

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

Validierung gegenwärtiger Nomogramme
für die individuelle Vorhersage
von Rezidivierung und Überleben
nach radikaler Zystektomie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Daniela Jobst

2009

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

Validierung gegenwärtiger Nomogramme
für die individuelle Vorhersage
von Rezidivierung und Überleben
nach radikaler Zystektomie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Daniela Jobst

2009

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

PD. Dr. Maximilian Burger

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Ferdinand Hofstädter

Tag der mündlichen Prüfung:

25.05.2009

Inhaltsverzeichnis

A Einführung	8
1. Die Harnblase	8
1.1 Makroskopische und mikroskopische Anatomie	8
1.2 Gefäßversorgung	9
1.3 Lymphgefäße	9
1.4 Innervation.....	9
1.5 Funktion und Physiologie	10
2. Das Harnblasenkarzinom.....	11
2.1 Definition und Histologie.....	11
2.2 Epidemiologie.....	11
2.3 Ätiologie und Prävention.....	12
2.4 Klassifikation	14
2.5 Metastasierung.....	17
2.6 Allgemeine Prognosefaktoren	17
2.7 Klinik.....	18
2.8 Diagnostik.....	19
2.8.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	19
2.8.2 Zystoskopie	19
2.8.3 Urinzytologie.....	20
2.8.4 Molekulare Marker.....	21
2.8.5 Sonographie	22
2.8.5 Infusionsurogramm.....	23
2.8.6 Weitere bildgebende Verfahren.....	23
2.9 Staging	24
2.10 Therapieverfahren	25
2.10.1 Transurethrale Resektion des Blasentumors und Photodynamik	25
2.10.2 Blaseninstillationen mit Chemotherapeutika und BCG	25
2.10.3 Radikale Zystektomie und Harnableitung	27
2.10.4 Alternative und adjuvante Therapieverfahren.....	28
2.10.5 Palliative Therapie und Metastasenbehandlung	32
2.10.6 Nachsorge.....	34
2.10.7 Neue Therapieansätze	35

3. Das Nomogramm	37
3.1 Allgemeine Beschreibung eines Nomogramms	37
3.2 Anwendungsgebiete	38
3.3 Andere Prognosemethoden im Vergleich	39
3.4 Das International Bladder Cancer Nomogram (IBCN)	41
3.5 Die Nomogramme des Bladder Cancer Research Consortiums	43
4. Ziel der Arbeit	46
B Material und Methoden	47
1. Patientengut aus Regensburg und erfasste Daten	47
2. Datenerhebung	47
3. Statistik	48
3.1 Univariate Analyse: die Cox-Regression	48
3.2 P-Wert	49
3.3 Bayesian-Information-Kriterien (BIC)	49
3.4 Konkordanzindex	50
3.5 Boxplots	50
C Ergebnisteil	52
1. Parametervergleich zwischen Regensburg, IBCNC und BCRC	52
1.1 Gesamtanzahl der Patienten	52
1.2 Geschlecht	53
1.3 Alter	53
1.4 Differenzierung des Tumors (G)	54
1.5 Pathologisch gesicherte Infiltrationstiefe des Tumors (pT)	54
1.6 Pathologisch gesicherter Lymphknotenstatus (pN)	55
1.7 Lymphovaskuläre Infiltration (LVI)	56
1.8 Präsentation eines CIS bei der radikalen Zystektomie	56
1.9 AJCC-Stadien	57
1.10 Neoadjuvante Chemotherapie	57
1.11 Adjuvante Chemotherapie	58
1.12 Adjuvante Radiotherapie	58
2. Nachbeobachtungszeit	59
3. Vorhersagegenauigkeit der Nomogramme im Vergleich	60
3.1 Regensburg - BCRC-Nomogramm	60
3.2 Regensburg Nomogramm - AJCC/TNM	61

3.3 Regensburg - IBCNC-Nomogramm.....	61
3.4 Regensburg - AJCC/TNM.....	62
4. Cox-Modell-Analyse und BIC	62
4.1 Cox-Modell der 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit	64
4.2 Cox-Modell der tumor-spezifischen Überlebenswahrscheinlichkeit.....	67
5. Boxplots: Vergleich der AJCC-Stadien mit den Nomogrammen	69
5.1 Boxplot für das tumor-spezifische 2-Jahres-Überleben	70
5.2 Boxplot für das tumor-spezifische 5-Jahres-Überleben	72
5.3 Boxplot für das tumor-spezifische 8-Jahres-Überleben	73
5.4 Boxplot für das allgemeine 2-Jahres-Überleben.....	74
5.5 Boxplot für das allgemeine 5-Jahres-Überleben.....	76
5.6 Boxplot für das allgemeine 8-Jahres-Überleben.....	77
D Diskussion	79
1. Vergleich des Patientenguts und Nomogrammanwendung	79
2. Vorhersagegenauigkeit der Nomogramme	82
2.1 Aussagequalitäten im Vergleich und „Best Model“	82
2.2 Detailanalyse für die einzelnen AJCC-Stadien	83
3. Maß der Komplexität bei der Anwendung der Nomogramme	84
4. Vergleich von IBCNC und BCRC	85
5. Vor- und Nachteile der Nomogramme.....	86
E Zusammenfassung	89
F Literaturverzeichnis.....	91
G Abkürzungen	97
H Danksagung	99
I Lebenslauf	100

A Einführung

1. Die Harnblase

1.1 Makroskopische und mikroskopische Anatomie

Anatomisch stellt die Harnblase ein muskuläres Hohlorgan dar. Je nach Entwicklungsstand und Füllungsgrad variiert ihre Form. Man unterscheidet folgende Anteile: den Apex vesicae (Blasenspitze), den Corpus vesicae (Blasenkörper), den Fundus vesicae (Blasengrund) und den Cervix vesicae (Blasenhals) [1]. Sie liegt im kleinen Becken hinter der Symphyse extraperitoneal, im oberen und hinteren Bereich wird sie von Peritoneum überzogen [2].

Die Harnblasenwand besteht aus drei Schichten: der Tunica mucosa, der Tunica muscularis und der Tunica serosa. Erstere besteht aus Übergangsepithel (Urothel) und einer Lamina propria. Das Urothel besteht aus 5-7 Zellreihen. Aus dem Füllungszustand ergibt sich deren Epithelhöhe durch Ab- bzw. Zunahme der Zelllagen. Nach Entleerung beträgt die Dicke der Wand 5-7 mm, nach Füllung 1,5-2 mm. Die Glykokalix dient dem Schutz der Epitheloberfläche. Eine ebenso wichtige Funktion erfüllt die Lamina propria, die eine subepitheliale Bindegewebsschicht darstellt und elastische Fasernetze enthält.

Die Muskelschicht ist aus drei Schichten glatter Muskulatur aufgebaut. Es verlaufen die äußere und innere Schicht mit longitudinalen Fasern und die mittlere Schicht mit zirkulären Fasern. Die Faserzüge bilden zusammen eine funktionelle Einheit, den Musculus detrusor vesicae. Durch die Serosa wird der Peritonealüberzug im oberen und hinteren Bereich der Harnblase gebildet [1].

