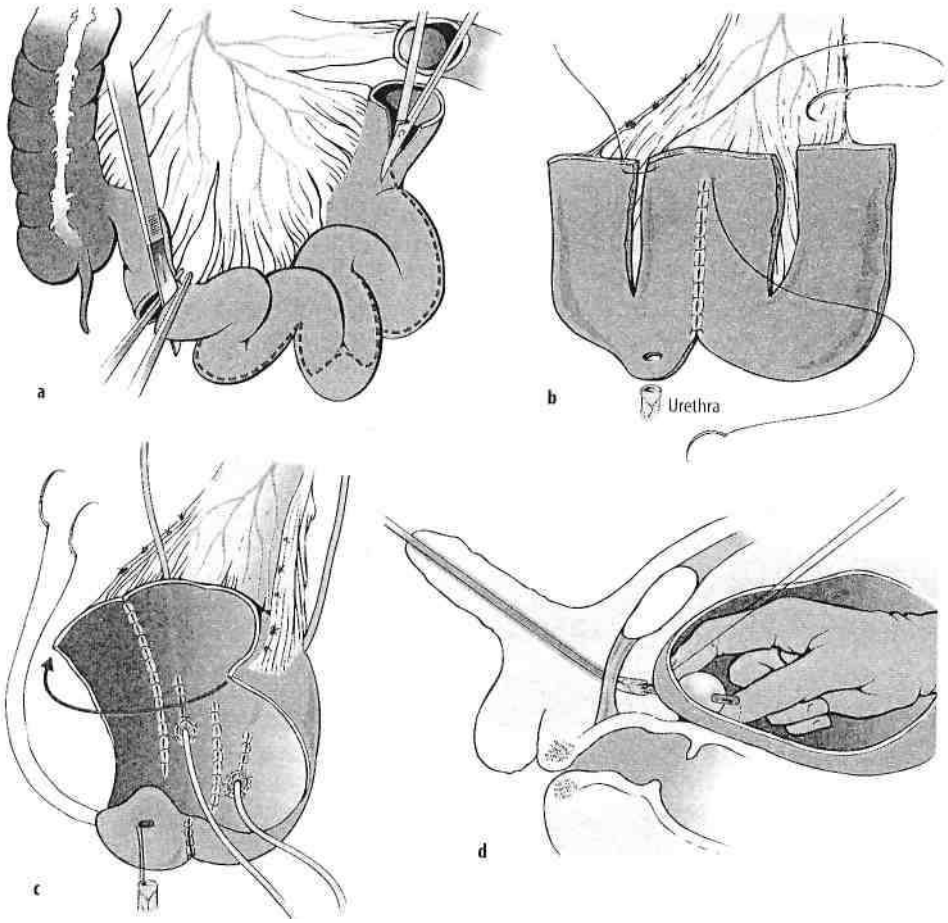


Eine kontinente Form der Harnableitung ist die Ureterosigmoideostomie. Hierbei werden beide Ureter antirefluxiv in das Sigma implantiert. Rektum und Sigma übernehmen somit eine Reservoirfunktion, die Kontrolle der Kontinenz erfolgt über den analen Sphinkterapparat.[34] Die Indikation für diese Form der Harnableitung wird nur noch in absoluten Ausnahmefällen gestellt. Als spezifische Komplikation kann es zum Auftreten sekundärer Adenokarzinome kommen. Diese manifestieren sich in der Regel erst nach 15-20 Jahren und treten meist an der ureterosigmoidalen Implantationsstelle auf.[34]

Unter den kontinenten Harnableitungen stellt das orthotop im kleinen Becken platzierte Urinreservoir mit ileourethraler Anastomose (Ileumneoblase) die angestrebte Idealform dar. Bezüglich Speicherung und Entleerung des Urins ist es

der natürlichen Harnblase am ähnlichsten und für den Patienten somit meist mit einer breiten Akzeptanz verbunden. Gebildet wird die Darmersatzblase aus einem 40-60 cm langen detubularisierten Stück des präterminalen Ileums und refluxiver Implantation der beiden Ureteren. Solange durch ein ausreichendes Füllungsvolumen der Neoblase ein Niederdruckreservoir entsteht, sind unkoordinierten Kontraktionen hinsichtlich der Kontinenz nicht relevant.[47] Absolute Kontraindikationen für die Ileumneoblase sind entzündliche Darmerkrankungen, umfangreiche Dünndarmresektionen im Vorfeld, schwere Leberfunktionsstörungen und eine eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin >150-200 µmol/L). Ist die Indikation zur simultanen Urethrektomie gegeben, kann ebenfalls keine orthotope Rekonstruktion der Blase erfolgen.[35] Bei Patienten mit Harnröhrenstrikturen, cerebrovaskulärer Insuffizienz oder eingeschränkter Sphinkterfunktion besteht eine relative Kontraindikation für diese Form der Harnableitung. Die operationsbedingte Mortalität liegt bei 1-3%, während prolongierte Darmatonien bis zum paralytischen Ileus mit einer Häufigkeit von 5% angegeben werden. Fieberhafte Harnwegsinfekte und Schleimtamponaden kommen seltener vor. Eine metabolische Azidose muss regelmäßig ausgeschlossen und gegebenenfalls durch orale Alkalisierung therapiert werden. Nach 3 bis 5 Jahren benötigen viele Patienten bei denen auch die Bauhinsche Klappe operativ entfernt wurde, eine Substitution mit Vitamin B12.[56] Etwa 85% aller Patienten mit einer Ileumneoblase erreichen eine vollständige Tageskontinenz, 75% sind auch nachts kontinent.[81] In einer neueren Studie wurden nach einem Jahr Kontinenzraten von 92% bzw. 79% erreicht. Durch nervenschonende Operationsverfahren lassen sich diese Ergebnisse nochmals verbessern.[84] Das operative Vorgehen bei Anlage einer Neoblase ist in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4: Operative Anlage einer Ileumneoblase beim Mann[34]



Ein Blasenersatz mit kontinentem Urostoma kann z.B. mittels Kock-Pouch, Mainz-Pouch oder Indiana-Pouch erfolgen. Wie bei der Neoblase wird operativ ein großvolumiges Niederdruckreservoir geschaffen wird, welches dann aber über ein kontinentes Stoma durch Einmalkatheterisierung entleert werden kann. Das Stoma soll einer aktuellen Empfehlung zufolge durch den Appendix oder ein verschmälertes und gestapeltes Ileumsegment gebildet werden.[35] Da durch den orthotopen kontinenten Harnblasenersatz eine funktionell bessere und operativ einfachere Alternative gegeben ist, gibt es nur noch wenige Indikationen für ein kontinentes Urostoma. Dies ist bei Frauen ohne suffizienten Schließmuskel, nach simultaner Urethrektomie und bei paraplegischen Patienten der Fall. Bestehende

Vorerkrankungen der zu verwendenden Darmabschnitte, Unfähigkeit die Selbstkatheterisierung durchzuführen oder auch mangelnde Compliance seitens des Patienten stellen Kontraindikationen dar. Häufige Komplikationen nach dem Eingriff sind anfängliche Inkontinenz, Stenosen im Stoma, Steinbildung im Pouch, sowie narbige Stenosierungen im Bereich der ureterointestinalen Anastomosen.[71]

2.8.4 Chemotherapie

Bei organüberschreitenden Tumoren, sowie bei Befall regionaler Lymphknoten oder Fernmetastasen steht die systemische Chemotherapie zur Verfügung.

Bezüglich der neoadjuvanten Chemotherapie vor einer radikalen Zystektomie oder Strahlentherapie konnten GROSSMANN et al.[31] in ihrer Studie eine geringere Wahrscheinlichkeit bezüglich Residualtumoren sowie bessere Überlebensraten zeigen. Des weiteren wurde in einer Metaanalyse mit über 3000 Patienten aus 11 randomisierten Studien eine signifikante absolute Risikoreduktion von 5% für die neoadjuvant vorbehandelte Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem Karzinom gezeigt. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben stieg dabei von 45% auf 50% gegenüber der mit alleiniger Zystektomie bzw. Strahlentherapie behandelten Kontrollgruppe.[3] Eine generelle Empfehlung zur neoadjuvanten Chemotherapie besteht nicht.

Auch für die Durchführung einer adjuvanten systemischen Chemotherapie beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom gibt es keine standardisierten Vorgaben. Ziel ist es, den Erfolg der lokalen Therapie zu konsolidieren und eventuell vorhandene unsichtbare Tumorresiduen zu erfassen. Bezüglich ihrer Anwendung gibt es eine Metaanalyse von 2005, aus der für die adjuvant therapierte Gruppe nach 5 Jahren ein Überlebensvorteil von knapp 10% gegenüber der Kontrollgruppe mit alleiniger

Zystektomie hervorgeht. Im Detail stieg die Überlebensrate durch die Chemotherapie von 50% auf 60%.[2] 2006 wurde die bis dato größte Phase-III-Studie zur Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom publiziert. Insgesamt hatten 327 Patienten aus 40 deutschen Zentren an der Studie teilgenommen. Verglichen wurden die progressfreien 5-Jahres-Überlebensraten nach Zystektomie und 3 Zyklen Cisplatin plus Methotrexat (CM) mit einer Patientengruppe, die nach Zystektomie 3 Zyklen mit Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin (MVEC) erhalten hatte. Mit 46% für CM und 49% für MVEC zeigten beide Therapieschemata annährend die gleichen Überlebensraten, wobei in der ersten Gruppe signifikant weniger schwerwiegende Leukopenien auftraten. Für beide Therapiearme ergab sich bei den 185 Patienten mit Lymphknotenmetastasen in dieser multizentrischen Studie eine nahezu gleiche 5-Jahres-Überlebensrate von 40%, was deutlich über den Werten für die radikale Zystektomie alleine liegt.[48]

Bis vor kurzem galt für das metastasierte Harnblasenkarzinom eine Polychemotherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC) als Standard. Das mediane Überleben betrug in einer randomisierten, vergleichenden Langzeitstudie der Forschergruppe ROBERTS et al.[66] unter dieser Therapie 15,2 Monate, wobei das progressionsfreie Überleben bei 8,3 Monaten lag. Eine frühere Studie hatte dabei Ansprechraten von 46% gezeigt.[90] Da die erzielten Remissionen allerdings mit einer hohen Toxizität einhergingen, gilt heute die Therapie mit Gemcitabine und Cisplatin (GC) bei besserer Verträglichkeit und vergleichbaren Ergebnissen[91] als Standard. Für die Kombinationen Gemcitabine/Cisplatin und Gemcitabine/Carboplatin konnte eine aktuelle Studie bezüglich der Toxizität keine wesentlichen Unterschiede feststellen. Zumindest bei Patienten mit eingeschränkter renaler Funktion scheint Carboplatin aufgrund fehlender Nephrotoxizität eine

vielversprechende Alternative zu Cisplatin zu sein.[21] Als Nebenwirkungen treten bei vielen Patienten außerdem unabhängig vom Therapieschema eine klinisch relevante Übelkeit mit Erbrechen, Diarrhö, Mukositis, neutropenisches Fieber und Blutbildveränderungen auf.

2.8.5 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kann bei einigen Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom eine effektive Therapieform darstellen. Für einen kurativen Ansatz sollte nur ein einzelner Tumor <5cm vorliegen, kein begleitendes Cis, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen und die Blasenfunktion sollte komplett erhalten sein. Wie erwähnt sollte die Strahlentherapie in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie angewendet werden. Als akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie können eine radiogene Zystitis, Proktitis und Diarrhöen auftreten. Eine lebenslange Nachsorge in Form zystoskopischer Kontrolluntersuchungen ist erforderlich.[57]

2.8.6 Neue Therapieansätze beim metastasierten Harnblasenkarzinom

Der Einsatz von molekularen Therapieansätzen bei bösartigen Tumoren gewinnt in Anbetracht ihrer selektiven Wirkmechanismen auf das Tumorzellwachstum immer mehr an Bedeutung. Durch die Gabe von Antikörpern oder speziellen Enzyminhibitoren können spezifische Rezeptoren am oder im Tumor besetzt werden. Dieser therapeutische Ansatz wird deshalb als "targeted-therapy" bezeichnet. Für urotheliale Tumoren wurde die Überexpression der Tyrosinkinase-Rezeptoren „endothelial growth factor“ (EGF), "vascular endothelial growth factor" (VEGF) und

HER2/neu nachgewiesen, die vielfach mit einem schnelleren Fortschreiten des Tumors und einer schlechten Prognose assoziiert ist.[10]

Durch den monoklonalen Antikörper Trastuzumab gegen den HER2/neu-Rezeptor beispielsweise steht für Patienten mit fortgeschrittenen Urothelkarzinomen in Zukunft vielleicht eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Eine allerdings sehr kleine Studie konnte für die meisten Patienten jedoch kein Aufhalten des Tumorprogress unter Trastuzumab feststellen.[69] Für eine endgültige Einschätzung bezüglich eines zusätzlichen Nutzens für Patienten mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom bleiben allerdings noch randomisierte Studien abzuwarten.

Auch für Sorafenib gibt es Hinweise, dass das progressionsfreie Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom aufgrund der antiangiogenetischen Wirkung auf verschiedene Typen des VEGF, sowie einer Induktion von Apoptose und Nekrose verlängert werden kann.[78] Weiterführende Studien sind auch hier noch nötig.

2.8.7 Palliative Therapie

Bei Patienten mit Makrohämaturie, welche durch transurethrale Blutstillung nicht beherrschbar ist, kann als palliative Maßnahme in Narkose die Instillation von 2-5%igem Formalin in die Blase erfolgen. Kann die Blutung dadurch nicht gestoppt werden, kann der Versuch unternommen werden die ein- oder beidseitige transfemorale Embolisation der Arteria iliaca interna zu erreichen. Leidet der Tumorpatient an einer symptomatischen Harnstauung, kann die Harnableitung über Nephrostomiekatheter oder endoureterale Schienen vorgenommen werden. Tumorstents kommen ebenfalls zum Einsatz. Palliative Strahlen- und Chemotherapie können darüber hinaus zur Symptomlinderung beitragen. Insgesamt sollte allerdings

aufgrund der schlechten Therapierbarkeit der Komplikationen frühzeitig die Indikation zur palliativen Zystektomie gestellt werden. Diese soll neben der lokalen Tumorkontrolle vor allem die Lebensqualität der Betroffenen erhöhen.[1]

2.9 Nachsorge

Die Nachsorgeuntersuchungen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms sollten nach kurativer transurethraler Resektion neben der körperlichen Untersuchung einschließlich rektaler Palpation eine Sonographie der Nieren und der Harnblase beinhalten. Daneben dienen insbesondere bei einem Carcinoma in situ in der Vorgeschichte auch Urinzytologie und ein Urogramm der Tumornachsorge. Der Goldstandard ist allerdings nach wie vor die Zystoskopie, gegebenenfalls mit photodynamischer Diagnostik. Die Dauer der Nachsorge ist vom Rezidiv- und Progressionsrisiko anhängig. Tabelle 3 im Anhang gibt hierzu einen Überblick.

In den ersten zwei Jahren nach radikaler Zystektomie aufgrund eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ist das Risiko ein Rezidiv zu erleiden am höchsten. Die Nachsorgeuntersuchungen dienen deshalb vor allem auch der Früherkennung von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen, sowie außerdem der Erfassung spezifischer Komplikationen durch die jeweilige Form der Harnableitung. Deshalb erfolgt im Rahmen der Tumornachsorge neben der körperlicher Untersuchung und Sonographie, eine Röntgenaufnahmen des Thorax, sowie Laboruntersuchungen inklusive Vitamin B12- und Folsäurewerten. Eine Blutgasanalyse, eine Spülzytologie bei verbleibender Urethra und gegebenenfalls ein Urogramm gehören wie ein CT des Beckens ebenfalls zur Standardnachsorge.[65] Bezüglich des Nachsorgeschemas gibt Tabelle 4 im Anhang einen Überblick.

2.10 Prognose

Die Prognose des Harnblasenkarzinoms ist vor allem vom Tumorstadium und Differenzierungsgrad abhängig. Weitere prognostisch relevante Faktoren sind multifokales Wachstum, eine Tumorgröße >5cm, begleitende Urotheldysplasien sowie das zusätzliche Vorhandensein eines Cis.[1] Als entscheidende Indikatoren zur Abschätzung des tumorspezifischen Überlebens nach radikaler Zystektomie erwiesen sich in einer Untersuchung durch SHARIAT et al.[74] das pathologische Tumorstadium, das Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung sowie das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa. Sowohl die Durchführung einer neoadjuvanten, als auch einer adjuvanten Chemotherapie hatten einen Einfluss auf die postoperative Prognose der Patienten.

3. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Gesamtüberblick über die Zystektomien zu geben, die in den Jahren 1989-2006 am Caritas-Krankenhaus St. Josef durchgeführt wurden. Es soll damit der Frage nachgegangen werden, welches Patientenkollektiv vornehmlich betreut wird, welche spezifischen Anforderungen dies an das diagnostische und therapeutische Vorgehen stellt, an welche Faktoren das Überleben der Patienten gekoppelt ist und welche Konsequenzen sich für die Behandlung zukünftiger Patienten ergeben.

Die Analyse der erhobenen Patientendaten soll dabei im Spiegel der Zeit erfolgen. Durch einen Vergleich der Zeiträume 1989-1998 und 1999-2006 soll beispielsweise gewährleistet werden, dass medizinische Neuerungen vor allem im operativen Vorgehen erfasst und ihre Auswirkungen für die Patientenversorgung nachvollzogen

werden können. Ganz entscheidend ist in diesem Zusammenhang auch die Nachbeobachtung jedes einzelnen Patienten, um den individuellen postoperativen Verlauf, eventuell aufgetretene Rezidive oder gar den Tod des Patienten unter dem Einfluss von Faktoren wie Geschlecht, Alter, Tumorstadium, Wahl der Harnableitung, Stand der Wissenschaft etc. zu beleuchten und daraus Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Vorrangiges Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, auf Grundlage der detaillierten Auswertung individueller Beobachtungszeiträume unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben derjenigen Patienten zu eruieren, die aufgrund eines Urothelkarzinoms am Caritas-Krankenhaus St. Josef zystektomiert wurden. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dann mit publizierten Erkenntnissen verglichen werden, um die Allgemeingültigkeit unserer Aussagen zu überprüfen. Es besteht aber auch das Anliegen, derzeit als wichtige Prognosefaktoren geltende Parameter hinsichtlich ihrer Relevanz für das Überleben unseres Patientenklientels zu untersuchen. Diese Arbeit soll dazu beitragen, jedem Patienten mit Urothelkarzinom zukünftig ein entsprechend seinem Risikoprofil erarbeitetes Therapieschema auch auf Basis der aus unserer Klinik stammenden Ergebnisse anbieten zu können. Für die betroffenen Patienten könnte dies dann in Zukunft beispielsweise Konsequenzen bezüglich der weiteren Nachsorge oder Durchführung einer Chemotherapie bedeuten. Weitere Therapieentscheidungen könnten den Ärzten somit erleichtert und dem Patienten ineffektive Maßnahmen erspart, bzw. ansonsten unberücksichtigte Maßnahmen wirkungsvoll eingesetzt werden. Auch die Aufklärung betroffener Patienten hinsichtlich ihrer Prognose kann hierdurch noch individueller erfolgen.

B) Patienten und Methode

1. Patientengut und Datenmaterial

Grundlage dieser retrospektiven Erhebung sind die Daten derjenigen Patienten, die zwischen 1989 und 2006 an der Urologischen Klinik der Universität Regensburg, dem Caritas-Krankenhaus St. Josef, aufgrund eines Harnblasenkarzinoms zystekomiert worden waren. Insgesamt umfasst dies 396 Patienten, wobei 112 Patienten nicht aufgrund eines Urothelkarzinoms operiert worden waren und daher nicht Eingang in diese Arbeit fanden. Weitere Ausschlusskriterien wurden nicht festgelegt. Rekrutiert wurden die entsprechenden Patienten aus den Krankenakten der letzten 17 Jahre zur Erhebung einer Nachbeobachtung, um einen klinikspezifischen Überblick zur Harnblasenentfernung zu erhalten und den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben nach Zystektomie über diesen Zeitraum zu erfassen. Die nötigen Akten für die vorangegangene Datengewinnung wurden entweder aus dem Archiv des Krankenhauses herausgesucht oder waren in elektronischer Form im hausinternen Patientenverwaltungsprogramm abgespeichert.

2. Erfasste Parameter

Der Erfassung individueller Daten aus den Akten und der anschließenden Nachbeobachtung aller 284 Patienten ging die Einteilung der zu untersuchenden Parameter in übergeordnete Kategorien voraus. Die Anordnung erfolgte in Form einer Excel-Tabelle in die Kategorien allgemeine Parameter, präoperative Parameter, Zystektomie-assoziierte Parameter und Nachbeobachtung.

2.1 Allgemeine Parameter

Als allgemeine Parameter wurden von jedem Patienten das Geburtsdatum, Geschlecht und falls aus den Akten ersichtlich, auch Größe und Gewicht mit entsprechendem Body-Mass-Index erfasst. Das Vorhandensein der Begleiterkrankungen Diabetes mellitus, Hypertonie, Blasentumor als Zweittumor, Adipositas, Herzinsuffizienz und Asthma bronchiale wurde, soweit vermerkt, ebenfalls dokumentiert.

2.2 Präoperative Parameter

Um eine eventuelle Einflussnahme auf den weiteren Krankheitsverlauf überprüfen zu können, wurden von den rekrutierten Patienten auch präoperative Daten erfasst. Dazu gehörten zur genauen Beurteilung des Überlebenszeitraumes und dem Einfluss des initialen Befundes auf die Prognose das Datum der Erstdiagnose mit entsprechendem pathologisch gesicherten Tumorstadium und Grading. Darüber hinaus wurde das Ergebnis einer eventuell durchgeführten Urinzytologie und Angaben zu uni- oder multifokalem Tumorbefall notiert. Soweit aus den Vorbefunden ersichtlich, wurden durchgeführte Instillationstherapien vermerkt. Um Aussagen zur Progressivität der Harnblasenkarzinome im untersuchten Patientenkollektiv machen zu können, wurden die Anzahl und Zeitpunkte der präoperativ durchgeführten transurethralen Blasenresektionen ebenfalls aus den Krankenakten erfasst und unter Angabe des entsprechenden histologischen Befundes dokumentiert.

2.3 Zystektomie-assoziierte Parameter

Das Hauptaugenmerk der Datenerfassung lag auf denjenigen Parametern, die mit der Zystektomie am Caritas-Krankenhaus St. Josef selbst und dem dabei nachgewiesenen Tumorstadium im Zusammenhang standen, da bei diesen vom größten Einfluss auf den weiteren Verlauf auszugehen war. Dazu gehörte das Datum der Zystektomie, eventuelle Komplikationen während und nach der Operation, sowie gegebenenfalls die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten. Ob eine gleichzeitige Urethrektomie und/oder die Entfernung anderer Organe erfolgten, wurde ebenfalls dokumentiert. Entscheidend war auch die Erfassung der jeweils vorgenommenen Harnableitung, weil ihre Wahl im Verlauf des Beobachtungszeitraums einem Wandel unterworfen war und jeweils mit spezifischen, prognostisch bedeutsamen Nebenwirkungen behaftet war und ist. Bezüglich der Histologie des Zystektomiepräparates wurde eine Vielzahl von Parametern zur statistischen Auswertung aus den Akten erhoben. Dazu gehörten die Eindringtiefe des Tumors (T-Stadium), das Grading (G) und die Tumorinvasion der Lymphbahnen (L) oder der Blutgefäße (V). Die Anzahl der entfernten und die der davon positiven Lymphknoten ging ebenso wie eine eventuell vorhandene Metastasierung und die Beurteilung der Resektionsränder (R-Status) in die Dokumentation mit ein.

2.4 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung jedes einzelnen Patienten, der zwischen 1989 und 2006 am Caritas-Krankenhaus St. Josef aufgrund eines Urothelkarzinoms zystektomiert worden war, spielte eine zentrale Rolle für die vorliegende Arbeit. Ein Großteil der Behandelten war von den niedergelassenen Urologen eines sehr großen Einzugsgebietes nur zur Operation selbst ins Caritas-Krankenhaus St. Josef nach

Regensburg überwiesen worden, während die Nachsorge meist heimatnah erfolgte. Aus diesem Grund waren für die überwiegende Anzahl der Patienten keine oder nur wenige Angaben zum langfristigen postoperativen Verlauf in den Akten dokumentiert. Um diese Lücken im Rahmen dieser Arbeit zu schließen, war deshalb im Einzelnen zunächst versucht worden, alle Patienten persönlich zu kontaktieren. Sie wurden dann nach ihrem aktuellen Befinden befragt. War bei den Patienten im Laufe des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv oder eine Metastasenbildung diagnostiziert worden, wurden auch der genaue Diagnosezeitpunkt und die Lokalisation erfragt. Darüber hinaus wurden gegebenenfalls weitere Therapiemaßnahmen wie Chemo- oder Strahlentherapie sowie der Zeitpunkt und das Ergebnis der letzten Computertomographie erfasst.

Falls der Patient bereits verstorben war, wurde das Todesdatum, die genaue Todesursache, insbesondere tumorbedingt oder nicht, sowie gegebenenfalls Diagnosezeitpunkt des Lokalrezidivs bzw. einer Metastasierung eruiert. Konnte der Patient selbst oder seine Angehörigen nicht mehr befragt werden, erfolgte unter Erfassung der oben genannten Parameter zum postoperativen Krankheitsverlauf bzw. zum Tod des Patienten eine Kontaktaufnahme zu seinem niedergelassenen Urologen. Falls auch dort keine oder nur unzureichende Angaben zu eruieren waren, wurde darüber hinaus der Hausarzt kontaktiert und um Auskunft gebeten. Bei einigen Patienten konnten Todesdatum und Todesursache auch aus den Akten ersehen werden.

Für jeden einzelnen der im Beobachtungszeitraum zystektomierten Patienten wurde nach Erfassung der oben erläuterten Parameter das Erhebungsdatum der Nachbeobachtung sowie Angaben zur Erbebungsart dokumentiert. Damit konnte in

der weiteren statistischen Auswertung für jeden Patienten ein individueller Beobachtungszeitraum festgestellt und ausgewertet werden, um damit zu einer Übersicht bezüglich aller im Zeitraum von 17 Jahren am Caritas-Krankenhaus St. Josef durchgeführten Zystektomien aufgrund eines Urothelkarzinoms zu gelangen.

3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde in eine deskriptive und eine analytische Statistik unterteilt. Die deskriptive Statistik erfolgte mit Hilfe des Software Programms Excel. Sie beinhaltet eine detaillierte Darstellung und Charakterisierung der in der analytischen Statistik verwendeten Daten. Die analytische Statistik und graphische Gestaltung wurde mit dem statistischen Auswertungsprogramm SPSS (Version 15.0) durchgeführt.

Folgende Zielsetzungen wurden dabei verfolgt:

- Analyse der Daten im Spiegel der Zeit
- Untersuchung auf Zusammenhänge der einzelnen Parameter
- Überprüfung der Parameter als prognostische Faktoren für das Überleben der Patienten

Zu diesem Zwecke wurden nachfolgende statistische Tests und Berechnungen angestellt:

- Mann-Whitney-U-Test zum nicht-parametrischen Vergleich zweier unabhängiger ordinal verteilter Stichproben
- Kruskal-Wallis-Test zum nicht-parametrischen Vergleich mehrerer unabhängiger ordinal verteilter Stichproben

- Pearson Chi-Quadrat-Test zum nicht-parametrischen Vergleich zweier unabhängiger nominal verteilter Stichproben
- Univariate Überlebenszeitanalyse nach „Kaplan-Meier“ inklusive „Log-Rank-Test“
- Multivariate „Cox-Regression“-Analyse

C) Ergebnisteil

1.Deskriptive Statistik- Erfasste Patientendaten

1.1 Präoperativ erfasste Daten aus Patientenakten

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 2016 Patienten mit Harnblasenkarzinom am Caritas-Krankenhaus St. Josef behandelt. Von den 396 zystekomierten Patienten wurden die individuellen Daten aus den Akten erhoben. Davon gingen wiederum diejenigen 284 Patienten, die aufgrund eines primären Urothelkarzinoms der Harnblase zwischen 1989-2006 zystektomiert worden waren, in die weitere Analyse mit ein. Die übrigen 112 Patienten mit Zystektomien aufgrund anderer Tumorentitäten wurden nicht in die statistische Auswertung mit aufgenommen, um eine möglichst hohe Homogenität der Patientenpopulation und damit Aussagekraft zu erhalten. Der Vollständigkeit halber sind diese Tumorarten und die Häufigkeit ihres Vorkommens aber in Tabelle 5 im Anhang aufgelistet.

1.1.1 Geschlechtsverteilung

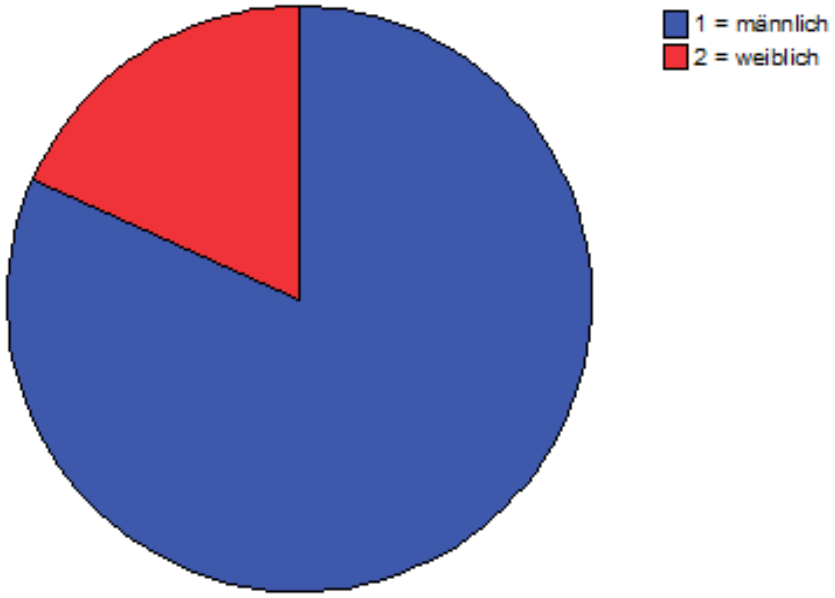
Bezüglich der Geschlechtsverteilung zeigte sich im ausgewerteten Kollektiv ein Männeranteil von 81,7% gegenüber einem wesentlich geringeren Frauenanteil von 18,3%. Siehe dazu auch Tabelle 6.

Tabelle 6: Prozentualer Anteil von Männern und Frauen am Patientenkollektiv

	Anzahl	Prozent
männlich	232	81,7
weiblich	52	18,3
Total	**284**	**100,0**

Aus diesen Zahlen ergibt sich ein Verhältnis beider Geschlechter von 4,4:1. Dies ist in Abbildung 5 auch graphisch dargestellt.

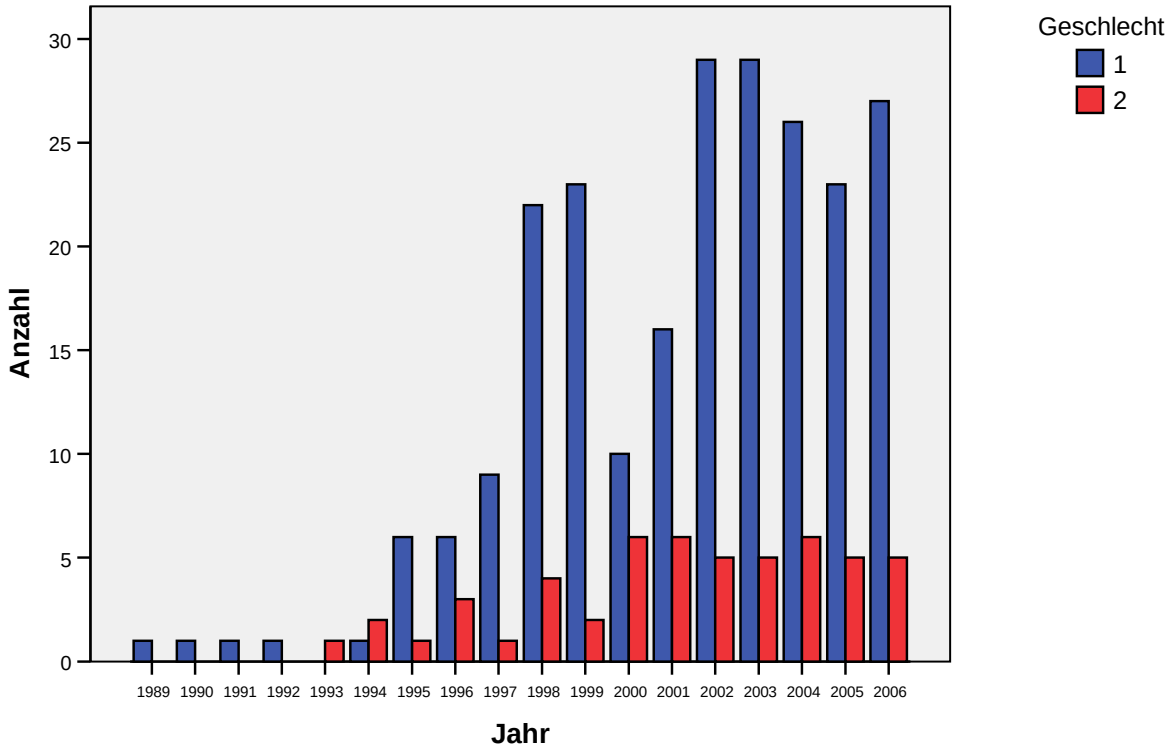
Abbildung 5: Geschlechtsratio im Patientenkollektiv



Aus Abbildung 6 ist neben der Tatsache, dass die Indikation zur Zystektomie bei Männern wesentlich häufiger gestellt werden musste als bei Frauen auch ersichtlich,

dass sich ihr Anteil im Beobachtungszeitraum dieser retrospektiven Studie deutlich erhöht hat, während die Zahl der betroffenen Frauen relativ konstant blieb.

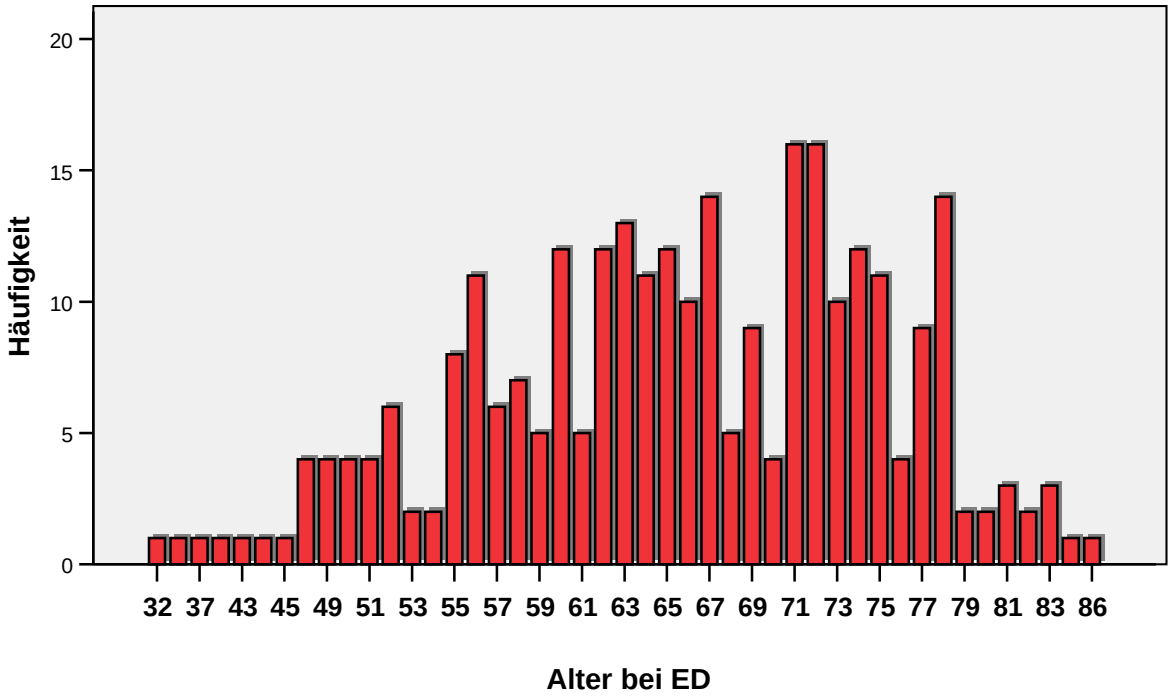
Abbildung 6: Geschlechtsverteilung über den Beobachtungszeitraum



1.1.2 Alter bei Erstdiagnose

Zu den allgemeinen Parametern, die präoperativ aus den Patientenakten erfasst wurden, gehörte auch das Alter bei Erstdiagnose des Urothelkarzinoms. Aus Abbildung 7 wird ersichtlich, dass die Erkrankungshäufigkeit im untersuchten Kollektiv etwa bei 47 Jahren sprunghaft anstieg und bis ungefähr 78 Jahre auf schwankendem, aber deutlich erhöhtem Niveau blieb. Insgesamt lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 65,6 Jahren.

Abbildung 7: Alter bei Erstdiagnose des Urothelkarzinoms



Vom Zeitpunkt der Erstdiagnose an bis zur Durchführung der Zystektomie wurden bei jedem Patienten durchschnittlich 2,6 transurethrale Resektionen der Harnblase vorgenommen. Die Spanne reichte hier von 1-14 TURBs.

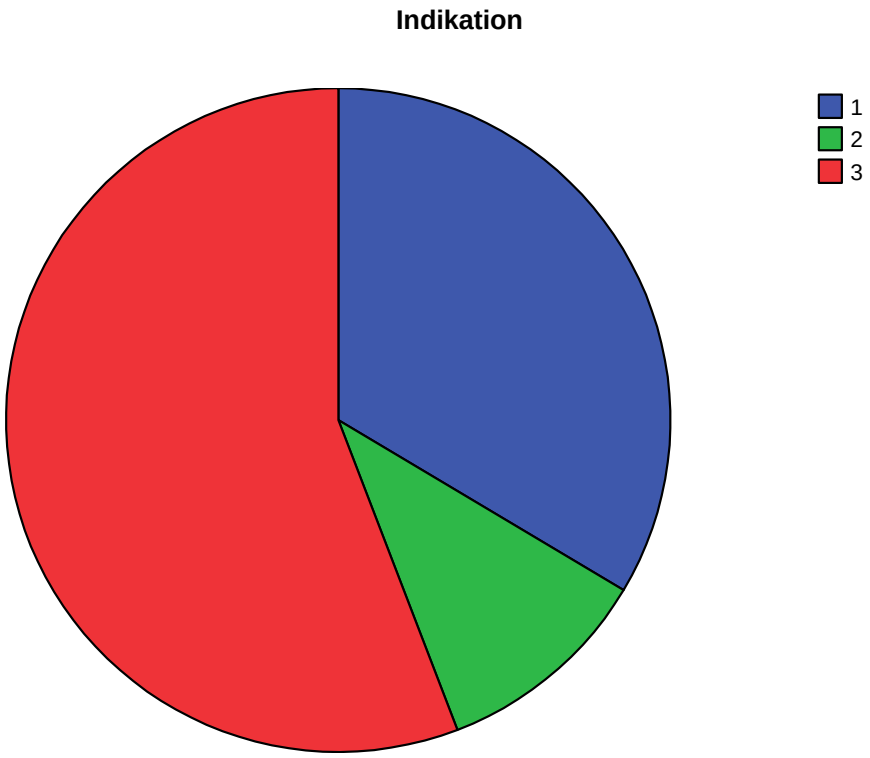
1.2 Zystektomie-assoziierte Parameter

1.2.1 Indikation

Bei einem Anteil von 33,6% der Patienten rechtfertigte ein Versagen der konservativen Therapie bei hochmalignem Urothelkarzinom die Indikation zur Zystektomie. 10,6% des Patientenkollektivs wurden aufgrund eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms, welches sich bei der Erstdiagnose noch als oberflächlich

dargestellt hatte, zystektomiert. Mit 55,8% wurde der Großteil der Patienten jedoch wegen eines primär muskelinvasiven Urothelkarzinoms einer operativen Harnblasenentfernung unterzogen. Die entsprechenden Prozentzahlen der Indikationen zur Zystektomie sind in Tabelle 7 und in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8: Indikation zur Zystektomie



1= konservatives Therapieversagen beim hochmalignen Urothelkarzinom
2= muskelinvasives Urothelkarzinom mit Erstpräsentation als oberflächliches Urothelkarzinom
3= primär muskelinvasives Urothelkarzinom

Tabelle 7:Indikation zur Zystektomie

	Anzahl	Prozent
1	95	33,6
2	31	10,6
3	158	55,8
Total	**284**	**100,0**

1= konservatives Therapieversagen beim hochmalignen Urothelkarzinom
2= muskelinvasives Urothelkarzinom mit Erstpräsentation als oberflächliches Urothelkarzinom
3= primär muskelinvasives Urothelkarzinom

Eine Aufschlüsselung der Indikationsstellungen zur Zystektomie über den gesamten Beobachtungszeitraum nach Jahren ist in Tabelle 8 widergegeben.