1.2 Gefäßversorgung

Die arterielle Blutzufuhr wird für die Harnblase durch Äste der Arteria iliaca interna sichergestellt. Sowohl laterale Blasenwand als auch die Blasenoberfläche werden von der Arteria vesicalis superior, der Blasengrund von der Arteria vesicalis inferior versorgt. Der Plexus venosus vesicalis sammelt das Blut aus submukösen und intramuskulären Venennetzen und leitet es entweder direkt über die Vv. Iliaci interni, oder über die Vv. rectales, die Vv. obturatoriae und Vv. pudendae internae weiter [1].

1.3 Lymphgefäße

Der Lymphabfluss des oberen und der seitlichen Blasenanteile erfolgt über die Nodi lymphatici iliaci externi, aus dem Bereich des Blasengrunds und des Blasendreiecks über die Nodi lymphatici iliaci interni und die Lymphe der Blasenvorderwand wird über die Nodi lymphatici vesicales laterales abgeleitet [1].

1.4 Innervation

Die Innervation erfolgt sowohl autonom als auch willkürlich. Ein intrinsischer Nervenplexus in der Blasenwand passt den Tonus des M. detrusor vesicae dem Füllungszustand der Blase an. Außerdem wird dieser Muskel extrinsisch durch Nervenfasern von Sympathikus und Parasympathikus aus dem Plexus pelvicus und dem Plexus vesicalis innerviert. Für die willkürliche Innervation des äußeren Blasensphinkters und der Beckenbodenmuskulatur sorgt der Nervus pudendus [1].

1.5 Funktion und Physiologie

Die Harnblase dient als Speicherorgan des kontinuierlich gebildeten Harns, der von den Nierenbecken über die Harnleiter zur Blase geleitet wird. Bis zu 500 ml können hier gesammelt werden, ehe es über supraspinale und spinale Reflexe mit willkürlicher Kontrolle zu einer Miktions, d.h. zu einer Entleerung kommt. Obwohl die Miktions ein vollständig automatischer Rückenmarksreflex ist, kann sie durch Zentren im Gehirn (v.a. der Formatio reticularis im Hirnstamm) gehemmt oder gefördert werden. Die Blasenentleerung kann so willkürlich eingeleitet oder unterbrochen werden [3]. Die Miktionsfrequenz beim Erwachsenen beträgt normalerweise zwischen 3-6 mal täglich, in der Regel ohne Nykturie [2].

2. Das Harnblasenkarzinom

2.1 Definition und Histologie

Den allergrößten Anteil an den Harnblasenkarzinomen haben mit 90% die Urothelkarzinome. Darauf folgen mit 5% die Plattenepithelkarzinome und mit 0,5 - 2% die Adenokarzinome. Kleinzellige Karzinome, Sarkome, Paragangliome, Melanome und Lymphome stellen mit < 1% eher eine Rarität dar [4]. Äußerst selten findet man auch gutartige Tumoren wie Papillome, Fibrome oder Myome. Daneben gibt es Metastasen in der Harnblase von anderen Primärtumoren, vor allem von Lunge und Magen-Darm-Trakt. Tumorinfiltrationen kommen aus Uterus, Vagina, Ovar oder Rektum vor.

Das Harnblasenkarzinom weist in 60-70% der Fälle primär ein multifokales Wachstum auf. Häufige Lokalisationen sind die Seiten- und Hinterwand der Harnblase, das Trigonum vesicae und der Bereich des Fundus vesicae [2, 5].

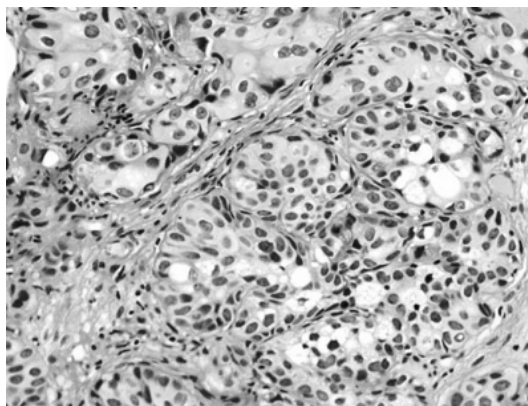


Abb.1) Histologisches Bild eines Urothelcarcinoms der Harnblase am Trigonum vesicae [6]

2.2 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist ein sehr häufig auftretender Tumor. Mit ca. 15000 - 16000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland bzw. 260 000 Fällen weltweit, stellt das Harnblasenkarzinom den fünfhäufigsten Tumor des Menschen dar. Insgesamt entspricht das 2 % aller malignen Tumoren. Männer sind weitaus häufiger betroffen als Frauen. Das Verhältnis entspricht 3:1. Betrachtet man die Inzidenz, stellt man fest, dass

sie beim Mann zwischen 25-30/100 000 pro Jahr und bei der Frau bei 8/100 000 pro Jahr liegt. Dazu kommt eine deutliche Altersabhängigkeit. Ein Harnblasenkarzinom bei Patienten vor dem 45. Lebensjahr stellt eine Seltenheit dar. Danach jedoch steigt das Tumorkommen, dessen Maximum dann zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr erreicht wird. In Deutschland beträgt die Inzidenz z.B. in der Altersgruppe der 45-50jährigen 3/100 000, bei den über 80-jährigen sind es schon 200/100 000 Betroffene. Durch höhere Belastungen mit kanzerogenen Stoffen ist in Industrieländern das Vorkommen von Harnblasenkarzinomen deutlich erhöht im Vergleich zu landwirtschaftlich geprägten Ländern. Weltweit sterben jährlich ca. 130 000 Menschen an diesem Karzinom [4, 7, 8].

2.3 Ätiologie und Prävention

Mit zunehmendem Alter steigt die Häufigkeit des Harnblasenkarzinoms. In einer immer älter werdenden Gesellschaft wird das Thema in Zukunft deshalb eine zunehmende Bedeutung erhalten. Hinzu kommen mehrere zusätzliche Risikofaktoren:

Rauchen und berufliche Exposition mit aromatischen Aminen gelten heute als gesicherte ursächliche Faktoren für das Harnblasenkarzinom. Man geht davon aus, dass ca. 50% der durch dieses Karzinom verursachten Todesfälle bei Männern und 25% bei Frauen, d.h. ca. 2700 Fälle pro Jahr durch Expositionsprophylaxe bzw. Nichtrauchen, vermeidbar wären. Obwohl β -Naphthylamin (2-Naphthylamin), das aromatische Amin mit der höchsten Kanzerogenität, schon lange vom Markt genommen wurde, sind die Folgen wegen einer Latenzzeit von bis zu 40 Jahren noch deutlich zu erkennen. Es wurde vor allem in der Gummiindustrie als Antioxidans verwendet und ist heute als Ursache für das Blasenkarzinom als Berufskrankheit anerkannt [7, 9]. Man weiß jetzt, dass die Metabolisierung zu hochreaktiven ultimativen Karzinogenen mit

konsekutiver DNA-Bindung für die Karzinogenität und die Organotropie der aromatischen Amine verantwortlich ist [10].