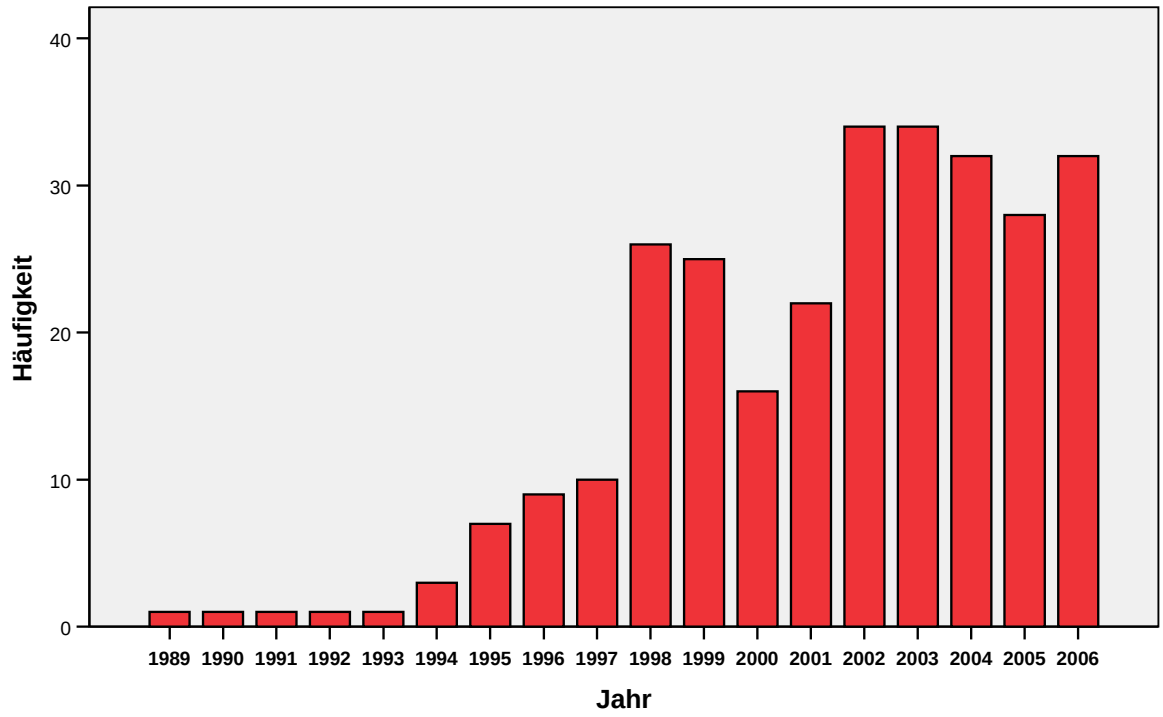
Tabelle 8: Indikation zur Zystektomie aufgeschlüsselt nach Jahren

		Indikation			
		1	**2**	**3**	**Total**
Jahr	**1989**	0	0	1	**1**
	1990	0	1	0	**1**
	1991	1	0	0	**1**
	1992	1	0	0	**1**
	1993	0	0	1	**1**
	1994	0	1	2	**3**
	1995	5	0	2	**7**
	1996	3	1	5	**9**
	1997	7	1	3	**11**
	1998	9	4	13	**26**
	1999	7	6	12	**25**
	2000	6	1	9	**16**
	2001	9	1	13	**23**
	2002	10	1	23	**34**
	2003	11	2	20	**33**
	2004	7	4	21	**32**
	2005	9	3	16	**28**
	2006	9	6	17	**32**
Total		**94**	**32**	**158**	**284**

1.2.2 Anzahl der Zystektomien im Beobachtungszeitraum

Die auch aus Tabelle 8 ersichtliche Anzahl an Zystektomien in jedem Jahr des Beobachtungszeitraumes ist in Abbildung 9 als Säulendiagramm dargestellt. Es lässt sich darin ab Mitte der 90`er Jahre eine sprunghafte Zunahme dieses operativen Eingriffs am Caritas-Krankenhaus St. Josef erkennen. Seit 2002 blieben die Zahlen in etwa stabil.

Abbildung 9: Zystektomien pro Jahr

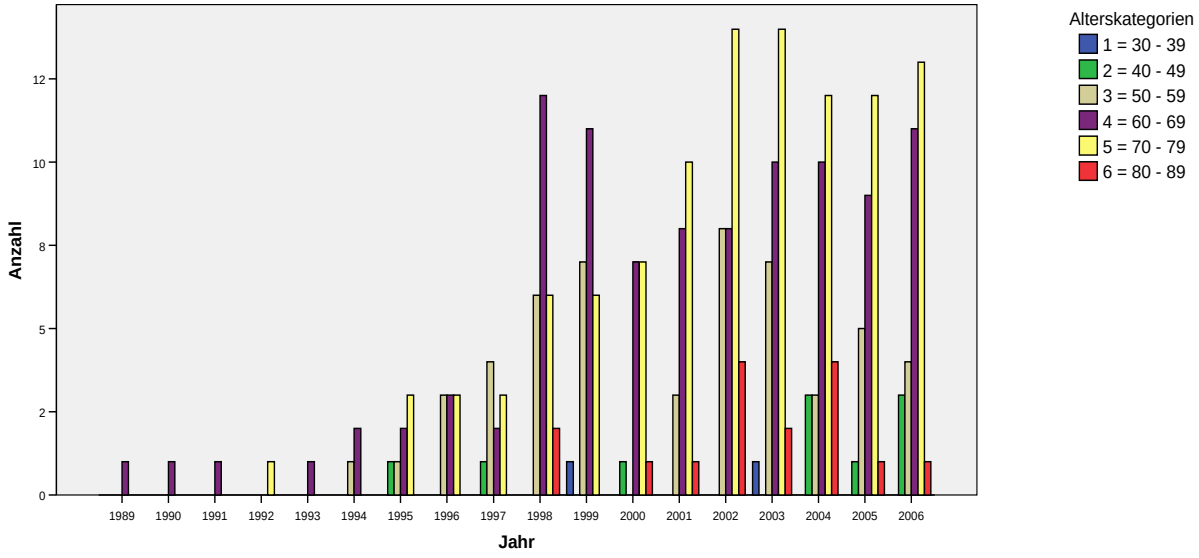


1.2.3 Alterskategorien

Um die Entwicklungen bezüglich des Alters bei Harnblasenentfernung besser beurteilen zu können, wurde jeder Patient einer von 6 Alterskategorien zugeordnet. Bis Ende der 90er Jahre wurden insbesondere Personen im Alter zwischen 60-69 Jahren diesem Eingriff unterzogen. Ab dem Jahr 2000 vollzog sich ein deutlicher

Wandel und seitdem stellte die Altersgruppe der 70-79jährigen die größte Gruppe. Auch bei über 80jährigen wird diese Operation heute durchgeführt. Abbildung 10 stellt die genauen Verhältnisse der Alterskategorien dar. Insgesamt war das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Zystektomie im untersuchten Kollektiv 67,0 Jahre.

Abbildung 10: Alterskategorien im untersuchten Patientenkollektiv



1.2.4 Zeitliche Differenz zwischen Erstdiagnose und Zystektomie

Betrachtet man die zeitliche Differenz, die zwischen Erstdiagnose und Zystektomie lag, ist für die letzten 10 Jahre im Beobachtungszeitraum keine ganz eindeutige Entwicklung auszumachen. Aufgrund des im Durchschnitt ansteigenden zeitlichen Abstandes lässt sich bei konstantem Median schließen, dass in Einzelfällen zunehmend ein konservatives therapeutisches Vorgehen gewählt wurde. In Tabelle 9 wird dies durch Zahlen veranschaulicht.

Tabelle 9: Zeit zwischen Erstdiagnose und Zystektomie in Monaten

Jahr	Durchschnitt
1996	2
1997	7
1998	6
1999	12
2000	3
2001	10
2002	4
2003	21
2004	20
2005	14
2006	18

1.2.5 Formen der Harnableitung

Die vorliegende Arbeit will auch der Frage nachgehen, ob die Wahl zwischen einem Conduit, einer Neoblase, einem kutanen Pouch oder einer Ureterokutaneostomie als Form der Harnableitung in den vergangenen 17 Jahren einem Wandel unterworfen war. Eine Aufschlüsselung der Häufigkeit dieser Harnableitungsformen über das Jahr der Operation ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Formen der Harnableitung aufgeschlüsselt nach Jahren

							Total
		1	2	3	4	5	
Jahr	1989	0	0	0	0	1	**1**
	1990	1	0	0	0	0	**1**
	1991	1	0	0	0	0	**1**
	1992	1	0	0	0	0	**1**
	1993	0	0	1	0	0	**1**
	1994	2	0	1	0	0	**3**
	1995	2	2	2	1	0	**7**
	1996	1	2	2	4	0	**9**
	1997	5	2	3	0	0	**10**
	1998	9	10	3	4	0	**26**
	1999	10	8	5	2	0	**25**
	2000	6	6	3	2	0	**17**
	2001	15	5	2	0	0	**22**
	2002	18	15	0	1	0	**34**
	2003	23	10	1	0	0	**34**
	2004	22	9	0	1	0	**32**
	2005	14	12	1	1	0	**28**
	2006	14	15	2	1	0	**32**
Total		**144**	**96**	**26**	**17**	**1**	**284**

1=Conduit
2=Neoblase
3=IndianaPouch/Mainz-Pouch
4=Ureterokutaneostomie
5=sonstige (z.B. Nephrostomie)

1.3 Histopathologische Daten

Nachdem im Vorangegangenen die statistische Auswertung der präoperativen Parameter und die der allgemein mit der Zystektomie assoziierten Daten dargestellt wurde, sollen im Folgenden die histopathologischen Ergebnisse der Harnblasenresektate vom untersuchten Patientenkollektiv am Caritas-Krankenhaus St. Josef aufbereitet werden.

1.3.1 T-Stadium

Bezüglich der Tumorstadien zum Zeitpunkt der Zystektomie lässt sich festhalten, dass ein Viertel der Patienten T1-Urothelkarzinome, gut ein weiteres Viertel T2-Tumore und 30% Karzinome im T-Stadium 3 aufwiesen. 13,4% aller zystektomierten Patienten hatten bereits einen in andere Organe infiltrierenden Tumor, der entsprechend als T4 klassifiziert wurde. Nur zu einem geringen Prozentsatz wurden auch Harnblasenentfernungen im Stadium T0 durchgeführt. Die genaue Prozentverteilung für das jeweilige Tumorstadium ist in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: T-Stadium zum Zeitpunkt der Zystektomie

T-Stadium	Häufig-keit	Prozent
0	12	4,2
1	70	24,6
2	79	27,8
3	85	30,0
4	38	13,4
Total	**284**	**100,0**

1.3.2 Differenzierungsgrad

Was den Differenzierungsgrad der histologisch aufgearbeiteten Urothelkarzinome betrifft, waren im betrachteten Kollektiv mit über 90% vor allem schlecht differenzierte Karzinome vorhanden. Knapp 8% erwiesen sich als mäßig differenziert und nur 0,7% waren gut differenziert. Tabelle 12 gibt hierzu wieder einen Überblick.

Tabelle 12: Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Zystektomie

G-Stadium	Häufigkeit	Prozent
1	3	1,1
2	22	7
3	259	91,2
Total	**284**	**100,0**

1.3.3 N-Status

Von den Patienten mit bekanntem Lymphknotenstatus (N-Status) wiesen drei Viertel zum Zeitpunkt der Zystektomie noch keinen tumorösen Befall der regionalen Lymphknoten auf. Gemäß der gültigen TNM-Klassifikation hatten etwa 11% einen befallenen Lymphknoten <2cm (N1), rund 12% Lymphknotenmetastasen zwischen 2-5cm (N2) und bei 1% der Patienten war mindestens ein befallener Lymphknoten >5cm (N3) vorhanden. In Tabelle 13 sind die Einzelergebnisse nochmals zusammengefasst.

Tabelle 13: Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Zystektomie

N-Status	Anzahl	Prozent
0	207	72,9
1	30	10,6
2	35	12,3
3	3	1,1
Total	**275**	**96,8**
Fehlend	**9**	**3,2**
Total	284	100,0

1.3.4 R-Status

Bezüglich einer histopathologischen Beurteilung waren bei über 86% aller operierten Patienten die Resektionsränder (R-Status) frei von Tumorgewebe, dieses konnte somit vollständig entfernt werden. In 9,2% der Fälle wurden vom Pathologen mikroskopisch noch Tumorresiduen gefunden, in 1,1% war es unmöglich gewesen das Karzinom bei der Operation komplett zu entfernen. Die genauen Zahlenverhältnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: R-Status nach der Zystektomie

R-Status	Anzahl	Prozent
0	245	86,3
1	26	9,2
2	3	1,1
Total	**274**	**96,5**
Fehlend	**10**	3,5
Total	284	100,0

1.3.Assoziiertes Cis und Prostatakarzinom

Bei der histopathologischen Untersuchung der Harnblasenresektate wurde in 37,7% der Fälle darüber hinaus ein begleitendes Carcinoma in situ gefunden. Außerdem war bei 78 der 231 Männer im Patientenkollektiv auch ein inzidentelles Prostatakarzinom im Zystektomiepräparat nachgewiesen worden, was einem Anteil von 33,8% entspricht.

1.4 Postoperativ erfasste Daten

Für die vorliegende retrospektive Arbeit spielte die Auswertung der postoperativ erfassten Daten eine entscheidende Rolle für die Gesamtbewertung der Zystektomien, die in der Zeit zwischen 1989-2006 am Caritas-Krankenhaus St. Josef durchgeführt worden waren.

1.4.1 Komplikationen und Frühmortalität

Was die Frühkomplikationen im Zusammenhang mit diesem operativen Eingriff anbelangt, traten solche bei 30,1% aller therapierten Patienten meist in Form von asymptomatischen Harnstauungsnieren, Wundheilungsstörungen und postoperativen Darmatonien auf. Spätkomplikationen traten bei 25,3% hauptsächlich als milde metabolische Azidose oder Harnstauungsnieren in Erscheinung. Bezüglich der Frühmortalität waren 9 Todesfälle bei Patienten innerhalb von 30 Tagen oder im Rahmen des stationären Aufenthaltes nach der Harnblasenentfernung zu beklagen. Dies entspricht einer perioperativen Todesrate von 3,2%.

1.4.2 Adjuvante Chemotherapie

Soweit aus den Akten ersichtlich, war bei 16,5% aller Patienten im Anschluss an die Zystektomie eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt worden. Tabelle 15 veranschaulicht dazu die genauen Zahlenverhältnisse.

Tabelle 15: Adjuvante Chemotherapie im untersuchten Patientenkollektiv

Adjuvante Chemotherapie		Häufigkeit	Prozent
	0	237	83,5
	1	47	16,5
	Total	**283**	**99,6**
Fehlend		**1**	0,4
Total		284	100,0

1.4.3 Nachbeobachtung

Im Rahmen der Nachbeobachtung erhielten alle Patienten in den ersten beiden postoperativen Jahren nach radikaler Zystektomie eine Nachsorge im 3-Monats-Abstand, die ab dem 3. postoperativen Jahr auf 6 Monate verlängert wurde. Nach dem 5. postoperativen Jahr wurden jährliche Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Gegenstand dieser Untersuchung bildeten die Erhebung des Ganzkörperstatus, Abdominalsonographie und Thoraxröntgenaufnahme, sowie die Feststellung von laborchemischen Parametern. Ein Ausscheidungsurogramm wurde nach 3 Monaten und bei Vorliegen eines entdifferenzierten Karzinoms oder eines begleitenden Cis-Befundes im jährlichen Abstand durchgeführt. Der Einsatz von CT, MRT und Skelettszintigraphie richtete sich nach individuellen Gegebenheiten. Die

durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug für das untersuchte Patientenkollektiv 37,8 Monate, wobei ein maximaler Nachbeobachtungszeitraum von 15,9 Jahren erreicht worden war. Bei 70,5% der zystektomierten Patienten erstreckte sich die Nachbeobachtungsphase über mehr als 12 Monate. In Tabelle 16 sind nochmals alle erhobenen Parameter zusammengefasst.

Tabelle 16: Zusammenfassung aller erhobenen Parameter

Präoperative Daten	OP-assoziierte Parameter	Nachsorge-Parameter
Geburtsdatum Patient	Alter des Patienten bei Cx	Zeitpunkt des Todes
Alter des Patienten bei ED	TNM-Klassifikation	Todesursache
Geschlecht	WHO Grading	Chemotherapie
OP- Datum	Schnittrandbefall	Beobachtungszeitraum
TNM-Klassifikation bei ED	Anzahl der entfernten Lymphknoten	
Anzahl TURB	Begleitendes CIS	
Blasentumor als Zweittumor	Tumorbefall der Prostata	
	Harnableitung	
	Früh- und Spätkomplikationen	

2.Vergleichende Statistik

Die Auswertung der vergleichenden Statistik wurde mit Hilfe des Software-Paketes SPSS 15.0, SPSS Inc. durchgeführt. Die Werte dafür entstammen dem Kapitel „Erfasste Parameter“. Um aussagekräftige und überschaubare Ergebnisse zu

erhalten, wurden die Daten teilweise in Kategorien zusammengelegt. Die vergleichende Statistik umfasst verschiedene Tests:

- Untersuchung von Korrelationen bestimmter Variablen
- Vergleiche von Daten bezüglich signifikanter Unterschiede und Abhängigkeiten

2.1 Überprüfung der erfassten Daten auf Zusammenhänge

Um die Ergebnisse auf signifikante Unterschiede zu überprüfen, kommt einerseits der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Er ist der geläufigste Test zum nichtparametrischen Vergleich mehrerer unabhängiger ordinal verteilter Stichproben. Beträgt der p-Wert < 0,05, so wird von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ausgegangen.

Nominale Datenreihen werden nach der absoluten Anzahl und dem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv für die jeweiligen Parameter angegeben. Die Prüfung auf signifikante Zusammenhänge erfolgt bei nominalen Datenreihen durch den Pearson Chi-Quadrat-Test. Hiermit können kategorisierte Variablen auf ihre Unabhängigkeit geprüft werden. Je größer die Differenz zwischen erwarteter und beobachteter Zellbelegung ist, desto höher ist die Abhängigkeit der untersuchten Variablen. Die Tests werden mit einem 5% Signifikanz-Niveau durchgeführt, d.h. eine Auswertung mit $p<0,05$ spricht für eine signifikante Abhängigkeit der gegenübergestellten Variablen.

Als Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche gilt der Log-Rang-Test. Mit diesem nichtparametrischen Test lässt sich statistisch überprüfen, ob das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist.

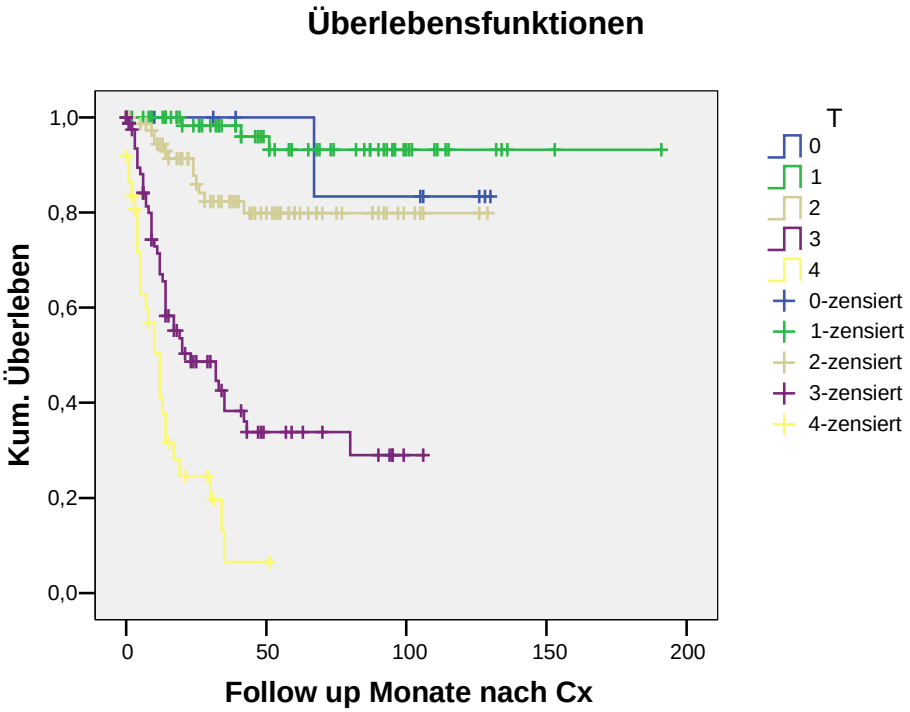
Zur Analyse von Überlebenszeiten wird auch der Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Dieser dient im Falle der vorliegenden Arbeit zum Abschätzen der Wahrscheinlichkeit, mit welcher bei einem aufgrund eines Harnblasenkarzinoms zystektomierten Patienten das Versterben an diesem Tumor innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls nicht eintritt.

Im Rahmen dieser Untersuchung, wie allgemein in statistischen Experimenten in welchen die Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses aufgezeichnet wird, kann es vorkommen, dass bei Beendigung des Experimentes nicht bei jedem Patienten bzw. Versuchsobjekt ein definiertes Ereignis eingetreten ist. Diese Daten nennt man dann zensiert. Wie bereits oben erwähnt, ist in dieser Arbeit das Ereignis als das Versterben am Harnblasenkarzinom festgelegt.

2.1.1 T-Stadium

In der Darstellung der Überlebensfunktionen nach dem Kaplan-Meier-Schätzer in Abbildung 11 ist das kumulative Überleben der Patienten gegen den Beobachtungszeitraum nach der Zystektomie in Monaten aufgetragen. Hieraus lässt sich ablesen, dass bei Patienten mit dem pathologisch gesicherten Tumorstadium (pT) 1 das kumulative Überleben während des gesamten Beobachtungszeitraumes bei über 90% lag. Für das Tumorstadium T2 zeigte sich etwa 41 Monate nach Zystektomie eine Stagnation des kumulativen Überlebens bei ca. 80%. Im Stadium T3 lebten nach etwa 50 Monaten der Nachbeobachtungszeit noch 34,1% bzw. 29 der ursprünglich 85 Patienten. Bei den nachbeobachteten Patienten im Tumorstadium T4 waren nach dieser Zeit 7,1% und damit 2 von 38 Betroffenen noch nicht an ihrem Urothelkarzinom verstorben.

Abbildung 11: Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem tumorspezifischen Überleben



Im Gesamtvergleich der Überlebensverteilungen für die fünf verschiedenen Tumorstadien ergibt sich ein Wert von p=0,000 im untersuchten Patientenkollektiv. Die genauen Zahlen sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Signifikanztest für das pT-Stadium

	Chi- Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log-Rang-Test	141,748	4	0,000

2.1.2 N-Stadium

Auch der Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus (pN) der Patienten und ihrem damit korrelierenden Überleben der Tumorerkrankung ist in Abbildung 12

graphisch dargestellt. Es zeigte sich, dass das Überleben für Patienten ohne Tumorbefall der Lymphknoten (N0) bis zu einem Nachbeobachtungszeitraum von etwa 84 Monaten stetig sank und für den weiteren Verlauf mit 73,8% angegeben werden kann. Damit lebten nach dieser Zeit noch 153 von 207 Patienten. Im Stadium N1 stieg das Risiko am Harnblasenkarzinom zu versterben bis ca. 41 Monate nach der Zystektomie an und verharrte dann bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit nach fast 100 Monaten bei einem Wert von 31% an Überlebenden, was 9 von 30 Zystektomierten entspricht. Aus den gegebenen Daten lässt sich außerdem für den letzten Abschnitt der Nachbeobachtungszeit für das Stadium N2, ungefähr zwischen dem 32-66. Monat nach der Operation, ein Anteil von 9,5% an noch lebenden Patienten ersehen.

Abbildung 12: Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus und dem tumorspezifischen Überleben

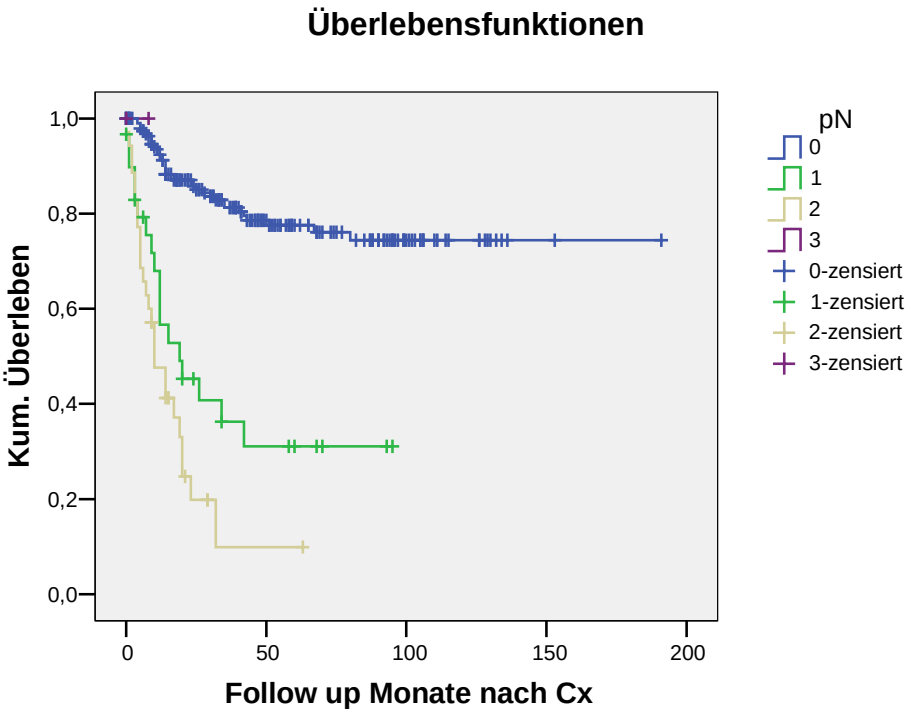


Tabelle 18 zeigt, dass sich bei der statistischen Überprüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stadien des tumorösen Lymphknotenbefalls eine statistisches Signifikanz mit p=0,000 ergab.

Tabelle 18: Signifikanztest für das N-Stadium

	Chi- Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log-Rang-Test	97,788	3	0,000

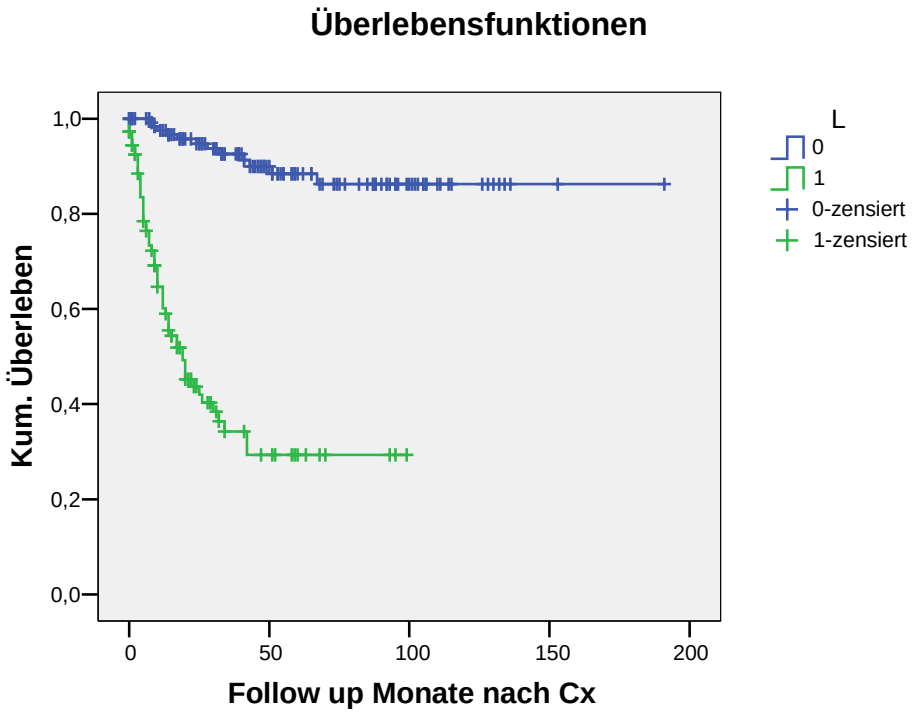
Im untersuchten Patientenkollektiv reichte dabei die Anzahl der entfernten Lymphknoten von 0-40, durchschnittlich waren es 15. Für den Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten Lymphknoten und dem Überleben lässt sich ein p-Wert von 0,434 im Kruskal-Wallis-Test errechnen und damit kein Zusammenhang feststellen. Zwischen der Anzahl an positiven Lymphknoten und dem Überleben der Patienten wird der Zusammenhang durch p=0,000 verdeutlicht. Die Korrelation zwischen dem Anteil der positiven an den insgesamt entfernten Lymphknoten und dem Überleben wird über den p-Wert von 0,025 ausgedrückt. Allerdings kann nicht nachgewiesen werden, dass durch eine höhere Zahl an entfernten Lymphknoten auch die Rate an positiven Befunden steigt (p=0,249).

2.1.3 L-Status

Betrachtet man auch den Zusammenhang zwischen einer Invasion von Tumorzellen in die Lymphbahnen (L) und dem damit verbundenen tumorspezifischen Überleben, zeigt sich folgender Verlauf: lag zum Zeitpunkt der Zystektomie keine lymphovaskuläre Infiltration durch den Tumor vor, so nahm das Überleben der

Patienten bis etwa 68 Monate nach der Operation kontinuierlich ab und verblieb dann auf einem Niveau von 85,7%. Bei bereits stattgehabter Tumorinfiltration in die Lymphgefäße lebten im Gegensatz dazu nach etwa 41 Monaten der Nachbeobachtung nur noch 28,6% der Betroffenen. Dieser Zusammenhang wird durch Abbildung 13 illustriert.

Abbildung 13: Zusammenhang zwischen einer Tumorinfiltration der Lymphgefäße und dem tumorspezifischem Überleben



Im Gesamtvergleich der Überlebensverteilungen für vorhandene und nicht vorhandene Lymphgefäßinfiltration zeigte sich, wie in Tabelle 19 veranschaulicht, eine Signifikanz in Höhe von p=0,000.

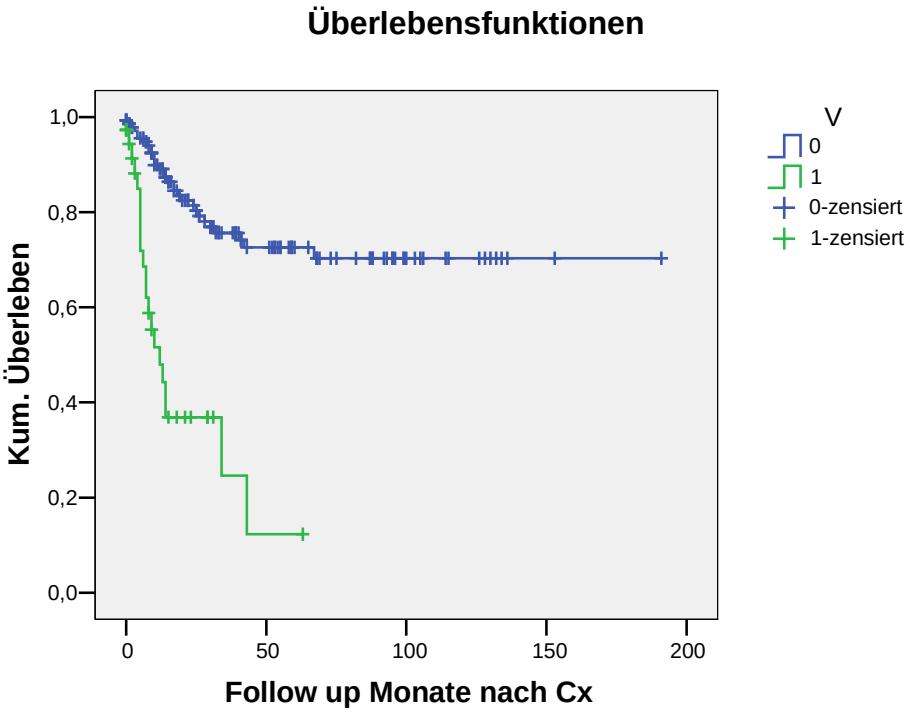
Tabelle 19: Signifikanztest für den L-Status

	Chi- Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log-Rang-Test	85,380	1	0,000

2.1.4 V-Status

Die Bedeutung einer Gefäßinfiltration für das tumorspezifische Überleben ist in Abbildung 14 dargestellt. Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich bei denjenigen mit V0, also ohne Gefäßinfiltration durch das Urothelkarzinom, ein kontinuierlicher Abfall der Überlebenswahrscheinlichkeit bis etwa 43 Monate nach Zystektomie. Ab diesem Zeitpunkt lebten noch 70,6% der nachbeobachteten Patienten. Hingegen wurde bei Patienten mit bereits erfolgter Gefäßinfiltration innerhalb von 13 Monaten ein diesbezüglicher Wert von 36,5% erreicht.

Abbildung 14: Zusammenhang zwischen dem Status der Gefäßinfiltration und dem tumorspezifischen Überleben



Testet man wiederum statistisch auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die beiden möglichen histopathologischen Ergebnisse V0 und V1, so ergab sich auch hier der auch in Tabelle 20 aufgeführte p-Wert von 0,000 und damit ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang.

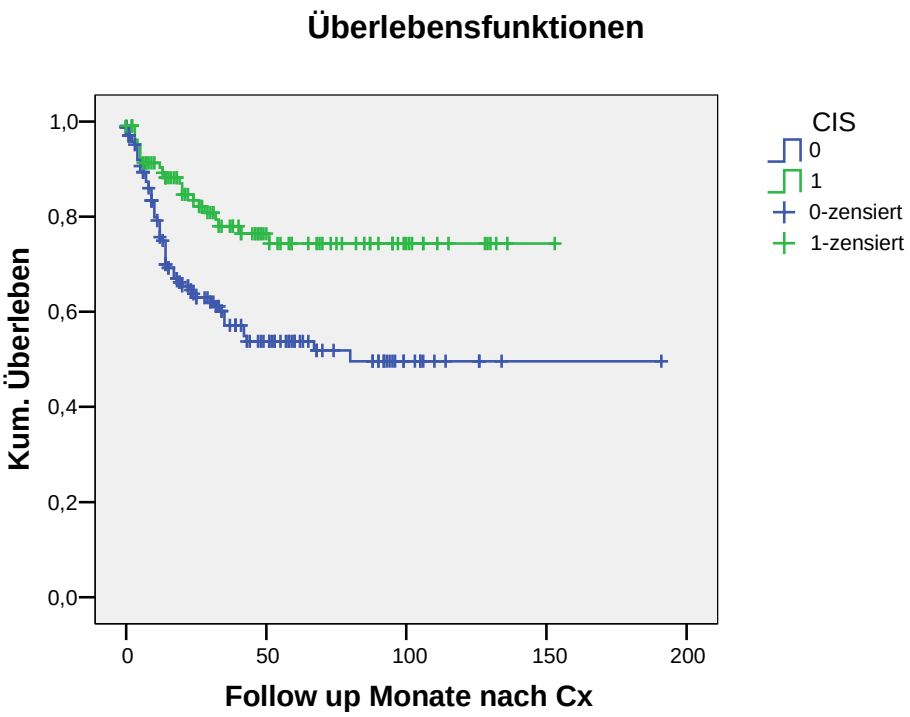
Tabelle 20: Signifikanztest für den V-Status

	Chi- Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log-Rang-Test	40,988	1	0,000

2.1.5 Begleitendes Cis

In Abbildung 15 ist graphisch dargestellt, welchen Einfluss auch ein begleitendes Carcinoma in situ auf das Überleben von Patienten haben kann, die aufgrund eines Urothelkarzinoms zystektomiert worden sind. Im Kollektiv ohne begleitendes Cis kam es innerhalb der ersten 14 Monate der Nachbeobachtungszeit zu einer Abnahme der noch lebenden Patienten von 177 auf 124 und damit auf etwa 70%. Ab dem 43. Monat wurde dann ein Niveau zwischen 54% und 49% erreicht. Lag in der histopathologischen Untersuchung ein begleitendes Cis vor, fiel die Überlebensfunktion innerhalb des Zeitraums von 50 Monaten kontinuierlich ab und verharrte dann bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit bei 74,6%. Demzufolge lebten noch 80 von anfänglich 107 Patienten.

Abbildung 15: Zusammenhang zwischen begleitendem Cis und dem tumorspezifischen Überleben



Im Gesamtvergleich der Überlebensverteilungen für Patienten mit und ohne begleitendem Cis zeigten sich die in Tabelle 21 durch Zahlen veranschaulichten eindeutigen Zusammenhänge.

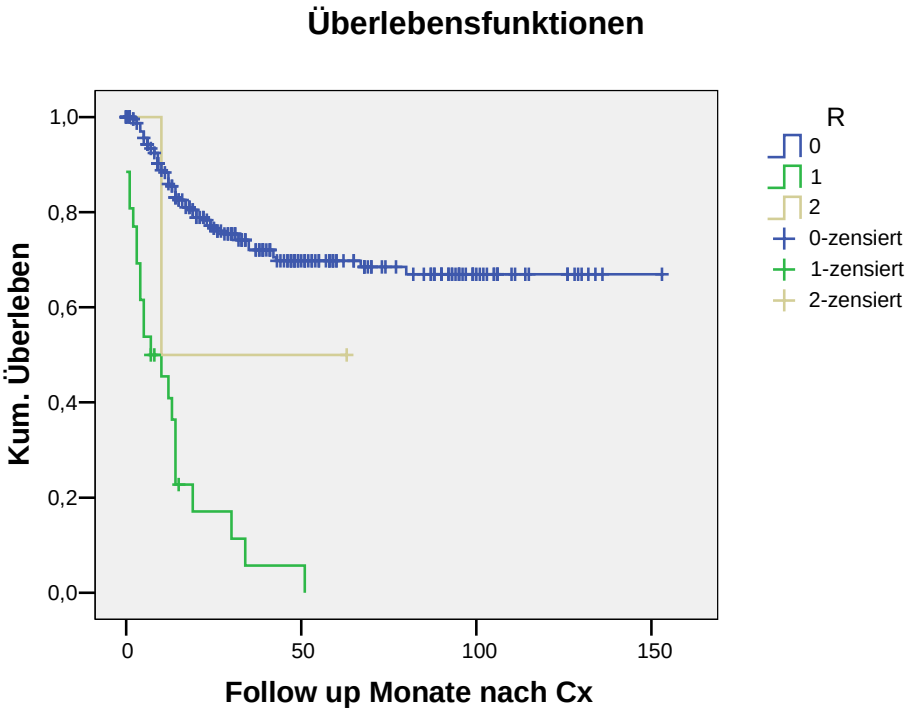
Tabelle 21: Signifikanztest für ein begleitendes Cis

	Chi- Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log-Rang-Test	11,895	1	0,001

2.1.6 R-Status

Waren bei der histopathologischen Beurteilung der Harnblasenresektionsränder diese frei von Tumorzellen (R0), verstarben im Nachbeobachtungsintervall bis etwa 44 Monate nach dem Eingriff 74 der betroffenen 245 Patienten. Waren bei der mikroskopischen Untersuchung der Resektionsränder noch Tumorzellen vorhanden (R1), korrelierte dies während der gesamten Nachbeobachtungszeit dieser Patientenuntergruppe von 50 Monaten mit einem um 50,8% gesunkenen Überleben, was aus Abbildung 16 ersichtlich ist.

Abbildung 16: Zusammenhang zwischen der histopathologischen Beurteilung der Tumorresektionsränder und dem tumorspezifischen Überleben



Überprüft man die Überlebensverteilungen von Patienten mit tumorfreien Resektionsrändern und solchen mit mikroskopisch oder makroskopisch erkennbar im Körper verbliebenen Tumorresten auf Gleichheit, ergibt sich mittels des Log-Rang-Tests eine Signifikanz in Höhe von p=0,000. Siehe hierzu auch Tabelle 22.