Für die Allgemeinbevölkerung ist sicher das Rauchen neben dem Lebensalter der wichtigste Risikofaktor. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist jedoch weniger eng als beim Bronchialkarzinom [5]. Abhängig von „pack years“, der Tabakart, dem Filtergebrauch bzw. der Inhalation des Rauches ist das Risiko bis zu 6-fach erhöht. Es ist auch erwiesen, dass sich das Karzinomrisiko nach Aufgabe des Rauchens unmittelbar reduziert, jedoch erst nach sehr langer Zeit sich wieder dem von Nichtrauchern annähert. Obwohl der genaue Mechanismus der Kanzerogenität des Zigarettenrauchens noch nicht vollständig geklärt ist, geht man derzeit davon aus, dass der Kontakt des Urothels mit den über den Zigarettenrauch inhalierten aromatischen Aminen 4-Aminobiphenyl und o-Toluidin die wahrscheinlichste Ursache ist.

Weitere gesicherte ätiologische Faktoren sind die Medikamente Cyclophosphamid (dosisabhängig, 9-fach erhöhtes Risiko), Phenacetin (3-9-faches Risiko) und Bestrahlungen im Beckenbereich. Strahlenkarzinome zeigen eine lange Latenzzeit, man kann jedoch eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung feststellen [11, 12]. Neben einer chronischen Zystitis birgt auch eine Harnableitung mit Dauerkatheter, z.B. bei einer Querschnittslähmung ein erhöhtes Risiko. In der Diskussion sind noch verschieden Gifte im Trinkwasser, wie Arsen oder Nitrat.

Zur Prävention des Harnblasenkarzinoms steht sicherlich an oberster Stelle das Nichtrauchen. Des Weiteren sollte eine Exposition gegenüber Gefahrstoffen, so weit bekannt, vermieden werden. Ist eine Therapie mit Cyclophosphamid indiziert, wird zu einer Gabe von MESNA (Mercapto-ethansulfonat-Natrium) geraten [4, 8, 9].

2.4 Klassifikation

Blasentumoren werden nach den Regeln der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) bezüglich ihrer Ausdehnung und dem Differenzierungsgrad durch das TNM-System klassifiziert. TNM bedeutet dabei „Tumour-Node-Metastasis“. Die aktuelle Klassifizierung ist seit 2002 gültig. Seit 1987 entsprechen die Kriterien auch denen des „Manuals for Staging Cancer“ [13] vom American Joint Committee on Cancer (AJCC). Hier erfolgt eine Einteilung in die Stadien 0-4.

Nach den UICC-Kriterien steht das T-Stadium für die Tumorausbreitung. Im Ta und Tis-Stadium wird die Basalmembran noch nicht erreicht. Ein T1-Tumor hat diese Membran durchdrungen und infiltriert die subepitheliale erste Muskellage. T2a bzw. T2b-Tumoren erreichen die tieferen Schichten der Wandmuskulatur. Bei T3a und T3b wird das umliegende Fettgewebe infiltriert, T4a und T4b erfassen die umliegenden Organe bzw. die Beckenwand.

Das Grading zeigt die zelluläre Aggressivität im Tumorgewebe an. Hier gibt es mehrere Stufen, von G0 bis G1 (gut differenziert), über G2 (mäßig differenziert), bis zu G3 (schlecht differenziert). Aufgrund der genetischen Instabilität des Harnblasentumors haben Erkenntnisse der letzten Jahre zu einer weiteren Einteilung in sogenannte Low-grade - und High-grade-Tumoren geführt.

Des Weiteren wird der Lymphknotenstatus (N1-3) berücksichtigt. N1 steht für solitäre Lymphknotenmetastasen <2cm Durchmesser. N2 bedeutet solitäre oder multiple regionäre LK-Metastasen mit 2-5 cm in der größten Ausdehnung. Das Stadium N3 zeigt eine regionäre LK-Metastase mit > 5cm Durchmesser an. Fernmetastasen werden mit M1 gekennzeichnet.

Eine Besonderheit stellt das Carcinoma in situ dar. Diese flache, rein intraepitheliale Läsion muss wegen ihrem hohen Maß an Aggressivität zu den G3-Tumoren eingeteilt werden.

Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms nach UICC (2002)

TNM - Klinische Klassifikation

Primärtumor

- Ta** Nichtinvasiv papillär
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Subepitheliales Bindegewebe
- T2** Muskulatur
 - T2a** Innere Hälfte
 - T2b** Äußere Hälfte
- T3** Perivesikales Fettgewebe
 - T3a** Mikroskopisch
 - T3b** Makroskopisch (extravesikaler Tumor)
- T4** Prostata, Uterus, Vagina, Beckenwand oder Bauchdecke
 - T4a** Prostata, Uterus, Vagina
 - T4b** Beckenwand, Bauchdecke

Lymphknoten

- N1** Solitär bis 2 cm
- N2** Solitär > 2 - 5 cm, multipel bis 5 cm
- N3** > 5 cm

Fernmetastasen

- M1** Fernmetastasen

pTNM - pathologische Klassifikation

Histopathologisches Grading

- G1** Gut differenziert
- G2** Mäßig differenziert
- G3** Schlecht differenziert/undifferenziert

Nach der WHO-2004-Klassifikation unterscheidet man deshalb im TaG1-Stadium zwischen dem PUNLMP (Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential) und gut differenzierten papillären Karzinomen. TaG2-Tumore werden weiter in gut bzw. schlecht differenzierte papilläre Karzinome unterteilt.

Das Carcinoma in situ muss auch in dieser Einteilung auf Grund der genetischen Instabilität zu den High-grade-Tumoren geordnet werden.

Bei Erstdiagnose weisen ca. 75-85% der Patienten ein oberflächliches, auf die Mucosa begrenztes Harnblasenkarzinom auf. Der restliche Anteil stellt sich bereits mit einem muskelinvasiven bzw. metastasierten Stadium erstmalig vor.

Um allen Patienten eine gezielte und stadiengerechte Therapie anbieten zu können, ist die Tumoreinteilung nach UICC und die Analyse der genetischen Stabilität von großer Bedeutung [4, 14, 15].