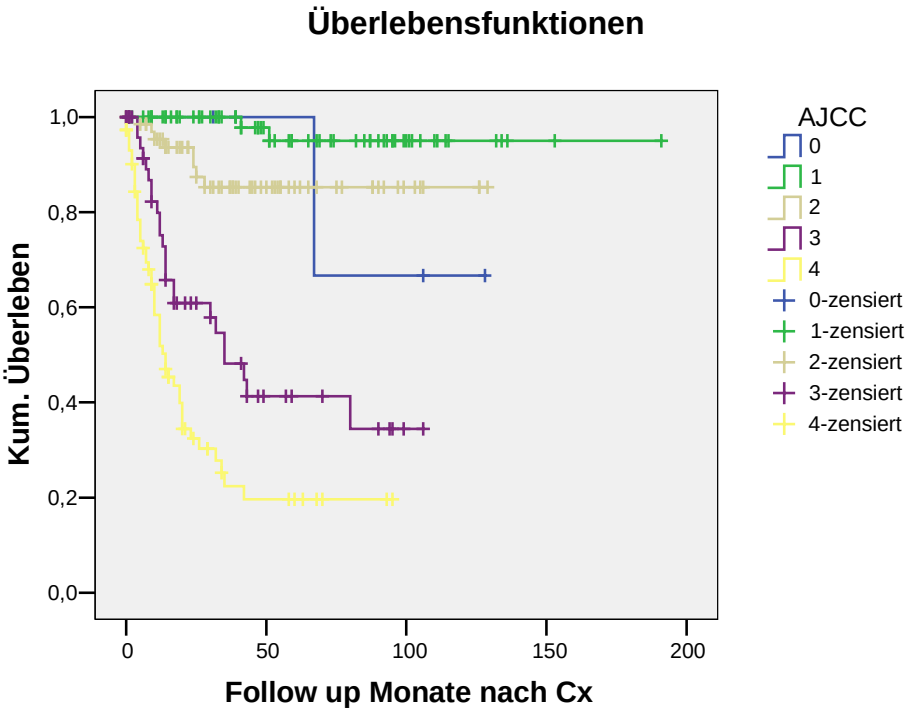
Tabelle 22: Signifikanztest für den R-Status

	Chi- Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log-Rang-Test	97,656	2	0,000

2.1.7 AJCC-Stadium

Eine validere Aussage als mit isolierten histopathologischen Aspekten bezüglich der Prognose der Patienten kann mit Hilfe der AJCC-Klassifikation (American Joint Comitee on Bladder Cancer) getroffen werden. Hierfür wurden die TNM-Stadien für das Urothelkarzinom in die in Tabelle 23 im Anhang dargestellten Stadien eingeteilt und statistisch auf einen Zusammenhang mit dem tumorspezifischen Überleben überprüft. Die Überlebensfunktionen in Abbildung 17 stellen diesen graphisch dar. Daraus ergibt sich, dass von den 71 Patienten mit AJCC-Stadium 1 nach 50 Monaten bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit noch 67 und damit 94,4% lebten. Im AJCC-Stadium 2 verstarben innerhalb von ungefähr 28 Monaten 12 von 79 Patienten. Die Überlebensrate lag im weiteren Verlauf somit bei 84,9%. Für das AJCC-Stadium 3 ergab sich diesbezüglich ein kontinuierlicher Abfall, wobei im Beobachtungszeitraum zwischen 3,5 und 6,8 Jahren die Überlebensrate mit 41,3% angegeben werden kann. Damit lebten noch 35 von 84 Patienten. Im Stadium 4 war nach 43monatiger Beobachtung eine Todesrate von 80% zu verzeichnen, die sich nicht weiter erhöhte. Abgesehen von der Kurve des AJCC-Stadiums 0 kommt es zu keiner Überschneidung der Linien. Damit zeigt sich ein deutlicher Unterschied der Stadien hinsichtlich der Prognose der Patienten, was mittels eines statistisch signifikanten Log-Rang-Tests (p=0,000) bestätigt werden kann.

Abbildung 17: Zusammenhang zwischen den Tumorstadien 0-IV gemäß dem AJCC und dem tumorspezifischen Überleben



2.1.8 Einfluss des medizinischen Fortschritts auf das AJCC-Stadium der ED

Im Folgenden soll nun auch die Frage betrachtet werden, ob der Fortschritt in der Medizin durch verbesserte Technik und Diagnostik einen Einfluss auf die Früherkennung des Urothelkarzinoms im untersuchten Kollektiv hatte. Hierfür wurde der Untersuchungszeitraum dieser Arbeit in die Jahreskategorien 1986-2000 sowie 2001-2006 eingeteilt und diesen die darin diagnostizierten Tumorstadien gemäß dem AJCC zugeordnet. Die Einzelergebnisse sind in Tabelle 24 aufgelistet. Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen den beiden Zeitabschnitten und den darin diagnostizierten AJCC-Stadien ergaben statistische Berechnungen mittels Chi^2-Test keine Signifikanz bezüglich der Fragestellung (p-Werte= 0,289)

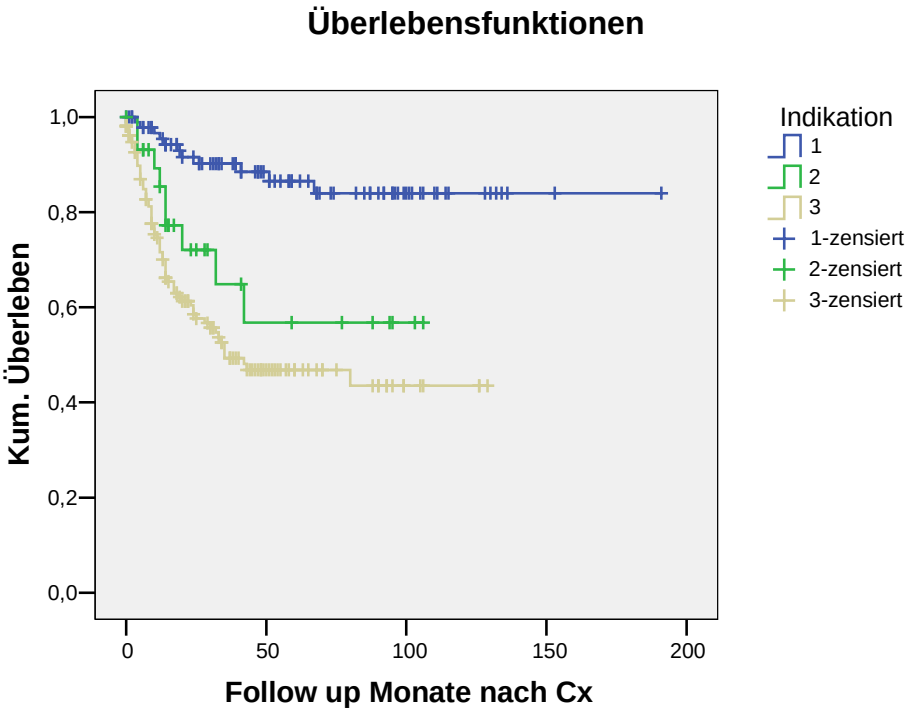
Tabelle 24: Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Jahreskategorien und den darin diagnostizierten AJCC-Stadien

AJCC-Stadium		Jahreskategorie		Gesamt
		1989-2000	2001-2006	
	0	7	5	12
	1	29	42	71
	2	24	55	79
	3	29	55	84
	4	12	26	38
	Mittel-wert	**2,26**	**2,55**	
Gesamt		101	183	284

2.1.9 Korrelation zwischen Indikation zur Zystektomie und dem Überleben

Wie sich aus Abbildung 18 erkennen lässt, hatte auch jede der drei bereits beschriebenen und aufgeführten Indikationen einen unterschiedlichen Einfluss auf das tumorbedingte Überleben der zystektomierten Patienten. Die Indikationsstellung 1 korrelierte dabei innerhalb von ungefähr 68 Monaten mit einer sinkenden Überlebensrate von 100% auf 84%. Am Ende der Nachbeobachtungszeit lebten somit noch 79 von 94 Patienten dieser Gruppe. War hingegen aufgrund der Indikation 2 zystektomiert worden, verstarben innerhalb des Zeitintervalls von fünf Jahren 14 der ursprünglich 32 Patienten. Bei Harnblasenentfernungen wegen eines primär muskelinvasiven Urothelkarzinoms fiel die Überlebensrate während des gleichen Zeitraumes auf 46,8% ab und sank nach weiteren 36 Monaten erneut um ca. 3%. Damit lebten am Ende der Nachbeobachtungszeit insgesamt noch 69 der 158 aufgrund dieser Indikation zystektomierten Patienten.

Abbildung 18: Zusammenhang zwischen der Indikation für die Zystektomie und dem tumorspezifischen Überleben



1: konservatives Therapieversagen bei hochmalignem Urothelkarzinom
2: muskelinvasives Urothelkarzinom mit Erstpräsentation als oberflächliches Urothelkarzinom
3: primär muskelinvasives Urothelkarzinom

Testet man die drei in dieser Arbeit untersuchten Indikationen zur radikalen Zystektomie auf Gleichheit der Überlebensverteilungen, so bestätigt sich der aus der Kaplan-Meier-Kurve geäußerte Verdacht einer signifikant unterschiedlichen Prognose.

Tabelle 25: Signifikanztest für die drei Indikationen

	Chi- Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log-Rang-Test	33,945	2	0,000

2.1.10 Abhängigkeit der Indikation zur Zystektomie vom Patientenalter

Ob dabei auch ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der jeweiligen Indikation zur Zystektomie bestand, wurde mit Hilfe der in Tabelle 26 aufgeführten Zahlen untersucht. Hierfür wurden die Patienten sechs Alterskategorien zugeordnet. Bezüglich einer Korrelation zwischen zunehmendem Lebensalter und Erstmanifestation eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms errechnete sich dabei ein p-Wert von 0,230.

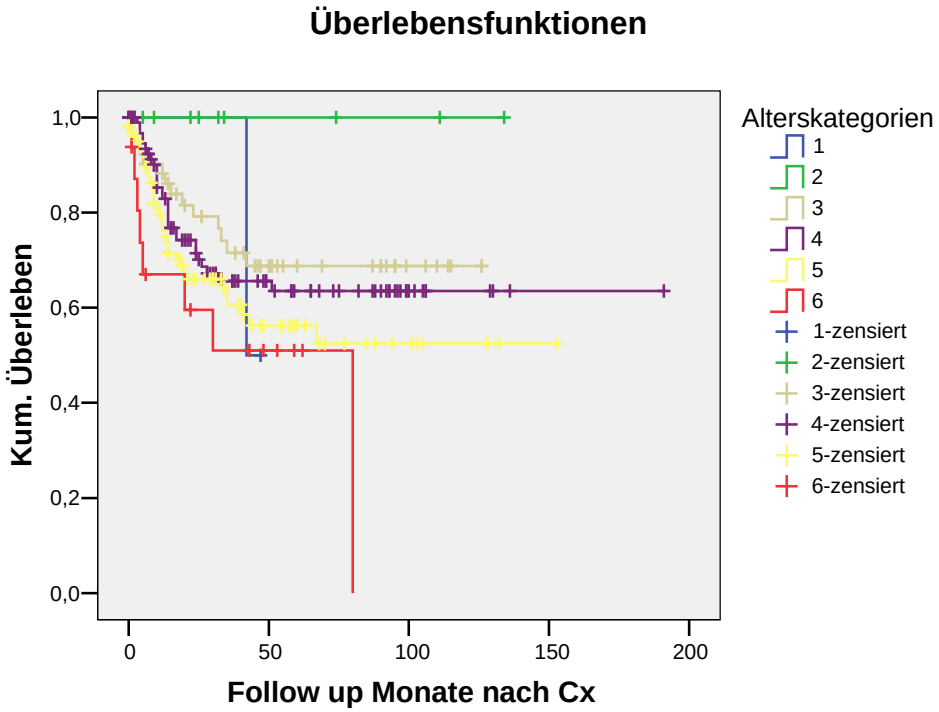
Tabelle 26: Zusammenhang zwischen Alter und Indikationsstellung

		Indikation			
		1	**2**	**3**	**Gesamt**
Alters-kategorien	**30- 39**	1	1	0	**2**
	40- 49	5	0	5	**10**
	50- 59	24	4	24	**52**
	60- 69	32	12	54	**98**
	70- 79	28	11	65	**104**
	80- 89	4	2	10	**16**
Gesamt		**94**	**30**	**158**	**282**

2.1.11 Bedeutung des Alters bei Zystektomie für die weitere Prognose

Besitzt das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie einen Einfluss auf deren Prognose? Zur Beantwortung dieser Frage wurde jeder Patient wie bereits erwähnt entsprechend seiner Altersdekade einer von sechs Alterskategorien zugeordnet und mit dem Überleben korreliert. Diese Überlebensfunktionen sind in Abbildung 19 dargestellt. Darin ist zu erkennen, dass in der Gruppe der 40-49jährigen die Überlebensrate während des gesamten Beobachtungszeitraumes konstant bei 100% lag. Die 5-Jahres-Überlebensrate für die Alterskategorie 3 lag hingegen bei 68,3%, für Kategorie 4 bei 63,5%, für Kategorie 5 bei 52,4% und bei den über 80jährigen Patienten lag sie bei 50,8%.

Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Alter und dem tumorspezifischen Überleben



..

1 = 30 - 39
2 = 40 - 49
3 = 50 - 59
4 = 60 - 69
5 = 70 - 79
6 = 80 - 89

Beim Signifikanztest für diese sechs Alterskategorien, der in Tabelle 27 dargestellt ist, ergibt sich ein p-Wert von 0,084. Ein Zusammenhang zwischen Alter bei Zystektomie und tumorspezifischem Überleben im untersuchten Kollektiv muss somit verneint werden.

Tabelle 27: Signifikanztest für die Alterskategorien 1-6

	Chi- Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log-Rang-Test	9,712	5	0,084

2.1.12 Zusammenhang zwischen Geschlecht und Alter bei Zystektomie

Ob zwischen dem Alter bei Zystektomie und dem Geschlecht ein Zusammenhang bestand, sollte mit Hilfe der in Tabelle 28 zusammengefassten Daten ermittelt werden. Im untersuchten Kollektiv ergab sich bei der statistischen Überprüfung ausgehend von dem bestehenden Geschlechtsratio hierfür eine Übereinstimmung gemäß dem p-Wert von 0,138.

Tabelle 28: Zusammenhang zwischen Alter und Geschlecht

		Geschlecht		
		1	**2**	**Gesamt**
Alters-kategorien	**30- 39**	1	1	**2**
	40- 49	8	2	**10**
	50- 59	49	3	**52**
	60- 69	77	22	**99**
	70- 79	84	20	**104**
	80- 89	12	4	**16**
Gesamt		**231**	**52**	**283**

1= männlich
2= weiblich

Im Vorangegangenen wurden in dieser Arbeit sämtliche gewonnenen Parameter hinsichtlich ihrer Prognose für die zwischen 1989 und 2006 am Caritas-Krankenhaus St. Josef zystektomierten Patienten untersucht. In Tabelle 29 sind die untersuchten Parameter und der Grad der Zusammenhänge mit einem tumorassoziierten Versterben nochmals zusammengefasst.

Tabelle 29: Zusammenfassung der univariaten Analyse bezüglich des tumorspezifischen Überlebens

Alter	p = 0,084
pT	p = 0,000
pN	p = 0,000
pL	p = 0,000
pV	p = 0,000
Cis	p = 0,001
pR	p = 0,000
AJCC	p = 0,000
Indikation	p = 0,000

2.2 Multivariate Analyse des tumorspezifischen Versterbens

Auf die Überlebenszeit für Patienten mit Urothelkarzinom wirken verschiedene Faktoren zugleich ein. Eine multivariate Analyse anhand eines Cox-Modells soll nun klären, ob Abhängigkeiten der untersuchten Faktoren existieren. So sollen unabhängige Variablen identifiziert und deren Einfluss auf eine zu erklärende, abhängige Variable untersucht werden. Im Falle der vorliegenden Arbeit ist die abhängige Variable als die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses „tumorspezifisches

Versterben“ definiert. Tabelle 30 gibt Auskunft darüber, bei wie vielen Patienten dieses Ereignis während des Beobachtungszeitraumes aufgetreten war.

Tabelle 30: Anteil der tumorspezifischen Todesfälle am Patientenkollektiv

	Absolute Anzahl	in Prozent
DOD = dead of disease	88	**31,0**
Zensiert	196	69,0
Insgesamt	284	100,0

Die einfließenden Co-Varianten sind die Anzahl der verwendeten Fälle, die Anzahl der Ereignisse, sowie die Häufigkeitsverteilung innerhalb der gebildeten Kategorien. Die Auswahl der unabhängigen Variablen erfolgte auch aufgrund ihrer klinischen Relevanz.

Das Cox-Modell erlaubt zudem die Untersuchung derjenigen Prognosefaktoren, mit welchen man in der Lage ist, das prognostische Potential aller Co-Varianten auszuschöpfen. Welche dieser Variablen sind dabei lediglich abhängig von anderen Variablen und damit eventuell als Prognoseparameter zu vernachlässigen? Zur Beantwortung dieser Fragestellung wird die multivariate Analyse schrittweise durchgeführt, um mit jedem Schritt weitere Faktoren herauszufiltern und ein exakteres Ergebnis zu erhalten. Die Anzahl der Schritte wird dabei auf drei begrenzt. Im ersten Schritt der Cox-Analyse wird mittels eines „Score-Tests“ für jede Co-Variante geprüft, ob sie einen signifikanten Einfluss ausübt. Diejenige Variable mit dem größten Wert im Chi^2-Test, bzw. dem kleinsten p-Wert, wird bei Signifikanz in das Modell aufgenommen. Dieses Procedere wird für drei Variablen wiederholt. Die Anordnung der Co-Varianten in der endgültigen Cox-Tabelle richtet sich dabei nicht

nach der schrittweisen Aufnahme, sondern nach der Stärke ihrer prognostischen Aussagekraft.

Das Ergebnis der multivariaten Analyse zeigt die drei Variablen, welche auf das tumorspezifische Versterben den größten Einfluss haben. In das Cox-Modell wurden das pT-Stadium, die Indikationsstellung, das pN-Stadium, der Status der lymphovaskulären Infiltration und das Alter der Patienten bei Zystektomie aufgenommen. Das Alter und die Indikation wurden aufgrund der aus Tabelle 31 ersichtlichen p-Werte nicht in die weiteren Berechnungen mit einbezogen.

Tabelle 31: Nicht in der Gleichung enthaltene Variablen

		Score	df	Signifikanz
Schritt 1	**Indikation**	0,414	1	0,520
	L	9,628	1	0,002
	pN	10,064	1	0,002
	Alters-kategorien	0,158	1	0,691
Schritt 2	Indikation	1,318	1	0,251
	L	5,102	1	0,024
	Alters-kategorien	0,211	1	0,646
Schritt 3	Indikation	0,835	1	0,361
	Alters-kategorien	0,268	1	0,605

Die Co-Variante mit der größten prognostischen Bedeutung ist das pT-Stadium, gefolgt vom Stadium der lymphovaskulären Infiltration und dem Lymphknotenstatus (pN). Vergleiche hierzu auch die p-Werte als Ausdruck der Signifikanz in den Tabellen 32 und 33.

Tabelle 32: Modell bei entferntem Term

Term entfernt		Verlust-Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	T	94,312	1	0,000
Schritt 2	T	42,575	1	0,000
	pN	9,956	1	0,002
Schritt 3	T	21,343	1	0,000
	L	5,135	1	0,023
	pN	5,086	1	0,024

Tabelle 33: Variablen in der Gleichung

		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Schritt 1	T	1,172	0,130	80,971	1	**0,000**	3,227
Schritt 2	T	,968	0,151	41,063	1	0,000	2,631
	pN	0,484	0,155	9,722	1	0,002	1,623
Schritt 3	T	0,756	0,171	19,496	1	0,000	2,131
	L	0,965	0,432	4,983	1	0,026	2,624
	pN	0,353	0,159	4,920	1	0,027	1,424

D) Diskussion

1. Präoperativ erfasste Daten

1.1 Alter

Die Entwicklung im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zeigt, dass die Anzahl der Zystektomien am Caritas-Krankenhaus St. Josef seit Mitte der 90er Jahre sprunghaft zunahm. Hohes Alter stellt auch laut den Ergebnissen einer anderen Untersuchung[55] aufgrund der abnehmenden Mortalität kein Ausschlusskriterium mehr für diesen Eingriff dar. Diese Aussage wird durch den fehlenden statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter bei Zystektomie und dem tumorspezifischen Überleben für die 6 verschiedenen Alterskategorien unseres Kollektivs untermauert. Das Alter bei Zystektomie hatte somit auf die Prognose der betroffenen Patienten bezüglich des Urothelkarzinoms keinen Einfluss. Auch bei über 75jährigen hatte nach MAY et al.[54] das Alter keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben, ebenso wenig wie auf das Gesamtüberleben. Man könnte allerdings vermuten, dass ein höheres Lebensalter eher mit einer muskelinvasiven Erstmanifestation eines Harnblasenkarzinoms einhergehen könnte. Diese These muss nach unseren Ergebnissen allerdings aufgrund von p=0,230 und damit fehlender Korrelation wieder verworfen werden. Die Arbeitsgruppe um MAY[54] fand ebenfalls keinen derartigen Zusammenhang. Auch in der multivariaten Analyse von MEGWALU et al.[55] hatte das Alter bei den zystektomierten Patienten, im Gegensatz zu denjenigen mit nicht operationsbedürftigen Harnblasenkarzinomen, keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zu anderen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe um NIELSON[58], die bei ihrem durchschnittlich 66,2 Jahre alten Patientenkollektiv mit zunehmendem Alter auch ein höheres Tumorstadium fand. Außerdem bestand anders als in

unserem durchschnittlich 67 Jahre alten Kollektiv ein Zusammenhang zwischen höherem Lebensalter und dem tumorspezifischen Versterben im Log-Rang-Test.