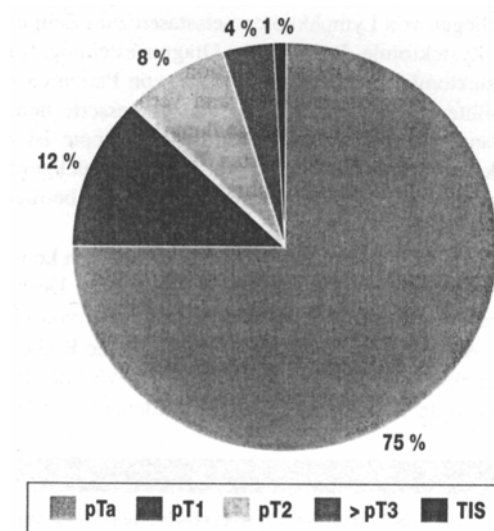


Abb.2) Grafik zur prozentualen Verteilung des histologischen Tumorstadiums von Blasenkarzinomen bei Diagnose [16]

2.5 Metastasierung

Man unterscheidet zwischen lymphogener und hämatogener Metastasierung. Sie ist abhängig vom Tumorstadium und kann ab dem Durchbruch des Tumors durch die Basalmembran erfolgen. Bei zystektomierten Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung zwischen 13-28%, wobei die Mehrzahl der befallenen Lymphknoten bei der Zystektomie makroskopisch unauffällig ist.

Im Stadium Ta-T1 beträgt das Risiko eines Lymphknotenbefalls ca. 5%, im Stadium T2 schon 23%, im Stadium T3 sind 46% der Patienten betroffen und bei T4 liegt das Risiko bei 42%. Am häufigsten ist die obturatorische Region (74%) und der Bereich der A. iliaca externa (65%) befallen, in selteneren Fällen die Regionen der A. iliaca communis, der A. hypogastrica und des perivesicalen Fettgewebes. In weniger als der Hälfte der Fälle ist nur eine einzige Lymphknotenstation betroffen. Eine hämatogene Metastasierung liegt bei 7-16% aller Patienten vor.

Fernmetastasen betreffen besonders die Leber, Lunge und das Skelett. Daneben sind das ZNS und endokrine Organe wie Nebenniere und Schilddrüse weitere Prädilektionsstellen. Eine Ausbreitung per continuitatem erfolgt in Prostata, Uterus, Vagina und Peritoneum [2, 4].

2.6 Allgemeine Prognosefaktoren

Als wesentliche Prognosefaktoren gelten die Infiltrationstiefe und der Differenzierungsgrad des Karzinoms. Sie hängen eng zusammen und bestimmen die Behandlungsstrategie maßgeblich. In mehr als 60% der Fälle sind nichtinvasive Urothelkarzinome hochdifferenziert. Muskelinvasiv wachsende Karzinome weisen dagegen sehr häufig eine mäßige oder schlechte Differenzierung auf. In nur 1% der Fälle kommt es bei Patienten mit Ta-Tumoren zu einer Metastasierung, ihre 5-Jahres-Überlebensprognose liegt bei 99,3%. Bei Patienten mit TaG1-3 und T1G1-2 Tumoren

liegen die korrigierten Überlebensraten fünf Jahre nach der transurethralen Resektion zwischen 81-96%. Ungünstiger sieht die Prognose bei Patienten mit T1G3-Tumoren aus. Sie haben eine hohe Tumorprogressionsrate und 36% der Erkrankten sterben innerhalb von fünf Jahren. Je tiefer der Tumor die Harnblasenwand durchdrungen hat, umso größer ist auch die Wahrscheinlichkeit eines Einbruchs in die Blut- und Lymphgefäße und damit umso schlechter die Prognose. Wurden Fernmetastasen diagnostiziert, sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit noch einmal dramatisch.

Um die Angaben zur Prognose zu verbessern bzw. um den Patienten individuellere Informationen zum Krankheitsverlauf geben zu können, wird seit vielen Jahren intensiv geforscht. Die Suche nach einem idealen Marker, der sowohl Krankheitsverlauf, als auch Therapieerfolg vorhersagen kann, gibt es derzeit noch nicht [4, 17].

2.7 Klinik

Das klassische Leitsymptom ist in 85% der Fälle die schmerzlose Hämaturie (Mikro-/Makrohämaturie) und Leukozyturie [15]. Zu beachten ist, dass kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Hämaturie und dem Ausmaß der Krebserkrankung besteht. Allgemeine Symptome wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Anämie oder Beinschwellungen können auch auf ein malignes Geschehen hinweisen. Therapieresistente Dysurie bzw. neu aufgetretene Pollakisurie, Drangsymptomatik oder Flankenschmerzen (aufgrund einer Harnstauungsniere bei muskelinvasivem Karzinom) müssen ebenfalls als verdächtige Symptome angesehen werden und umgehend abgeklärt werden [2].

In ca. 15-20% der Fälle ist das Harnblasenkarzinom anfangs symptomlos, was eine Früherkennung erschwert. Eine Screening auf eine asymptomatische Hämaturie ist jedoch aufgrund des geringen positiven prädiktiven Wertes von nur 0,5% nicht allgemein zu empfehlen [4]. Einzig bei Risikopatienten wie starken Rauchern,

Menschen mit positiver Familienanamnese bzw. beruflicher Exposition machen solche Maßnahmen derzeit Sinn [18].

2.8 Diagnostik

Vor jeder Therapie muss eine ausführliche Diagnostik stehen. Sie dient der Sicherung der Verdachtsdiagnose und legt die Basis für eine exakte stadien- und prognoseorientierte Therapieplanung. Außerdem kann so das Ergebnis der Behandlung mit der Ausgangssituation verglichen werden.

2.8.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Am Anfang der Diagnostik steht stets eine genaue Anamnese. Änderungen des Miktionsverhaltens, wie Hämaturie, Pollakisurie usw. müssen abgefragt werden, genauso wie das Bestehen möglicher Risikofaktoren und früherer Erkrankungen bzw. eventuell stattgefundenen Bestrahlungen im Beckenbereich. Eine gründliche körperliche Untersuchung ist die Basis. Dabei spielt vor allem die bimanuelle Tastuntersuchung eine Rolle. Diese ist jedoch nur bei fortgeschrittenen Tumorstadien aussagekräftig [18].

2.8.2 Zystoskopie

Referenzstandard sowohl für Erstdiagnose, als auch für die Nachsorge, ist die Zystoskopie. In einer Studie von Herr und Kollegen aus dem Jahr 2002 wurde die Sensitivität der zystoskopisch-zytologischen Diagnose mit dem histopathologischen Befund an 144 papillären Ta/T1-Tumoren verglichen. Dabei wurden mit dem Zystoskop 93% aller histologischen TaG1-Tumoren bereits makroskopisch erkannt. Bei den TaG3-Tumoren wurden 59%, bei T1-Tumoren 60% richtig beurteilt. Eine Ausnahme bezüglich der Qualität dieser Methode stellt nur das Carcinoma in situ dar, welches nachweislich mit der Weißlichtendoskopie in nur ca. der Hälfte der Fälle entdeckt wird. Aus diesem

Grund folgt standardmäßig eine urinzytologische Untersuchung, welche nachfolgend genauer beschrieben wird. So können in fast allen Fällen, insbesondere jedoch beim Carcinoma in situ, die Ergebnisse gesteigert werden. Neben der Tumordetektion kann durch fraktionierte Gewebeentnahme an verschiedenen Stellen die Diagnose zudem histopathologisch gesichert werden [19, 20].