1.2 Geschlechtsverteilung

Im untersuchten Patientenkollektiv fand sich ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 4,4:1. Dies entspricht in etwa den Zahlenverhältnissen aus anderen ähnlich angelegten retrospektiven Erhebungen mit 3,3:1[54] oder 4:1[15]. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes hat sich bei unserer Untersuchung die Zahl der Zystektomien bei Männern weiter stark erhöht, während der Frauenanteil im Wesentlichen stagnierte. Aus den von uns erhobenen Daten konnte bei weiterer Betrachtung kein statistischer Zusammenhang zwischen einer der Alterskategorien und dem Geschlecht der Patienten errechnet werden. Gemäß diesen Erkenntnissen kann somit keine Aussage darüber getroffen werden, ob ein Urothelkarzinom bei Männern und Frauen jeweils in einem bestimmten Alter häufiger vorkommt.

2. Zystektomie-assoziierte Parameter

2.1 Indikation

Die Indikation zur Zystektomie erwies sich für unser Patientenkollektiv als bedeutsamer Prognosefaktor. Wie bereits erläutert, führte bei 33,6% ein hochmalignes Urothelkarzinom aufgrund eines konservativen Therapieversagens (Indikation 1) zu diesem operativen Eingriff. Weitere 10,6% der Patienten wurden wegen eines zunächst oberflächlichen, im weiteren Verlauf jedoch muskelinvasiven Urothelkarzioms (Indikation 2) zystektomiert. Bei der mit 55,8% größten Gruppe führte ein primär muskelinvasives Urothelkarzinom (Indikation 3) zur

Harnblasenentfernung. Bezüglich dieser Verteilung ließen sich aus den erhobenen Daten im Verlauf des Beobachtungszeitraums keine deutlichen Veränderungen ersehen. Insgesamt ergab sich für den Zusammenhang zwischen dem tumorspezifischen Überleben und der Indikation zur Zystektomie ein statistischer Zusammenhang mit p=0,000 im Log-Rang-Test und damit eine sehr hohe Aussagekraft. Dies bedeutet, dass es für das Überleben des Patienten sehr wichtig ist, in welchem Tumorstadium die Zystektomie durchgeführt wird. Aus dem Abwarten einer Muskelinvasion wie bei Indikation 2 kann für die Betroffenen eine signifikante Prognoseverschlechterung resultieren. Hier kommt der Risikoabschätzung einer möglichen Muskelinvasion primär oberflächlicher Urothelkarzinome eine herausragende Bedeutung bei. Neben möglichen Faktoren wie Multifokalität, Tumorgröße und CIS kann das Auftreten eines Frührezidivs bei Hochrisikotumoren innerhalb von 3 Monaten nach intravesikaler Therapie[80] bezüglich der Entscheidung für eine frühe Zystektomie hilfreich sein. Auch in einer Studie am Caritas-Krankenhaus St. Josef war die Frühzystektomie bei Patienten mit initialem high-risk Tumor im Vergleich zur späteren Zystektomie mit einem signifikant höheren tumorspezifischen Überleben assoziiert.[19] Auch molekulare Marker wie FGFR3, Ki-67, TP53 oder CK20 können zur Einschätzung der Progressionswahrscheinlichkeit herangezogen werden. In einer weiteren Studie an unserer Klinik zeigten diese vier molekularen Marker einen starken Vorhersagewert bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens, erwiesen sich in der multivariaten Analyse jedoch nicht als unabhängig von konventionellen pathologischen Parametern.[87] Nach unseren Ergebnissen war das tumorspezifische Überleben statistisch auch dann höher, wenn bei Erstdiagnose kein primär muskelinvasives, sondern ein zunächst oberflächliches Urothelkarzinom vorlag. Die breitere Anwendung von

uringebundenen Markertests kann hier zukünftig vielleicht die Rate bereits bei Erstdiagnose muskelinfiltrierender Urothelkarzinome verringern.

In einer aktuellen Studie von MAY et al.[53] wurde die Frage nach der zeitgerechten Indikationsstellung zur radikalen Zystektomie untersucht. In ihrem 452 Patienten umfassenden Kollektiv wurden die Indikationen 1 und 2 bei 25,2% bzw. 20,4% der Patienten, sowie die Indikation 3 bei 54,4% gestellt. Dies entspricht bis auf Indikation 2 in etwa unserer Verteilung. Auch die 5-Jahres-Überlebensraten sind mit 69,1%, 51,4% und 47,1% mit unseren Ergebnissen von 86,5%, 56,3% und 46,8% vergleichbar. Anders als wir fanden die Forscher allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Gesamtüberleben von Patienten mit primär oberflächlichen und solchen mit bereits primär muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen. Beide Gruppen besaßen jedoch ebenfalls ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben gegenüber Patienten, die aufgrund eines therapierefraktären Hochrisikotumors zystektomiert worden waren. Auch in einer anderen Studie fanden sich für diese beiden letzteren Patientengruppen ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten wie in unserem Kollektiv. Die durchschnittliche Zeit von der Entwicklung eines oberflächlichen zu einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom lag in dieser Untersuchung bei 37,4 Monaten.[24] In der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox hatte die Indikation zur Zystektomie für unser Patientenkollektiv keinen unabhängigen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben.

2.2 Histopathologische Parameter

2.2.1 T-Stadium

Insgesamt wurden 4,2% der Patienten aufgrund des Tumorstadiums T0 zystektomiert. Diese Patienten konnten also durch eine zuvor stattgefundene transurethrale Resektion trotz hierbei nachgewiesenem muskelinvasiven Tumor geheilt werden. Im Präparat der Zystektomie fand sich somit kein residuelles Tumorgewebe. In diesen Fällen erfolgte damit eine Übertherapie. Eine präoperative Selektion wäre allerdings retrospektiv nicht möglich gewesen. Für unser Patientenkollektiv kann die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate hier mit 100% angegeben werden. Bei den Patienten im Tumorstadium 1 lag diese auch im weiteren Nachbeobachtungszeitraum bei 92,9%. Das Stadium T2 war dagegen innerhalb von 3,4 Jahren nach Zystektomie mit einer Todesrate von 20,0% assoziiert. Für den weiteren Verlauf kann auch die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Untergruppe mit dem entsprechenden Wert von 80% angegeben werden. Im Tumorstadium 3 lag die 5-Jahres-Überlebensrate dagegen nur noch bei 34,1%. Bei den Patienten mit Stadium T4 fiel die Überlebensrate wie auch schon im Stadium T3 rapide ab, erreichte allerdings keine Plateauphase mehr und endete nach 50 Monaten bei 7,1%. Dies bedeutet eine sprunghafte Verschlechterung der Prognose ab dem Tumorstadium T3. Wie allgemein angenommen erwiesen sich auch für unsere Patienten mit den Tumorstadien T0-T3 die ersten 5 Jahre nach Zystektomie als ausschlaggebend für die Prognose. Im Log-Rang-Test ließ sich für die fünf verschiedenen Stadien ein mit p=0,000 statistisch hochsignifikanter Unterschied bezüglich des pathologischen Tumorstadiums und dem tumorspezifischen Überleben im untersuchten Kollektiv zeigen. Je höher somit das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Zystektomie war, desto kürzer wurde das Urothelkarzinom überlebt. Auch in der

multivariaten Regressionsanalyse nach Cox erwies sich das T-Stadium als unabhängige Variable mit der größten prognostischen Bedeutung für die Patienten. Im Vergleich erreichten STEIN et al.[82] in ihrer 1054 zystektomierte Patienten umfassenden Studie für die Tumorstadien T0,Ta,und Tis 5-Jahres-Überlebensraten von insgesamt 84%, für T1 von 74%, für T2 von 72%, für T3 von insgesamt 48% und für T4 von 33%. Bei ansonsten vergleichbaren Patientenverteilungen lag der Anteil der Gruppe T0,Ta,Tis mit 20% allerdings höher und der von Karzinomen im Stadium T2 mit 11% wesentlich niedriger als bei uns. In einer anderen Untersuchung zur Zystektomie beim Harnblasenkarzinom wurde bei ähnlicher Verteilung der Tumorstadien eine tumorspezifische Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren von 68,3% ermittelt.[36] Für unser Patientenkollektiv wurde diesbezüglich ein Wert von 62,8% erreicht, womit unser Ergebnis mit der Gesamtüberlebensrate dieser 788 Patienten umfassende und damit wesentlich größeren Untersuchung vergleichbar ist.

2.2.2 N-Stadium

72,9% der von uns nachbeobachteten Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Zystektomie noch keinen Tumorbefall der Lymphknoten (N0) auf. Dies entspricht den Zahlen aus anderen, größeren Untersuchungen mit 76,7%[82] bzw. 82%[36]. Nach fünf Jahren lebten noch 77,8% der Patienten. STEIN et al.[82] nennen hier einen Wert von 69%, in einer kleineren Studie waren es 60%[6]. Für die Stadien N1 und N2 kann der Anteil der noch lebenden Patienten nach 5 Jahren mit 31% bzw. 9,5% angegeben werden kann. Für das Stadium N3 ließen sich aus den vorhandenen Patientendaten keine Aussagen über den Langzeitverlauf machen, da von diesen 1,1% der nachbeobachteten Patienten keiner länger als einige Monate überlebte. Je höher somit das Stadium des tumorösen Lymphknotenbefalls zum Zeitpunkt der

Zystektomie war, desto höher war die Todesrate. Dieses erwartungsgemäße Ergebnis wird durch die erneut hohe Signifikanz mit p=0,000 bezüglich eines Zusammenhangs zwischen dem Lymphknotenstatus und dem tumorspezifischen Überleben im Gesamtvergleich nochmals objektiviert. In der multivariaten Analyse erwies sich der Lymphknotenstatus darüber hinaus als unabhängige Variable für die Prognose. Auch bei VIEWEG et al.[88] zeigte sich der Lymphknotenstatus in der multivariaten Analyse bezüglich des tumorspezifischen Überlebens als entscheidend. In ihrer Studie lagen die 5-Jahres-Überlebensraten für N1 mit 44,2% und N2 mit 26,6% allerdings teils wesentlich höher als bei uns, im Stadium N3 lag sie ebenfalls bei 0%. Bezüglich der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei positivem Tumorbefall ist unser Wert von 13,5% mit dem von 16% aus einer kleineren Untersuchung durch ATHER et al.[6] zu vergleichen.

In dem von uns nachbeobachteten Patientenkollektiv lag die Anzahl der entfernten Lymphknoten durchschnittlich bei 15, andere Autoren nennen hier Zahlen von durchschnittlich 13 (2-49)[53] oder 12 (2-58)[43]. Geht man der Frage nach, ob auch ein Zusammenhang zwischen dieser Anzahl und dem Überleben bestand, so muss dies aufgrund eines p-Wertes von 0,434 im Kruskal-Wallis-Test verneint werden. Zwischen der Anzahl an positiven Lymphknoten und dem Überleben der Patienten bestand hingegen ein signifikanter Unterschied. Auch zwischen dem Anteil der positiven an den insgesamt entfernten Lymphknoten und dem Überleben war ein statistischer Zusammenhang gegeben. Nach KASSOUF et al.[43] ist diese sog. „lymph node density“ in der Multivariatanalyse der Beurteilung des Lymphknotenstatus nach der TNM-Klassifikation bezüglich der Vorhersage des tumorspezifischen Überlebens sogar überlegen. Nun könnte auch angenommen werden, je mehr Lymphknoten bei der Operation entfernt würden, desto höher wäre die Zahl der tumorbefallenen

Lymphknoten. Diese These muss allerdings entsprechend unseren Ergebnissen verworfen werden.

2.2.3 L-Status

Lag zum Zeitpunkt der Zystektomie noch keine Tumorinvasion der Lymphgefäße vor, betrug die Überlebensrate nach 5 Jahren 87,3%. Bei bereits stattgehabter Tumorinfiltration hingegen nahm die Anzahl derjenigen, die noch nicht am Tumor verstorben waren innerhalb von 3,4 Jahren sehr schnell ab und verblieb dann bei einem Wert von 28,6%. Im Log-Rang-Test wurde für den Gesamtvergleich der Überlebensverteilungen erneut ein p-Wert von 0,000 und damit ein hochsignifikanter Unterschied erzielt. Auch in der multivariaten Regressionsanalyse erwies sich der L-Status neben dem T- und N-Stadium als unabhängige Variable. Damit kann über die Betrachtung des L-Status bereits zum Zeitpunkt der Zystektomie eine gezieltere Beurteilung der Patientenprognose abgegeben werden. Unsere Ergebnisse stimmen hier mit denen von HORIKAWA et al.[39] überein, die für ihr 91 Patienten umfassendes Kollektiv ebenfalls sowohl den Lymphknotenstatus, als auch die lymphovaskuläre Infiltration als unabhängige prognostische Faktoren für das tumorspezifische Überleben detektierten. Auch bezüglich des rezidivfreien Überlebens war dies der Fall, was in dieser vorliegenden Arbeit allerdings nicht untersucht worden war. In der mit 702 Patienten wesentlich größeren Untersuchung durch QUEK et al.[63], in der nur Patienten mit muskelinvasiven Harnblasentumoren durchschnittlich 11 Jahre nachbeobachtet worden waren, erwies sich die lymphovaskuläre Tumorinfiltration ebenfalls als unabhängige prognostische Variable. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen hier bei negativem L-Status bei 63%, ansonsten bei 29%. Letzterer Wert entspricht genau unseren Ergebnissen. Die besseren Ergebnisse ohne

lymphovaskuläre Tumorinfiltration unsererseits dürften auch auf den Anteil an Patienten mit den Stadien T0 und T1 mit generell besserer Prognose zurückzuführen sein.

2.2.4 V-Status

Lag histopathologisch noch keine Gefäßinfiltration vor, war dies für die entsprechende Patientengruppe nach 5 Jahren mit einer Abnahme der Überlebenden auf 73% des Ausgangsniveaus assoziiert. Erneut war diese Zeitspanne am entscheidendsten für die weitere Prognose der Patienten. Bei bereits stattgehabter Gefäßinfiltration lebten danach gerade noch 12,7% der Patienten. Somit erwies sich auch der Status der Gefäßinfiltration als prognostisch höchst bedeutsamer Faktor für das Überleben. Dies wird auch durch den hochsignifikanten Unterschied im Gesamtvergleich der Überlebensverteilungen, ausgedrückt durch p=0,000, verdeutlicht. In die multivariate Analyse fand der V-Status allerdings keinen Eingang und war somit auch kein unabhängiger Prognosefaktor für das tumorspezifische Überleben in unserem Patientenkollektiv. In einer anderen retrospektiven Erhebung durch HONG et al.[38] an 125 Patienten war dies allerdings neben dem pathologischen Tumorstadium der Fall. Anders als bei uns hatte darin die lymphovaskuläre Infiltration nur einen signifikanten Einfluss auf das Überleben in der univariaten Analyse, erwies sich allerdings nicht als unabhängiger Indikator. Bezüglich des rezidivfreien Überlebens erwiesen sich in einer anderen Studie weder die lymphovaskuläre Infiltration noch die bei 29,8% der Patienten vorhandene Blutgefäßinfiltration als unabhängig in der multivariaten Analyse[33]. In einer früheren Untersuchung durch LEISSNER et al.[49] war sie dies allerdings schon. Aufgrund dieser unterschiedlichen Datenlage ist zum jetzigen Zeitpunkt die Aussagekraft der

Blutgefäßinfiltration in Bezug auf die Überlebensprognose noch nicht eindeutig zu beurteilen.

2.2.5 Begleitendes Cis

Bei den 62,3% der Patienten ohne assoziiertem Carcinoma in situ kam es innerhalb der ersten vier Jahre nach Zystektomie zu einem anfänglich sehr schnellen, im weiteren Verlauf leicht abgeschwächten Abfall der Überlebensrate bis zum 5-Jahres-Niveau von 54,0%. Lag hingegen ein begleitendes Cis vor, wurde nach kontinuierlichem Abfall eine stabile Überlebensrate von 74,6% erreicht. Zwischen diesen beiden Überlebensverteilungen bestand mit p=0,001 statistisch ein signifikanter Unterschied. Als unabhängiger Prognoseparameter für das tumorspezifische Überleben erwies sich ein begleitendes Cis in unserem Kollektiv allerdings nicht. Die besseren Überlebenschancen mit begleitendem Cis dürften auf das häufigere Auftreten in früheren Tumorstadien und damit insgesamt besserer Prognose zurückzuführen sein. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht explizit untersucht. Im Vergleich zu unseren Daten lag in einer von SHARIAT et al.[75] mit 812 Patienten durchgeführten Studie in 46,3% der Fälle ein begleitendes Cis vor, am häufigsten in den Tumorstadien T1 und T2 sowie bei höheren Differenzierungsgraden. In der univariaten, nicht aber in der multivariaten Analyse hatten Patienten mit begleitendem Cis gegenüber denjenigen ohne Cis ein höheres Rezidivrisiko. Ein signifikanter Unterschied bezüglich des tumorspezifischen Überlebens bestand nicht. Bei organbegrenzten Tumoren erwies sich ein begleitendes Cis allerdings als unabhängiger Vorhersageparameter bezüglich des Rezidivrisikos, nicht aber im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben. Eine aktuelle Studie an unserer Klinik konnte darüber hinaus zeigen, dass bei initialen

T1G3-Harnblasenkarzinomen bei Vorhandensein von bis zu zwei der Risikofaktoren begleitendes Cis, Tumorgröße >= 3cm und Multifokalität eine organerhaltende Therapie ohne Verschlechterung des tumorspezifischen Überlebens gegenüber der Zystektomie durchgeführt werden kann. Patienten mit einer Kombination aller drei Risikofaktoren profitieren hingegen von einer frühzeitigen radikalen Zystektomie.[16] Bezüglich einer endgütigen Beurteilung des prognostischen Stellenwertes eines begleitenden Cis als Einzelfaktor scheinen jedoch weitere Studien nötig.

2.2.6 R-Status

Für unser Patientenkollektiv war ein Tumorbefall der Resektionsränder mit einer dramatischen Verschlechterung der Überlebenssituation assoziiert. Dass somit auch der R-Status zur Abschätzung der weiteren Patientenprognose nach Zystektomie herangezogen werden kann, wird durch den hochsignifikanten Unterschied (p=0,000) bezüglich des tumorspezifischen Überlebens untermauert. Der R-Status erwies sich allerdings nicht als unabhängiger Prognoseindikator in der multivariaten Analyse. Vergleicht man diesen logischen Zusammenhang zwischen im Körper verbleibendem Tumorgewebe und dem Überleben mit den Daten von DOTAN et al.[22], so ergab sich für deren 1589 Patienten umfassendes Kollektiv bei fehlendem Tumorbefall der Schnittränder im perivesikalen Fettgewebe eine fast gleich hohe 5-Jahres-Überlebensrate von 72%. Nach einem Jahr lebten noch 61% der Patienten mit positiven Schnitträndern. Bei uns waren dies etwa 40%. Darüber hinaus verschlechterten multiple positive Schnittränder das Überleben, was allerdings im Rahmen unserer Studie nicht untersucht wurde.

2.2.7 AJCC-Stadium

Wie schon zuvor für das T- und N-Stadium im einzelnen gezeigt, erwies sich das AJCC-Stadium als Zusammenfassung dieser Parameter, inklusive des Status der Metastasierung, als entscheidend hinsichtlich des Überlebens. Je niedriger das AJCC-Stadium war, desto besser war das tumorspezifische Überleben der von uns nachbeobachteten Patienten. Dieser Unterschied hinsichtlich der Prognose spiegelt sich auch im signifikanten Ergebnis der univariaten Analyse von p=0,000 wider. Eine Unabhängigkeit in der multivariaten Analyse ließ sich in unserer Untersuchung nicht nachweisen, während dies bei MEGWALU et al.[55] neben Komorbidität und Rasse der Patienten der Fall war. Auch ergab sich aus unseren Daten für den Mittelwert des diagnostizierten AJCC-Stadiums keine statistisch signifikante Änderung über die Zeit. Urothelkarzinome wurden in unserem Patientenkollektiv somit trotz der neueren Entwicklungen bei der Diagnostik seit dem Jahr 2001 nicht in einem früheren Tumorstadium entdeckt als in den elf Jahren zuvor.

Vergleicht man die tumorspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten unseres Kollektivs mit denen der 731 von SHARIAT et al.[74] nachbeobachteten Patienten, ergaben sich für die AJCC-Stadien I und II nahezu gleiche Werte. Mit ca. 53% Überlebenden im AJCC-Stadium III und 30% im AJCC-Stadium IV waren die Überlebensraten jeweils etwa 10% besser als bei uns. Die Überlebensverhältnisse und die damit verbundene Aussage bezüglich der Patientenprognose für die einzelnen Stadien deckt sich mit unseren Ergebnissen.

2.3 Form der Harnableitung

Ob es bezüglich der favorisierten Form der Harnableitung während des 17 Jahre umfassenden Beobachtungszeitraumes dieser Untersuchung zu Veränderungen

gekommen ist, war eine der zu beantwortenden Forschungsfragen. Aus unseren Daten wird hierzu ersichtlich, dass etwa seit 1998 die Neoblase bevorzugt zur Harnableitung herangezogen wurde. Seither wurden 93,8% aller derartigen am Caritas-Krankenhaus St. Josef durchgeführten Eingriffe vorgenommen. Insgesamt wurde für 33,8% aller Patienten die Neoblase als adäquate Form der Harnableitung gewählt. Dementsprechend kamen kontinente Stomata, insbesondere der Indiana-Pouch immer seltener zur Anwendung. Mit 50,8% wurden die Patienten im Beobachtungszeitraum allerdings am häufigsten mit einem Conduit versorgt, während die Uretersigmoideostomie nur selten und sonstige Formen wie die Nephrostomie fast gar nicht zur Harnableitung herangezogen worden waren.

Vergleicht man unsere Verteilung der Harnableitungsformen mit denen der beteiligten Kliniken des World-Konsensus-Meetings von 2004[35] ergeben sich noch einige Unterschiede. Auch wenn an unserer Klinik zunehmend die Neoblase zur Harnableitung herangezogen wird, war die Zahl im Vergleich zu dem zusammenfassend 48,9% betragenden Anteil an den genannten Kliniken noch relativ niedrig. Dem gegenüber war am Caritas-Krankenhaus St. Josef die Anzahl an Conduitanlagen im Vergleich mit den in dieser multizentrischen Publikation angegebenen 32,7% sehr hoch. Ob dies am erhöhten Vorkommen von Patienten mit bestehenden Kontraindikationen für eine Neoblase lag, oder sich auch vermehrt geeignete Patienten gegen diesen Eingriff entschieden haben, lässt sich aus den erhobenen Daten nicht mehr nachvollziehen. Der Trend zur Neoblase als favorisierte Form der Harnableitung ist jedoch auch an unserer Klinik eindeutig. 9,2% kontinente kutane Pouches entsprechen wiederum den durchschnittlich 7,6% an Operationen dieser Art an besagten anderen Kliniken.

3. Postoperativ erfasste Daten

3.1 Morbidität

In dem von uns nachbeobachteten Patientenkollektiv traten in 30,1% Frühkomplikationen in Form von asymptomatischen Harnstauungsnieren, milden Wundheilungsstörungen und nicht operativ behandlungsbedürftigen Darmatonien nach der Zystektomie auf. Eine andere Studie von MAY et al.[54] nennt hier die gleichen Arten von Komplikationen, wobei diese in Höhe von 39,8% aufgetreten waren. Auch die Spätkomplikationen umfassten in beiden Untersuchungen vornehmlich Harnstauungsnieren und milde metabolische Azidosen, wobei die Rate bei unseren Patienten mit 25,3% im Vergleich zu 35,2% wieder etwas niedriger ausfiel. Eine andere Studie nennt hier eine Gesamtkomplikationsrate von 32,07%.[8]

3.2 Frühmortalität

Während bei uns 9 Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Harnblasenentfernung bzw. während des stationären Aufenthalts verstarben, war dies in der Untersuchung durch MAY et al.[54] einer von 44 über 75jährigen Patienten im Rahmen einer fulminanten Lungenembolie. Dies entspricht einem Anteil von 2,3%. Die perioperative Todesrate von 3,2% an unserer Klinik ist auch bei weiterer Betrachtung mit den Werten einer anderen Studiengruppe von 3,1% bei 96 zystektomierten Patienten[14] zu vergleichen. BARBIERI et al.[8] fanden für den Zeitraum 2002-2005 in einer nationalen Untersuchung heraus, dass an Kliniken mit mehr als 50 Zystektomien pro Jahr Mortalitätsraten im Rahmen des stationären Aufenthalts von 0,54% erreicht wurden. Dem gegenüber lag dieser Wert bei Kliniken mit weniger als 10 Eingriffen pro Jahr bei 2,7%. Aufgrund des wesentlich längeren und viel weiter

zurückreichenden Beobachtungszeitraums lassen sich diese nur begrenzt mit den Zahlen der vorliegenden Studie vergleichen.

4. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zwischen 1989 und 2006 am Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg überwiegend männliche Patienten im Durchschnittsalter von 67,0 Jahren aufgrund eines Urothelkarzinoms zur Zystektomie vorstellig wurden. Die anteilig größte Gruppe stellten die 70-79jährigen. Bei über der Hälfte lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit durchschnittlich 65,6 Jahren bereits ein muskelinvasives Karzinom vor. 82,4% wiesen Tumore der Stadien T 1-3 auf, wobei 72,9% noch keinen Lymphknotenbefall und 62,3% kein begleitendes Cis aufwiesen. Mit 86,3% waren beim überwiegenden Teil der Patienten die chirurgischen Schnittränder frei von Tumorzellen und die Mehrzahl wies zum Zeitpunkt der Zystektomie noch keine tumoröse Infiltration der Lymph- oder Blutgefäße auf. Über den Gesamtbeobachtungszeitraum von 1989 bis 2006 lag das mittlere AJCC-Stadium bei 2,4.

Die adäquate medizinische Betreuung eines derartigen Patientenkollektivs erfordert aufgrund des zunehmenden Lebensalters bei Zystektomie und der damit häufigeren Multimorbidität eine enge Zusammenarbeit zwischen Urologen, Anästhesisten und Internisten auch in der Nachbetreuung. Die Wahrscheinlichkeit nicht eingriffsspezifischer Komplikationen wird vermutlich zunehmen und auch die postoperative Betreuung und Anleitung beispielsweise hinsichtlich einer Stomaversorgung muss intensiviert werden.

Bei der getrennten Analyse der Patientendaten für die Zeitabschnitte 1989-1998 bzw. 1999-2006 ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Indikationsstellung. Patienten mit Urothelkarzinom werden demzufolge heutzutage nicht in einem früheren Tumorstadium der Zystektomie zugeführt als in den 90er Jahren. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass sich auch das AJCC-Stadium zum Zeitpunkt des Eingriffs statistisch nicht signifikant verändert hat und somit neuere Entwicklungen in der Diagnostik keinen erkennbaren Einfluss auf das Tumorstadium bei Erstdiagnose hatten. Große Veränderungen gab es hingegen bei der Wahl der adäquaten Form der Harnableitung. Hier ist seit 1998 ein eindeutiger Trend zur Neoblase am Caritas-Krankenhaus St. Josef auszumachen.

Hinsichtlich der weiteren Prognose für die an unserer Klinik zystektomierten Patienten erwiesen sich das Tumorstadium, der Lymphknotenstatus und der Status der lymphovaskulären Infiltration als unabhängige Indikatoren. Die Bedeutung des Tumorbefalls von Lymphgefäßen ist auch in der Literatur noch nicht abschließend geklärt. Auch die allgemeingültige Aussagekraft der sog. „Lymph node density“ bedarf der weiteren Untersuchung, könnte aber in Zukunft verstärkt zur Prognoseabschätzung herangezogen werden. Generell scheint auch ein Tumorbefall der Blutgefäße bedeutsam für das Überleben zu sein. Wie bei unserem Patientenkollektiv erwies er sich in der Literatur diesbezüglich meist ebenfalls nicht als unabhängiger Parameter. Ein begleitendes Cis und der Tumorbefall der Resektionsränder zeigten sich in Übereinstimmung mit den Erkenntnissen aus anderen Untersuchungen nicht als unabhängige Prognosefaktoren für das tumorspezifische Überleben, ebenso wenig wie die Indikation. Als einziger der von uns untersuchten Faktoren war das Alter bei Zystektomie auch in der univariaten

Analyse ohne Einfluss auf die Prognose. In der Literatur herrscht diesbezüglich keine Einigkeit.

Insgesamt kann gesagt werden, dass die Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung weitgehend mit den Erkenntnissen aus teils wesentlich größeren Patientenkollektiven übereinstimmen und somit übertragbar sind.

E) Literaturverzeichnis

1) *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms.* Der Urologe A, 1998. **37**: p. 440- 457.

2) *Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration.* Eur Urol, 2005. **48**(2): p. 189-199; discussion 199-201.

3) *Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration.* Eur Urol, 2005. **48**(2): p. 202-5; discussion 205-6.

4) Alberg, A.J., Kouzis, A., Genkinger, J.M., Gallicchio, L., Burke, A.E., Hoffman, S.C., Diener-West, M., Helzlsouer, K.J., and Comstock, G.W., *A prospective cohort study of bladder cancer risk in relation to active cigarette smoking and household exposure to secondhand cigarette smoke.* Am J Epidemiol, 2007. **165**(6): p. 660-6.

5) Altwein, J.E., *Primärprävention des Blasenkarzinoms. Was gibt`s Neues?* Der Urologe, 2007. **46**: p. 616-621.

6) Ather, M.H., Jamshaid, A., Alam, Z., Siddique, K.M., and Sulaiman, M.N., *Patient's outcome of bladder cancer managed by radical cystectomy with lymphadenectomy at a university hospital.* J Pak Med Assoc, 2007. **57**(11): p. 536-8.

7) Bajaj, A., Sokhi, H., and Rajesh, A., *Intravenous urography for diagnosing synchronous upper-tract tumours in patients with newly diagnosed bladder carcinoma can be restricted to patients with high-risk superficial disease.* Clin Radiol, 2007. **62**(9): p. 854-7.

8) Barbieri, C.E., Lee, B., Cookson, M.S., Bingham, J., Clark, P.E., Smith, J.A., Jr., and Chang, S.S., *Association of procedure volume with radical cystectomy outcomes in a nationwide database.* J Urol, 2007. **178**(4 Pt 1): p. 1418-21; discussion 1421-2.

9) Barentsz, J.O. and Witjes, J.A., *Magnetic resonance imaging of urinary bladder cancer.* Curr Opin Urol, 1998. **8**(2): p. 95-103.

10) Bellmunt, J., Hussain, M., and Dinney, C.P., *Novel approaches with targeted therapies in bladder cancer. Therapy of bladder cancer by blockade of the epidermal growth factor receptor family.* Crit Rev Oncol Hematol, 2003. **46 Suppl**: p. S85-104.

11) Black, P.C., Brown, G.A., and Dinnery, C.P., *Molecular markers of urothelial cancer and their use in the monitoring of superficial urothelial cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**: p. 5528-5535.

12) Bohle, A. and Bock, P.R., *Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression.* Urology, 2004. **63**(4): p. 682-6; discussion 686-7.

13) Boice, J.D., Jr., Day, N.E., Andersen, A., Brinton, L.A., Brown, R., Choi, N.W., Clarke, E.A., Coleman, M.P., Curtis, R.E., Flannery, J.T., and et al., *Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries.* J Natl Cancer Inst, 1985. **74**(5): p. 955-75.

14) Chahal, R., Sundaram, S.K., Iddenden, R., Forman, D.F., Weston, P.M., and Harrison, S.C., *A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire.* Eur Urol, 2003. **43**(3): p. 246-57.

15) Clark, P.E., Stein, J.P., Groshen, S.G., Cai, J., Miranda, G., Lieskovsky, G., and Skinner, D.G., *Radical cystectomy in the elderly: comparison of clincal outcomes between younger and older patients.* Cancer, 2005. **104**(1): p. 36-43.

16) Denzinger, S., Burger, M., Fritsche, H.M., Ganzer, R., Blana, A., Wieland, W.F., and Otto, W., *[Bladder Preservation or Initial Cystectomy in T1G3 Bladder Cancer: Which Parameters Help in Therapeutic Decision-Making?].* Aktuelle Urol, 2008. **39**(1): p. 58-61.

17) Denzinger, S., Burger, M., Walter, B., Knuechel, R., Roessler, W., Wieland, W.F., and Filbeck, T., *Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study.* Urology, 2007. **69**(4): p. 675-9.

18) Denzinger, S., Fritsche, H.M., Otto, W., Blana, A., Wieland, W.F., and Burger, M., *Early Versus Deferred Cystectomy for Initial High-Risk pT1G3 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Do Risk Factors Define Feasibility of Bladder-Sparing Approach?* Eur Urol, 2007.

19) Denzinger, S., Fritsche, H.M., Otto, W., Blana, A., Wieland, W.F., and Burger, M., *Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach?* Eur Urol, 2008. **53**(1): p. 146-52.

20) Deserno, W.M., Harisinghani, M.G., Taupitz, M., Jager, G.J., Witjes, J.A., Mulders, P.F., Hulsbergen van de Kaa, C.A., Kaufmann, D., and Barentsz, J.O., *Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging.* Radiology, 2004. **233**(2): p. 449-56.

21) Dogliotti, L., Carteni, G., Siena, S., Bertetto, O., Martoni, A., Bono, A., Amadori, D., Onat, H., and Marini, L., *Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial.* Eur Urol, 2007. **52**(1): p. 134-41.

22) Dotan, Z.A., Kavanagh, K., Yossepowitch, O., Kaag, M., Olgac, S., Donat, M., and Herr, H.W., *Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival.* J Urol, 2007. **178**(6): p. 2308-12; discussion 2313.

23) e.V., G.d.e.K.i.D., *Krebs in Deutschland. Häufigkeit und Trends*. 2006, Saarbrücken.

24) Ferreira, U., Matheus, W.E., Nardi Pedro, R., Levi D'Ancona, C.A., Reis, L.O., Stopiglia, R.M., Denardi, F., Rodrigues Netto, N., Jr., de Cassio Zequi, S., da Fonseca, F.P., Lopes, A., Cardoso Guimaraes, G., de Carvalho Fernandes, R., and Cardenuto Perez, M.D., *Primary invasive versus progressive invasive transitional cell bladder cancer: multicentric study of overall survival rate.* Urol Int, 2007. **79**(3): p. 200-3.

25) Filbeck, T., Pichlmeier, U., Knuechel, R., Wieland, W.F., and Rossler, W., *[Reducing the risk of superficial bladder cancer recurrence with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis. Results of a 5-year study].* Urologe A, 2003. **42**(10): p. 1366-73.

26) Frohneberg, D., *Muskelinvasives Harnblasenkarzinom.* Deutsches Ärzteblatt, 2007. **13**: p. 868-872.

27) Glas, A.S., Roos, D., Deutekom, M., Zwinderman, A.H., Bossuyt, P.M., and Kurth, K.H., *Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review.* J Urol, 2003. **169**(6): p. 1975-82.

28) Goebell, P.J., vom Dorp, F., Rödel, C., Frohneberg, D., Thüroff, J.W., Jocham, D., Stief, C., Roth, S., Knüchel, R., Schmidt, K.W., Kausch, I., Zaak, D., Wiesner, C., Miller, K., Sauer, R., and Rübben, H., *Nichtinvasives und invasives Harnblasenkarzinom, Diagnostik und Therapie.* Der Urologe, 2006. **45**: p. 873-885.

29) Goessl, C., Knispel, H.H., Miller, K., and Klan, R., *Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer?* J Urol, 1997. **157**(2): p. 480-1.

30) Golka, K., Goebell, P.J., and Rettenmeier, A.W., *Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms.* Deutsches Ärzteblatt, 2007. **11**: p. 633-637.

31) Grossman, H.B., Natale, R.B., Tangen, C.M., Speights, V.O., Vogelzang, N.J., Trump, D.L., deVere White, R.W., Sarosdy, M.F., Wood, D.P., Jr., Raghavan, D., and Crawford, E.D., *Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer.* N Engl J Med, 2003. **349**(9): p. 859-66.

32) Haag, P., Hanhart, N., and Müller, M., *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis*. 2003, Breisach am Rhein: Medizinische Verlags-und Informationsdienste. 318-322.

33) Harada, K., Sakai, I., Hara, I., Eto, H., and Miyake, H., *Prognostic significance of vascular invasion in patients with bladder cancer who underwent radical cystectomy.* Int J Urol, 2005. **12**(3): p. 250-5.

34) Hautmann, R. and Huland, H., *Urologie*. 2006, Berlin: Springer. 130-136 und 202-212.

35) Hautmann, R., Stenzl, A., Studer, U., and Volkmer, B., *Geänderte Indikationen zur Harnableitung.* Deutsches Ärzteblatt, 2007. **16**: p. 1092-1097.

36) Hautmann, R.E., Gschwend, J.E., de Petriconi, R.C., Kron, M., and Volkmer, B.G., *Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era.* J Urol, 2006. **176**(2): p. 486-92; discussion 491-2.

37) Herr, H.W., *Routine CT scan in cystectomy patients: does it change management?* Urology, 1996. **47**(3): p. 324-5.

38) Hong, S.K., Kwak, C., Jeon, H.G., Lee, E., and Lee, S.E., *Do vascular, lymphatic, and perineural invasion have prognostic implications for bladder cancer after radical cystectomy?* Urology, 2005. **65**(4): p. 697-702.

39) Horikawa, Y., Kumazawa, T., Narita, S., Inoue, T., Yuasa, T., Matsuura, S., Nanjo, H., Satoh, S., Tsuchiya, N., and Habuchi, T., *Lymphatic invasion is a prognostic factor for bladder cancer treated with radical cystectomy.* Int J Clin Oncol, 2007. **12**(2): p. 131-6.

40) Jakse, G., Algaba, F., Fossa, S., Stenzl, A., and Sternberg, C., *Guidelines on Bladder Cancer. Muscle- invasive and Metastatic*. 2006, European Association of Urology. p. 1-24.

41) Jocham, D., Witjes, F., Wagner, S., Zeylemaker, B., van Moorselaar, J., Grimm, M.O., Muschter, R., Popken, G., Konig, F., Knuchel, R., and Kurth, K.H., *Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study.* J Urol, 2005. **174**(3): p. 862-6; discussion 866.

42) Junqueira, L.C., Carneiro, J., and Schiebler, T.H., *Histologie*. 1996, Berlin: Springer. 576-578.

43) Kassouf, W., Agarwal, P.K., Herr, H.W., Munsell, M.F., Spiess, P.E., Brown, G.A., Pisters, L., Grossman, H.B., Dinney, C.P., and Kamat, A.M., *Lymph node density is superior to TNM nodal status in predicting disease-specific survival after radical cystectomy for bladder cancer: analysis of pooled data from MDACC and MSKCC.* J Clin Oncol, 2008. **26**(1): p. 121-6.

44) Klinke, R. and Silbernagel, S., *Lehrbuch der Physiologie*. 1996, Stuttgart: Thieme. 685-686.

45) Lamm, D.L., Blumenstein, B.A., Crissman, J.D., Montie, J.E., Gottesman, J.E., Lowe, B.A., Sarosdy, M.F., Bohl, R.D., Grossman, H.B., Beck, T.M., Leimert, J.T., and Crawford, E.D., *Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study.* J Urol, 2000. **163**(4): p. 1124-9.

46) Lee, C.T., Madii, R., Daignault, S., Dunn, R.L., Zhang, Y., Montie, J.E., and Wood, D.P., Jr., *Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival.* J Urol, 2006. **175**(4): p. 1262-7; discussion 1267.

47) Lehmann, J., Retz, M., and Stöckle, M., *Blasenkarzinom. Neue Perspektiven in Diagnostik und Behandlung*. 2005, Berlin: Springer.

48) Lehmann, J., Retz, M., Wiemers, C., Beck, J., Thuroff, J., Weining, C., Albers, P., Frohneberg, D., Becker, T., Funke, P.J., Walz, P., Langbein, S., Reiher, F., Schiller, M., Miller, K., Roth, S., Kalble, T., Sternberg, D., Wellek, S., and Stockle, M., *Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95).* J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 4963-74.

49) Leissner, J., Koeppen, C., and Wolf, H.K., *Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy.* J Urol, 2003. **169**(3): p. 955-60.

50) Lotan, Y. and Roehrborn, C.G., *Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses.* Urology, 2003. **61**(1): p. 109-18; discussion 118.