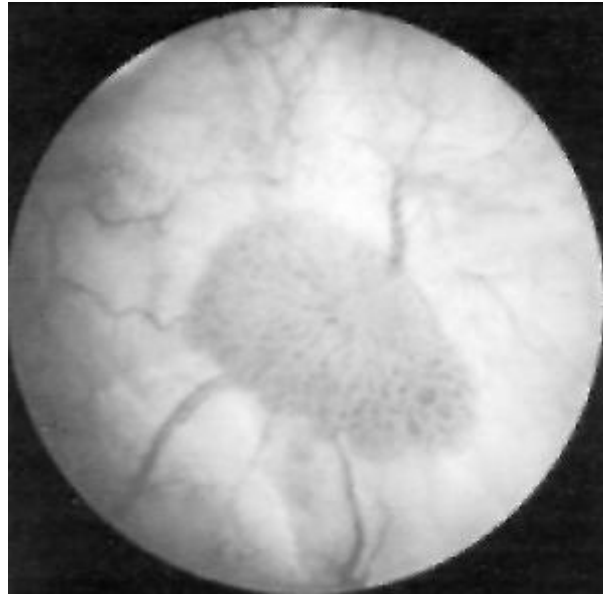


Abb.3) Zystoskopiebefund bei kleinem, gut differenzierten, papillären Harnblasentumor [18]

2.8.3 Urinzytologie

In die Zystoskopie eingebunden ist die Gewinnung von Urin, bzw. Blasenspülflüssigkeit, welche zur urinzytologischen Untersuchung verwendet wird. Weil über 95% der urothelialen Tumoren primär vom Uroepithel ausgehen, können abgeschilferte Tumorzellen im Urin nachgewiesen werden [5, 7]. Die Urinzytologie hat sowohl in der Basis- als auch der Rezidivdiagnostik Bedeutung. Leider ist ihre Sensitivität bei den verschiedenen G-Stadien sehr unterschiedlich. Besonders Low-Grade-Tumoren werden wegen der Ähnlichkeit der Tumorzellen mit dem gesunden Urothel nur sehr schwer erkannt. Bei G1-Tumoren liegt die Sensitivität der Untersuchung bei unter 40%, steigert

sich dann aber bei G2-Tumoren auf 75-80%. Ihr Nutzen zeigt sich vor allem bei G3-Tumoren mit einer Sensitivität von 85-95%, inkl. des Carcinoma in situ mit einer Treffsicherheit von 95% [8] und stellt damit eine optimale Ergänzung zur Zystoskopie dar. Nicht zu vernachlässigen ist mit 94% die sehr hohe Spezifität dieser Methode, d.h. die Zahl falsch positiver Ergebnisse ist sehr gering [21].

2.8.4 Molekulare Marker

In den letzten Jahren wurden verschiedene Harnblasentumormarker erforscht, die mittels Untersuchung des Urins bestimmt werden können. Durch sie werden an abgeschilferten Tumorzellen Oberflächenantigene, Kernatypien oder Genexpressionen nachgewiesen.

Die meiste Beachtung findet derzeit der FISH-Test. Es handelt sich dabei um eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [22, 23]. Dabei werden fluoreszierende zentromerische und locusspezifische DNA-Proben eingesetzt, um Urothelzellen mit chromosomalen Anomalien zu erkennen [24]. Diese in Studien erprobte Methode wird v.a. zur Verlaufskontrolle benützt. Nächste größte Bedeutung kommt dem NMP-22-Test, der mittels eines Enzym-Immunoassays (ELISA) das „nuclear matrix proteins 22“ nachweist, zu. Dieses Protein gehört zum Mitoseapparat und ist so an der Zellteilung mitbeteiligt [25]. Das NMP22 hat mittlerweile eine Zulassung für Primärdiagnostik, Screening und Verlaufskontrolle des Harnblasenkarzinoms. Mit einer reproduzierbaren Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 92% weist dieser Test eine viel versprechende Zukunft auf [14, 26, 27].

Insgesamt zeigen die molekularen Marker eine höhere Sensitivität beim Finden von low-grade-Tumoren im Vergleich zur Zytologie, bei high-grade-Tumoren, liegt die Spezifität jedoch noch darunter. Aus diesem Grund sollten sie derzeit nur in Kombination mit der Zytologie eingesetzt werden. Klar ist auch, dass kein einzelner

Marker in der Lage ist, genaue diagnostische Aussagen zu machen, einzig sinnvoll ist ihre Kombination [28].

2.8.5 Sonographie

Die Sonographie wird zur Initialabklärung einer Hämaturie standardmäßig eingesetzt. Die nichtinvasive Methode dient der Beurteilung von Harnblase, Nieren und Leber. Sie ermöglicht das Erkennen solider Raumforderungen, exophytischer Auswüchse ins Blasenlumen, oder einer Harnstauung. Außerdem ist ab einem Durchmesser von 2,5cm ein Nachweis pelviner und lumbaler Lymphknotenmetastasen möglich.

Da z.B. Blasenwandverdickungen oder Trabekulierungen infolge einer Prostatahyperplasie mit einem Tumor verwechselt werden können, bzw. oberflächliche Tumoren oder Carcinoma in situ nur sehr schwer zu erkennen sind, kann eine weitere endoskopische Abklärung durch diese Methode jedoch nicht ersetzt werden [8, 15].



Abb.4) Kleiner papillärer Tumor in der Sonographie [18]

2.8.5 Infusionsurogramm

Hier können Harnblasenkarzinome, bzw. andere Tumore und Fremdkörper, als Aussparungen bzw. Füllungsdefekte des gespritzten Kontrastmittels nachgewiesen werden. Diese Methode ist vor allem bei High-grade-Tumoren angezeigt und bei muskelinvasiven Tumoren zur Verlaufsbeurteilung und Therapieplanung nötig. Bei allen Tumorgraden kann sie zum Ausschluss eines Befalls des oberen Harntrakts verwendet werden, da dort in ca. 3% der Fälle ein Zweittumor auftritt. Außerdem dient sie zur funktionalen Bewertung der renalen Ausscheidung, die besonders bei muskelinvasiven Karzinomen beeinträchtigt sein kann [18, 24].

2.8.6 Weitere bildgebende Verfahren

Das Computertomogramm (CT) ist zur Beurteilung des Harnblasenkarzinoms nur bedingt geeignet. Vergrößerte Lymphknoten können erst ab einem Durchmesser von ca. 10 mm erkannt werden, Mikrometastasen überhaupt nicht. Wandüberschreitungen, Infiltrationen in Nachbarorgane und Lebermetastasen weist man dagegen sehr gut mit dem CT nach.

Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität ist die Kernspintomographie (MRT) dem Computertomogramm nicht wesentlich überlegen. Einzig die Verwendung des Kontrastmittels Gadolinium liefert geringfügig bessere Resultate. Beide genannten Methoden weisen die deutliche Tendenz auf, den Tumorbefall im Becken zu überschätzen und sind zum exakten Tumorstaging nicht geeignet. Ebenso hat die Positronenemissionstomographie (PET) zu keiner deutlichen diagnostischen Verbesserung bezüglich des N- und M-Stadiums geführt. Eine konventionelle Röntgenthoraxaufnahme wird zum Ausschluss thorakaler Metastasen durchgeführt.

Zum Erkennen von Knochenmetastasen wird bei entsprechender Symptomatik und bei erhöhter Alkalischer Phosphatase (AP) eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Hier fällt ein Tumorbefall durch eine Mehranreicherung des gespritzten Isotops auf. Leider ist dieses Zeichen jedoch unspezifisch und muss wiederum durch gezieltes Röntgen genauer analysiert werden [7, 18].

2.9 Staging

Nicht alle der vorher aufgeführten diagnostischen Maßnahmen müssen bei jedem Patienten durchgeführt werden. Nur bei 20-30% der Patienten liegt bei Erstdiagnose histologisch ein muskelinvasiver Tumor vor, bei dem vor einer radikalen Therapie eine exakte Analyse der aktuellen Tumorausbreitung erfolgen muss. Nur in diesem Fall sind Röntgenthoraxaufnahmen, CT/MRT/PET und Skelettszintigraphie unbedingt nötig. Die aus den Untersuchungen festgestellten Erkenntnisse über die Ausbreitung und Infiltrationstiefe führen, wie oben dargestellt, zur Zuteilung eines TNM - Stadiums. Dieses dient als Grundlage für das weitere therapeutische Vorgehen [4].

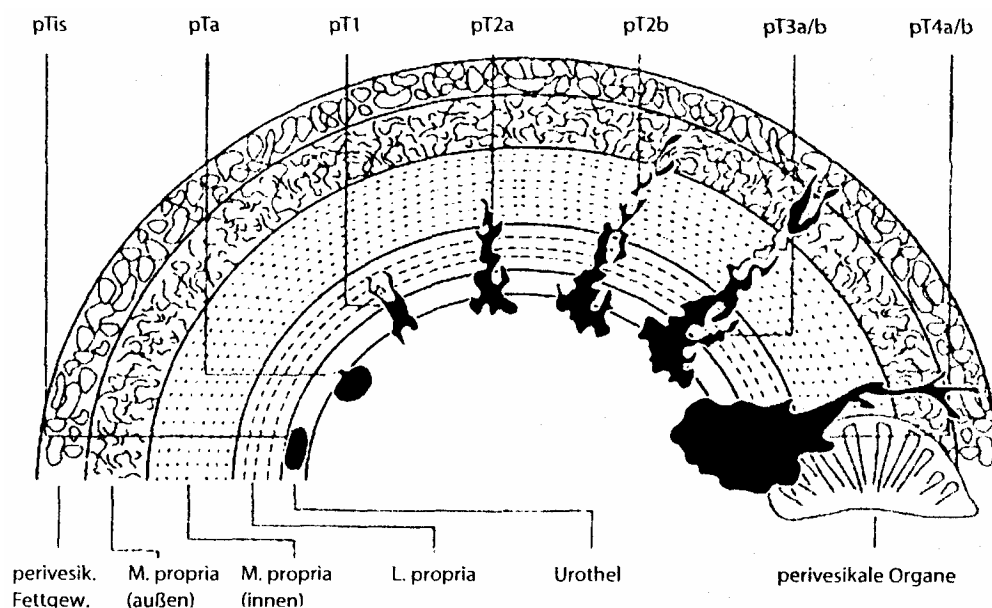


Abb.5) Grafische Darstellung der Stadien beim Harnblasenkarzinom [10]

2.10 Therapieverfahren

Abhängig von der Histologie kann der Krankheitsverlauf beim Harnblasenkarzinom völlig unterschiedlich sein, weshalb stadienadaptierte Therapien nötig sind.

2.10.1 Transurethrale Resektion des Blasentumors und Photodynamik

Die transurethrale Resektion des Blasentumors (TURB) mit einer elektrischen Schlinge hat bei allen papillären Tumoren sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung. Der Tumor wird fraktioniert reseziert, es werden Proben entnommen und untersucht. Ist eine komplette Tumorsektion nicht möglich, bzw. konnte im pathologischen Präparat keine Muskulatur nachgewiesen werden, oder wurde ein Ta/T1-High-risk-Tumor entdeckt, muss nach 1-6 Wochen nachreseziert werden. Bei Low-risk-Tumoren, wie einem monofokalen pTa-G1-Tumor, werden wegen des geringen Progressionsrisikos nur fakultativ Nachresektionen durchgeführt. In diesem Fall sind anschließend auch keine weiteren Therapien mehr nötig [4, 5].

Seit einigen Jahren steht für die oberflächlich gelegenen Tumoren zusätzlich die 5-Aminolävulinsäureinduzierte Fluoreszenzendoskopie (AFE) zur Verfügung. Innerhalb der Operation kann durch Analyse der Intensität fluoreszenzpositiver Areale eine Aussage über die Malignität der untersuchten Läsionen getroffen werden. Durch diese photodynamische Diagnosemethode (PDD) werden v.a. Carcinomas in Situ mit einer Steigerung von über 40% im Vergleich zur Weißlichtendoskopie detektiert. So konnte die hohe Zahl der Residualtumoren nach transurethraler Weißlicht-Resektion signifikant reduziert werden [4, 5].

2.10.2 Blaseninstillationen mit Chemotherapeutika und BCG

Gemäß der EORTC-Metaanalyse von 2004 wird heute meist direkt postoperativ nach TURB eine chemotherapeutische intravesicale Instillation, z.B. mit Mitomycin C oder

Epirubicin, angeschlossen. Dies dient dazu, die noch zirkulierenden Tumorzellen bzw. noch vorhandene Tumorreste zu behandeln und beugt damit Rezidiven bzw. einer Tumorprogression vor. Die EORTC-Studie zeigte eine Reduktion des Rezidivrisikos um 39%, im Vergleich zur alleinigen TURB [29].

Für die Intermediate-risk-Tumoren bei den nicht-invasiven Tumoren empfiehlt sich etwa eine Rezidivprophylaxe mit chemotherapeutischen Instillationen oder auch durch eine intravesikale Immuntherapie mit BCG, welche nachfolgend noch genauer erläutert wird. Beide Therapieformen sind für diese Risikogruppe gleichwertig.