51) Madersbacher, S., Schmidt, J., Eberle, J.M., Thoeny, H.C., Burkhard, F., Hochreiter, W., and Studer, U.E., *Long-term outcome of ileal conduit diversion.* J Urol, 2003. **169**(3): p. 985-90.

52) Mathers, M.J., Lazica, D.A., Klotz, T., Sommer, F., and Roth, S., *Sekundärprävention nach urologischen Tumorerkrankungen mit Fokus auf Niere, Hoden und Blase.* Der Urologe, 2007. **46**: p. 636-641.

53) May, M., Braun, K.P., Richter, W., Helke, C., Vogler, H., Hoschke, B., and Siegsmund, M., *[Radical cystectomy in the treatment of bladder cancer always in due time?].* Urologe A, 2007. **46**(8): p. 913-9.

54) May, M., Fuhrer, S., Braun, K.P., Brookman-Amissah, S., Richter, W., Hoschke, B., Vogler, H., and Siegsmund, M., *Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients.* Int Braz J Urol, 2007. **33**(6): p. 764-76.

55) Megwalu, II, Vlahiotis, A., Radwan, M., Piccirillo, J.F., and Kibel, A.S., *Prognostic impact of comorbidity in patients with bladder cancer.* Eur Urol, 2008. **53**(3): p. 581-9.

56) Mills, R.D. and Studer, U.E., *Metabolic consequences of continent urinary diversion.* J Urol, 1999. **161**(4): p. 1057-66.

57) Milosevic, M., Gospodarowicz, M., Zietman, A., Abbas, F., Haustermans, K., Moonen, L., Rodel, C., Schoenberg, M., and Shipley, W., *Radiotherapy for bladder cancer.* Urology, 2007. **69**(1 Suppl): p. 80-92.

58) Nielsen, M.E., Shariat, S.F., Karakiewicz, P.I., Lotan, Y., Rogers, C.G., Amiel, G.E., Bastian, P.J., Vazina, A., Gupta, A., Lerner, S.P., Sagalowsky, A.I., Schoenberg, M.P., and Palapattu, G.S., *Advanced age is associated with poorer bladder cancer-specific survival in patients treated with radical cystectomy.* Eur Urol, 2007. **51**(3): p. 699-706; discussion 706-8.

59) Oosterlinck, W., van der Meijden, A., Sylvester, R., Böhle, A., Rintala, E., Solsona Narvon, E., and Lobel, B., *Guidelines on TaT1 (Non- muscle invasive) Bladder Cancer*. 2006, European Association of Urology. p. 1-17.

60) Ozden, E., Turgut, A.T., Turkolmez, K., Resorlu, B., and Safak, M., *Effect of bladder carcinoma location on detection rates by ultrasonography and computed tomography.* Urology, 2007. **69**(5): p. 889-92.

61) Paik, M.L., Scolieri, M.J., Brown, S.L., Spirnak, J.P., and Resnick, M.I., *Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy.* J Urol, 2000. **163**(6): p. 1693-6.

62) Porpiglia, F., Renard, J., Scoffone, C., Cracco, C., Terrone, C., and Scarpa, R.M., *Open versus laparoscopic- assisted radical cystectomy: results of a prospective study.* Journal of Endourology, 2007. **21**: p. 325-329.

63) Quek, M.L., Stein, J.P., Nichols, P.W., Cai, J., Miranda, G., Groshen, S., Daneshmand, S., Skinner, E.C., and Skinner, D.G., *Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy.* J Urol, 2005. **174**(1): p. 103-6.

64) Retz, M., Lehmann, J., Nawroth, R., and Gschwend, J.E., *Was gibt`s Neues beim Harnblasenkarzinom?* Der Urologe, 2007. **46**: p. 727- 732.

65) Retz, M., Lehmann, J., Wulich, B., and Stöckle, M., *Nachsorge des Harnblasenkarzinoms.* Der Urologe A, 2001. **40**: p. 480-484.

66) Roberts, J.T., von der Maase, H., Sengelov, L., Conte, P.F., Dogliotti, L., Oliver, T., Moore, M.J., Zimmermann, A., and Arning, M., *Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer.* Ann Oncol, 2006. **17 Suppl 5**: p. v118-v122.

67) Rodel, C., Grabenbauer, G.G., Kuhn, R., Papadopoulos, T., Dunst, J., Meyer, M., Schrott, K.M., and Sauer, R., *Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results.* J Clin Oncol, 2002. **20**(14): p. 3061-71.

68) Rodel, C., Weiss, C., and Sauer, R., *Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective.* Semin Radiat Oncol, 2005. **15**(1): p. 28-35.

69) Salzberg, M., Borner, M., Bauer, J.A., Morant, R., Rauch, D., and Rochlitz, C., *Trastuzumab (Herceptin) in patients with HER-2-overexpressing metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: report on 7 patients.* Eur J Cancer, 2006. **42**(15): p. 2660-1.

70) Schiebler, T.H., Schmidt, W., and Zilles, K., *Anatomie*. 1999, Berlin: Springer. 640-643.

71) Schmelz, H.U., Sparwasser, C., and Weidner, W., *Facharztwissen Urologie. Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 2006, Berlin: Springer. 175-203.

72) Schmidbauer, J., Witjes, F., Schmeller, N., Donat, R., Susani, M., and Marberger, M., *Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy.* J Urol, 2004. **171**(1): p. 135-8.

73) Seeber, S. and Schütte, J., *Therapiekonzepte Onkologie*. 2003, Berlin: Springer. 1313-1329.

74) Shariat, S.F., Karakiewicz, P.I., Palapattu, G.S., Amiel, G.E., Lotan, Y., Rogers, C.G., Vazina, A., Bastian, P.J., Gupta, A., Sagalowsky, A.I., Schoenberg, M., and Lerner, S.P., *Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy.* Clin Cancer Res, 2006. **12**(22): p. 6663-76.

75) Shariat, S.F., Palapattu, G.S., Karakiewicz, P.I., Rogers, C.G., Vazina, A., Bastian, P.J., Schoenberg, M.P., Lerner, S.P., Sagalowsky, A.I., and Lotan, Y., *Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ-confined TCC at radical cystectomy.* Eur Urol, 2007. **51**(1): p. 152-60.

76) Shelley, M.D., Kynaston, H., Court, J., Wilt, T.J., Coles, B., Burgon, K., and Mason, M.D., *A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer.* BJU Int, 2001. **88**(3): p. 209-16.

77) Shipley, W.U., Zietman, A.L., Kaufman, D.S., Coen, J.J., and Sandler, H.M., *Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates--the Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences.* Semin Radiat Oncol, 2005. **15**(1): p. 36-41.

78) Silay, M.S. and Miroglu, C., *Sunitinib malate and sorafenib may be beneficial at the treatment of advanced bladder cancer due to their antiangiogenetic effects.* Medical Hypotheses, 2007. **15**.

79) Smith, J.A., Jr. and Whitmore, W.F., Jr., *Regional lymph node metastasis from bladder cancer.* J Urol, 1981. **126**(5): p. 591-3.

80) Solsona, E., Iborra, I., Rubio, J., Casanova, J., and Almenar, S., *The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour.* BJU Int, 2004. **94**(9): p. 1258-62.

81) Steers, W.D., *Voiding dysfunction in the orthotopic neobladder.* World J Urol, 2000. **18**(5): p. 330-7.

82) Stein, J.P., Lieskovsky, G., Cote, R., Groshen, S., Feng, A.C., Boyd, S., Skinner, E., Bochner, B., Thangathurai, D., Mikhail, M., Raghavan, D., and Skinner, D.G., *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients.* J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 666-75.

83) Stöckle, M., Lehmann, J., Krege, S., Gschwend, J.E., Otto, T., and Rübben, H., *Therapie und Prognose des lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinoms.* Deutsches Ärzteblatt, 2007. **14**: p. 959-963.

84) Studer, U.E., Burkhard, F.C., Schumacher, M., Kessler, T.M., Thoeny, H., Fleischmann, A., and Thalmann, G.N., *Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute--lessons to be learned.* J Urol, 2006. **176**(1): p. 161-6.

85) Sylvester, R.J., Oosterlinck, W., and van der Meijden, A.P., *A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials.* J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2186-90, quiz 2435.

86) van der Meijden, A., Oosterlinck, W., Brausi, M., Kurth, K.H., Sylvester, R., and de Balincourt, C., *Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee.* Eur Urol, 1999. **35**(4): p. 267-71.

87) van Oers, J.M., Wild, P.J., Burger, M., Denzinger, S., Stoehr, R., Rosskopf, E., Hofstaedter, F., Steyerberg, E.W., Klinkhammer-Schalke, M., Zwarthoff, E.C., van der Kwast, T.H., and Hartmann, A., *FGFR3 mutations and a normal CK20 staining pattern define low-grade noninvasive urothelial bladder tumours.* Eur Urol, 2007. **52**(3): p. 760-8.

88) Vieweg, J., Gschwend, J.E., Herr, H.W., and Fair, W.R., *Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer.* J Urol, 1999. **161**(2): p. 449-54.

89) Vom Dorp, F., Kausch, I., and Jocham, D., *Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms.* Deutsches Ärzteblatt, 2007. **12**: p. 797-802.

90) von der Maase, H., Hansen, S.W., Roberts, J.T., Dogliotti, L., Oliver, T., Moore, M.J., Bodrogi, I., Albers, P., Knuth, A., Lippert, C.M., Kerbrat, P., Sanchez Rovira, P., Wersall, P., Cleall, S.P., Roychowdhury, D.F., Tomlin, I., Visseren-Grul, C.M., and Conte, P.F., *Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study.* J Clin Oncol, 2000. **18**(17): p. 3068-77.

91) von der Maase, H., Sengelov, L., Roberts, J.T., Ricci, S., Dogliotti, L., Oliver, T., Moore, M.J., Zimmermann, A., and Arning, M., *Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer.* J Clin Oncol, 2005. **23**(21): p. 4602-8.

92) Wetterauer, U., Rutishauer, G., and Sommerkamp, H., *Urologie*. 1995, Berlin: de Gruyter. 215-223 und 289-292.

F) Tabellen

Tabelle 1: Vorteile, Nachteile und aktueller Stellenwert uringebundener molekularer Marker bezüglich des Harnblasenkarzinoms[11]

Urine Marker	Advantages	Disadvantages	Current Status and Potential
Cytology	High specificity	Low sensitivity for low grade and stage lesions	Current Standard of care, but fraught with shortcomings
	Detects occult disease	Often ambiguous findings	
	Good sensitivity for high grade lesions	Subjective and dependent on expertise of cytopathologist	
BTA stat and BTA-TRAK	Point of care SBTA statj	Low sensitivity for low grade/stage	Limited promise for surveillance
	Inexpensive	Low specificity in patients with benign GU disease	Needs large-scale prospective multicenter Validation
	FDA approved	No value if hematuria/proteinuria	
NMP22	Point of care	Sensitivity higher than cytology but not high anough to replace cystoscopy	Cannot replace cystoscopy
	Inexpensive High specificity Detection of occult lesions missed on cystoscopy Good multicenter prospective trial validating usefulness FDA approved		Can be used instead of or in addition to cytology to complement cystoscopy
Survivin	High sensitivity and specificity for incident tumors, also in one preliminary study for surveillance	Nonstandardized assay !Bio-Dot microfiltration) Limited data for surveillance	Promising preliminary data
Cytoteratins			
CY20	Variable efficacy for detection of incident tumor, no studies on surveillance	Poor sensitivity High rate of falst positives in benign urologic disease	Limited promise for any clinical application
UBC-EUSA	No clear advantages	Widely discrepant sensitivity and specificity Not point of care	Limited promise for surveillance
UBC-Rapid	Point of care Good specificity in one study on surveillance	Moderate sensitivity Limited data for surveillance	Inconclusive preliminary data
CYFRA21-1	No clear advantages	High rate of false positivity with stones, urinary tract infections and after BCG Lack of standardized cut-off Requires normalization to urine Creatinine	Limited promise for surveillance
HA-HAase	High sensitivity Sensitive also for low grade/stage Superior to several other markers in direct comparisons	Not cornmercially available	Promising—needs large-scale prospective multicenter Validation
Tetomerase	Highest sensitivity and specificity on meta-analysis for Screening	Compticated assay protocol	Promising in Screening, but mixed results for surveillance—needs targe-scale prospective multicenter Validation
	Independent of grade/stage	Enzyme unstable in urine Low specificity if inflammation present Very low sensitivity in limited preliminary data on surveillance	
Microsatellite anaiysis	High sensitivity and specificity	Comptex and variable methodology	Multicenter trial through NCI-EDRN pending 2007
	Independent of grade/stage	Lack of standardization of markers	Likely Submission for FDA approval thereafter
UroVysion/FISH	More sensitive than cytology	Lower specificity than cytology	Useful for cases of equivocal cytology
	High sensitivity and specificity for high	Requires cytopathologist	Positive FISH with negative cystoscopy

	grade disease		Warrants dose foltow-up
	Able to detect occult disease	Nonstandardized criteria for test positivity	Needs large-scale prospective multicenter Validation
	FDA approved	ExpenSive	
ImmunoCyt	High sensitivity	Requires cytopathologist	Promising—needs large-scale prospective multicenter Validation
	Sensitive also for low grade/stage	Interobserver variability	
	FDA approved	High rate of test failure due to inadequate cellutarity	

Abbreviations: BTA, bladder tumor antigen; FDA, US Food and Drug Administration; BCG, bacillus Calmette-Guerin; HA-HAase, hyaiuronic acid hyaluronidase; NCI-EDRN, National Cancer Institute Early Detection Research Network; FISI- , fluorescence in situ hybridization.

Tabelle 3: Zystoskopiekontrollen beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom[65]

Monate nach TUR	Low-risk-Blasentumor	Low-risk-Rezidivtumor	High-risk-Blasentumor
3	X	X	X
6		X	X
9		X	X
12	X	X	X
15		X	X
18		X	X
21		X	X
24	X	X	X
28			X
30		X	
32			X
36	X	X	X
42		X	X
48	X	X	X
54			X
60	X	X	X
72		X	X
84		X	X
96		X	X
108		X	X
120		X	X
Lebenslang			X
1-mal/Jahr			

Tabelle 4: Tumornachsorge nach radikaler Zystektomie[65]

Monate	Anamnese & körperliche Untersuchung	Sono-graphie	Thorax-Röntgen	CT oder MRT	Urinzytologie oberer Harntrakt	Spülzytologie Urethra	Routine-labor	BGA	Vitamin B12 & Folsäure	Endo-skopie
3	X	X	X		X	X	X	X		
6	X	X	X	X	X	X	X	X		
9	X	X	X		X	X	X	X		
12	X	X	X	X	X	X	X	X		
16	X	X	X		X	X	X	X		
20	X	X	X		X	X	X	X		
24	X	X	X	X	X	X	X	X		
30	X	X	X		X	X	X	X		
36	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
42	X	X	X		X	X	X	X	X	*
48	X	X	X		X	X	X	X	X	X
54	X	X	X		X	X	X	X	X	X
60	X	X	X		X	X	X	X	X	X
72	X	X			X	X	X	X	X	X
84	X	X			X	X	X	X	X	X
96	X	X			X	X	X	X	X	X
108	X	X			X	X	X	X	X	X
120	X	X			X	X	X	X	X	X
Lebenslang	X	X			X	X	X	X	X	X

Urogramm: Bei pathologischer Urinzytologie oder auffälligem sonographischem Befund des oberen Harntraktes
Knochenszintigraphie: Bei Knochenschmerzen oder Erhöhung der alkalischen Phosphatase
BGA: *Blutgasanalyse;*CT: *Computertomographie des Abdomens und Beckens;*MRT: *Kerspintomographie des Abdomens und Beckens*

Tabelle 5: Zystektomien aufgrund anderer Tumorarten als dem Urothelkarzinom

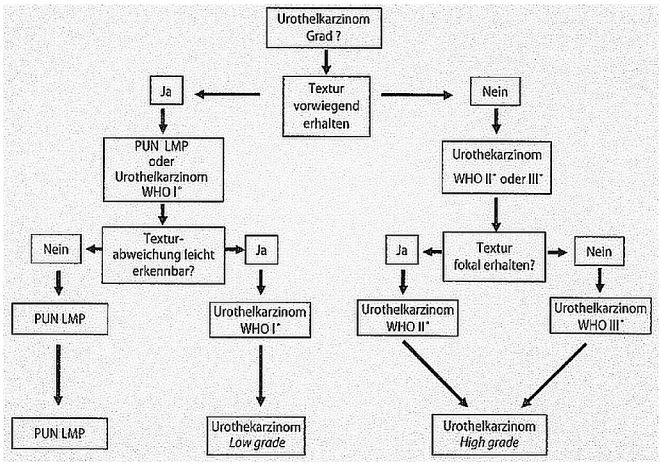
Tumorentität	Anzahl
Kolorektale Karzinome	**28**
Plattenepithelkarzinomene der Harnblase	**24**
Adenocarcinome der Harnblase (inkl. Urachus-Ca)	**15**
Koinzidentale Nierenbeckenkarzinome	**15**
Vaginal- und Ovarialkarzinome	**9**
Leiomyosarkome	**5**
Siegelringzellkarzinome	**4**
Fortgeschrittene Prostatakarzinome	**3**
Plasmazytoide Urothelkarzinome	**3**
Karzinosarkome der Harnblase	**3**
Eosinophile Zystitiden	**2**
Metastasiertes Bronchialkarzinom	**1**
B-Zell-Lymphom	**1**
Zystadenokarzinom	**1**
Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom	**1**

Tabelle 23: Tumorstadien des Urothelkarzinoms gemäß dem AJCC

Stadium gemäß AJCC	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0a	a	0	0
0is	is	0	0
I	1	0	0
II	2a	0	0
	2b	0	0
III	3a	0	0
	3b	0	0
	4a	0	0
IV	4b	0	0
	jedes	1	0
	jedes	2	0
	jedes	3	0
	jedes	jedes	1

G) Abbildungen

Abbildung 1: Grading beim nichtinvasiven Harnblasenkarzinom[64]



H) Abkürzungen

AJCC: American Joint Comitee on Bladder Cancer

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

BTA : Bladder Tumor Antigen

CM: Cisplatin und Methotrexat

Cis: Carcinoma in situ

CT: Computertomographie

Cx: Cystektomie

ED: Erstdiagnose

EGF: Endothelial Growth Factor

FISH: Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung

G: Grading

GC: Gemcitabine und Cisplatin

L-Status: Status der lymphovaskulären Infiltration

MRT: Magnetresonanztomographie

MVAC: Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin

MVEC: Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin

NMP: Nuclear Matrix Protein

N-Status: Lymphknotenstatus

P: Pathologisch gesichert

PDD: Photodynamische Diagnostik

PUNLMP: papillary urothelial neoplasm of low malignant potential

R-Status: Status der Resektionsränder

Tis: Tumor in situ

TNM: Tumor, Node, Metastasis

T-Stadium: Tumorstadium

TURB: Transurethrale Blasenresektion

UICC: Union International Contre le Cancer

V-Status: Status der vaskulären Infiltration

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

ZNS: Zentrales Nervensystem

I) Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Hans-Martin Fritsche für seine allzeit große Unterstützung von der Entwicklung des Konzeptes an, bis hin zur Fertigstellung dieses Manuskriptes. Seine Ideen und Anleitungen zum wissenschaftlichen Arbeiten haben die vorliegende Arbeit entscheidend geprägt.

Von ganzem Herzen danken möchte ich auch meinen Eltern Dr. med. Wilhelm und Luise Jobst, sowie meinen Geschwistern Daniela und Sebastian, für ihre bedingungslose und fortwährende Unterstützung auf meinem beruflichen und privaten Lebensweg.

J) Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Maria Bernadette Jobst
Geburtsdatum: 23.08.1979
Geburtsort: Würzburg
Eltern: Dr. med. Wilhelm und Luise Jobst
Geschwister : Daniela und Sebastian Jobst

SCHULBILDUNG:

1986- 1990: Besuch der Grundschule in Schönberg
1990- 1999: Besuch des Landgraf Leuchtenberg Gymnasium in Grafenau
Jan.- Juni 1996 : Schulbesuch in Montana, USA

Abschluss : Allgemeine Hochschulreife

UNIVERSITÄT

1999- 2001: Medizinstudium an der Ernst -Moritz -Arndt- Universität in Greifswald
09 /2001: Ärztliche Vorprüfung

2001- 2005: Medizinstudium an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg
08 /2002: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09 / 2004: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2004/ 05: Praktisches Jahr:
Wahlfach Neurologie und Innere Medizin im Kurpfalzkrankenhaus Heidelberg
Chirurgie im Krankenhaus Salem in Heidelberg
11/ 2005: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

seit 1/ 2006: Assistenzärztin in der väterlichen Allgemeinarztpraxis