Das High-risk-Karzinom (z.B. ein pT1G3-Tumor) stellt durch seine hohe Rezidivrate und Progressionswahrscheinlichkeit eine besondere Herausforderung dar. Als Standard wird heute eine BCG-Immunprophylaxe als Langzeittherapie empfohlen und der intravesikalen Chemotherapie vorgezogen. Jedoch muss der weitere Therapieverlauf, aufgrund unterschiedlichen Befindens der Patienten, oft individuell entschieden werden. BCG ist die Abkürzung für „Bacillus Calmette-Guerin“, einem virulenten Tuberkelbakterium, welches nach Installation in der Harnblase eine lokale Immunreaktion mit Aktivierung von mononukleären Immunozyten und Zytokinen auslöst. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht geklärt [30-33].

Eine Sonderstellung bei den nicht-invasiven Tumoren nimmt das Carcinoma in Situ (CIS) ein. Da es sich beim Carcinoma in situ, trotz des rein intraepithelialen Befalls, um einen äußerst aggressiven Tumor handelt, sind besondere Maßnahmen nötig. Standardtherapie sind im Anschluss an die TURB intravesicale BCG-Instillationen, Zytostatika (auch Mitomycin C, Doxorubicin oder Epirubicin), oder eine Kombination von beidem [4, 7, 34].

Es gibt keine standardisierten Therapieschemata für die intravesikale Chemo- bzw. Immuntherapie mit BCG. Gemeinsam ist ihnen die sogenannte Induktionsphase über

einen Zeitraum von sechs bis acht Wochen und eine Erhaltungsphase, entsprechend einer Langzeittherapie. Diese Phase kann sich über mehrere Jahre erstrecken.

Ebenso gibt es keinen festgelegten Zeitpunkt zum Therapiebeginn nach der TURB. Man hat festgestellt, dass für die Chemoprophylaxe ein früher Beginn, d.h. direkt im Anschluss bis wenige Tage danach sinnvoll und vorteilhaft ist. Um bei einer BCG-Immuntherapie jedoch systemische Nebenwirkungen vermeiden zu können, wird hier zu einem Beginn der Behandlung frühestens zwei Wochen nach erfolgter transurethraler Resektion geraten [35].

2.10.3 Radikale Zystektomie und Harnableitung

Als Goldstandard beim muskelinvasiven Karzinom (T2-T4a, N0-X, M0) gilt die radikale Zystektomie. Das beinhaltet sowohl die komplette operative Entfernung der Harnblase als auch eine pelvine Lymphadenektomie. Das Behandlungsziel ist die Heilung der Erkrankung durch vollständige Entfernung des Tumors. Die Lymphadenektomie hat sowohl diagnostische Bedeutung, als auch therapeutische. Sie erlaubt ein genaueres Staging und führt zu höheren Überlebensraten durch die Entfernung gering befallener Lymphknoten.

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) beinhaltet diese Operation beim Mann die Entfernung von Harnblase, Prostata und Samenblasen. Eine Urethrektomie ist indiziert, wenn die prostatistische Harnröhre befallen ist, oder bei positivem Harnröhrenabsetzungsrand. Bei der Frau werden Harnblase, Uterus, Adnexe und die vordere Vaginalwand entfernt. Die Lymphknotendissektion erstreckt sich auf die Fossa obturatoria und die externen iliakalen Gefäße. Die Mortalität bei der radikalen Zystektomie liegt bei ca. 1,2-3,7%. Eine häufig vorübergehende Frühmorbidity liegt bei ca. 30% [7, 36, 37].

Wurde eine radikale Zystektomie nötig, folgt die Herstellung einer neuen Harnableitung. Als einfach und sicher gilt das inkontinente Ileum-Conduit. Diese Methode wird vor allem bei Patienten über 70 Jahren, bei neurologischen oder psychiatrischen Nebendiagnosen, oder in der palliativen Situation gewählt [34]. Dafür schaltet man ein Stück des terminalen Ileums aus und implantiert es als Stoma in den Unterbauch. Am anderen Ende des Ileumabschnitts werden die Ureteren eingeleitet. Eine zweite Möglichkeit besteht in der Harnleiter-Darm-Implantation, wobei die Ureteren antirefluxiv in das Sigma implantiert werden. Hierzu ist jedoch ein intakter Sphinkter an nötig. Außerdem besteht das Risiko rezidivierender Infektionen. Beim kontinenten Pouch wird kein Reservoir an die Harnröhre angeschlossen. Man konstruiert aus Dünn- oder Dickdarm ein kontinentes Stoma, das dann an der Bauchdecke anastomosiert wird. Der Patient muss dieses durch Eigenkatheterisierung entleeren. Meist wird diese Art der Harnableitung bei Tumorbefall der Harnröhre angewendet.

In den letzten Jahren wird der orthotope Blasenersatz vermehrt verwendet. Die Neoblase wird aus Darmanteilen, meist dem terminalen Ileum, gefertigt. Mit dieser Methode kann die Kontinenz in einem hohen prozentualen Anteil hergestellt werden. Die Entleerung erfolgt passiv über die Bauchpresse [7, 34].

Bei allen Methoden der Harnableitung nach radikaler Zystektomie ist die längerfristige Lebensqualität der Patienten erhöht [38].

2.10.4 Alternative und adjuvante Therapieverfahren

Als Alternative zur radikalen Zystektomie bestehen weitere Behandlungsmöglichkeiten. Prinzipiell ist für das fortgeschrittene Harnblasenkarzinom auch eine Radiotherapie denkbar, da Urothelkarzinome, mit Ausnahme des Carcinoma in situ, grundsätzlich strahlensensibel sind. Sie wird in 30-40 Fraktionen mit bis zu 70 Gray durchgeführt. Aufgrund der unzureichenden Studienlage kann jedoch noch nicht abschließend

beurteilt werden, ob eine alleinige Radiatio mit den Ergebnissen der radikalen Zystektomie vergleichbar ist. Zudem besteht ein Ungleichgewicht zwischen einer hohen Beeinträchtigung des Patienten durch Nebenwirkungen, wie die einer radiogenen Zystitis, Diarrhöen oder einer Proktitis und der therapeutischen Wirksamkeit [39, 40].

Bei Vorliegen verschiedener Faktoren, z.B. hohes Lebensalter, schwerwiegende Komorbiditäten, oder der starke Wunsch nach einem Blasenerhalt, die gegen eine radikale Zystektomie sprechen, gibt es noch eine weitere Option. Es handelt sich um einen multimodalen Therapieansatz aus TURB, Radiotherapie und Chemotherapie. Dieser Ansatz zeigt im Vergleich zur alleinigen radikalen Zystektomie vergleichbare Überlebensdaten. Die Nachteile, nämlich ein ungenügendes Staging, ein lebenslang notwendige konsequente Mitarbeit des Patienten und sehr hohe Kosten stehen dem Erhalt der Harnblase gegenüber [4, 41, 42].

Im häufigsten Fall wird eine Chemo-bzw. Radiotherapie nicht statt einer Operation, sondern zusätzlich zur radikalen Zystektomie veranlasst. Je nach dem Zeitpunkt der Chemotherapie im Behandlungsverlauf ergeben sich unterschiedliche Therapieansätze. Die neoadjuvante Chemotherapie wird definitionsgemäß vor der Operation durchgeführt. Sie dient der Reduzierung des Tumorumfanges und kann in bestimmten Fällen den Harnblasenerhalt ermöglichen [43]. Ein wichtiges Ziel stellt auch die Behandlung von okkulten Lymphknotenmetastasen dar, vor allem dann, wenn nur von einer Mikrometastasierung ausgegangen wird. Ein Beweis der Reduzierung von Mikrometastasen durch eine neoadjuvante Chemotherapie ist jedoch noch nicht erbracht worden.

Lange Zeit war die Studienlage zur neoadjuvanten Chemotherapie enttäuschend, da sie keine signifikanten Verbesserungen der Prognose der Patienten nachweisen konnte. Es zeigte sich zwar die Tendenz einer Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit, aber

es konnten nur in Ausnahmen [44, 45] und Subgruppenanalysen [46] statistisch signifikante Unterschiede präsentiert werden.

Eine Metaanalyse von 2005 über insgesamt elf randomisierte Studien mit zusammengezählt 3005 Patienten, therapiert mit neoadjuvanter Chemotherapie, konnte dann aber einen signifikanten Überlebensvorteil von 5% nach fünf Jahren zeigen. Es kam zu einer 50%-igen Gesamtüberlebensrate bei der neoadjuvant therapierten Patientengruppe, im Gegensatz zu 45% bei der Kontrollgruppe, die allein eine Zystektomie bzw. Strahlentherapie erhalten hatten [47]. Insgesamt ist die Datenlage weiterhin nicht eindeutig. Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse kann man laut der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) von keinem sicheren Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie für den Patienten ausgehen. Im Einzelfall kann diese jedoch empfohlen werden [4].

Als adjuvant wird der chemotherapeutische Einsatz nach dem chirurgischen Eingriff bezeichnet. Diese Therapieform wird postoperativ im Falle einer bereits organüberschreitenden Erkrankung oder histologisch nachgewiesenem Befall der regionären Lymphknoten angewendet. In vielen randomisierten Studien wurde eine lokale Therapie plus einer adjuvanten Chemotherapie mit den Ergebnissen einer alleinigen Operation verglichen. Leider waren die einzelnen Studienpopulationen oft zu klein, um signifikante Unterschiede zeigen zu können. Ebenso war die statistische Auswertung zweifelhaft und eine 1999 von Pamar et al durchgeführte systematische Untersuchung vieler Studiendaten sah keine Evidenz dafür, dass das Leben von Patienten mit invasivem Harnblasenkarzinom durch diese Therapie verbessert würde [48-51].

Eine aus dem Jahr 2005 stammende Metaanalyse mit insgesamt 491 Patienten aus sechs randomisierten Studien konnte dagegen sehr gute Ergebnisse präsentieren. Der absolute Überlebensvorteil von knapp 10% nach fünf Jahren, d.h. von 60% in der

adjuvant therapierten Gruppe, gegenüber 50% in der Kontrollgruppe mit alleiniger Zystektomie, deutet darauf hin, dass der adjuvante Ansatz der neoadjuvanten Variante bevorzugt werden sollte [52]. Die weltweit größte Phase-III Studie zur adjuvanten Chemotherapie für Patienten mit histologisch nachgewiesenen positiven Lymphknoten zeigte ein progressionsfreies Überleben von 40% [53], was ca. 20% über der zu erwarteten Überlebenszeit bei alleiniger Operation liegt. Die Patienten erhielten dabei entweder eine Therapie nach dem MVAC-Schema oder Cisplatin/Methotrexat.

Insgesamt gibt es also auch bei diesem Therapieansatz kontroverse Meinungen und Erfahrungen, insbesondere in dem Punkt, welche Patientengruppe genau den größten Nutzen aus dieser Behandlung zieht. Derzeit liegen noch zu wenige fertig ausgewertete Studienergebnisse vor, um die Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie definitiv festlegen zu können und deshalb stellt sie im Moment kein Standardtherapieverfahren im Falle einer isolierten lokal fortgeschrittenen Erkrankung dar [54, 55].

Unabhängig vom Zeitpunkt des Einsatzes hat sich in vielen Studien herausgestellt, dass eine Polychemotherapie einer Monotherapie grundsätzlich überlegen ist, wie z.B. das MVAC- Schema im Vergleich mit einer Einzelsubstanz [56, 57]. Dieses MVAC-Schema, d.h. die Kombination von Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin/Doxorubicin und Cisplatin, bzw. CMV (Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin) galt lange als einzige Standardbehandlung für das metastasierte Harnblasenkarzinom. Basis dafür war die 1989 veröffentlichte Studie von Sternberg et al [58]. Diese Therapie führte zu Remissionsraten von 50-70%. Ungefähr die Hälfte davon waren Komplettremissionen. Es gab jedoch erhebliche Nebenwirkungen, wie Anämie, Neutropenie, Thrombopenie oder Mukositis. Außerdem entwickelten die meisten Patienten innerhalb eines Jahres ein Rezidiv und das mediane Überleben betrug nur zwölf Monate [4, 7].

In einer Phase III - Studie von 2000, die Gemcitabine in Kombination mit Cisplatin mit dem MVAC-Schema verglich, konnte gezeigt werden, dass bei sehr ähnlicher

Ansprechrate, Zeit bis zur Progression und auch Überleben, die Toxizität von Gemcitabine und Cisplatin vergleichsweise reduziert war [59, 60]. Eine 2005 veröffentlichte Langzeitauswertung dieser Studie mit einer fünf-jährigen Nachbeobachtung bestätigte die Ergebnisse der Erstauswertung [61]. Andere Arbeiten stützen ebenso die Erfahrung dieser Analyse [62, 63]. Seitdem wird die GC-Therapie nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie als Standard angesehen. Viele weitere Studien weisen zusätzlich auf eine erfolgreiche Entwicklung hin [64], z.B. konnte man in einer Phase II-Studie mit der Dreifachkombination aus Cisplatin, Paclitaxel und Ifosfamid eine hohe Remissionsrate und eine deutliche Verlängerung des Überlebens von über 20 Monaten nachweisen [65].

2.10.5 Palliative Therapie und Metastasenbehandlung

Beim bereits metastasierten Harnblasenkarzinom ist durch alleinige lokale Maßnahmen, d.h. durch Operation und Bestrahlung, kein kuratives Ergebnis mehr möglich. Eine Zystektomie wird in diesem Stadium unter palliativen Gesichtspunkten durchgeführt, wobei die Verbesserung des Allgemeinzustandes, die lokale Tumorkontrolle, die Behandlung bzw. Vermeidung von karzinombedingten Komplikationen und die bestmögliche Harnableitung die wichtigsten Kriterien sind [24].

Eine gleichzeitig durchgeführte pelvine Lymphadenektomie macht auch in palliativer Hinsicht nach derzeitiger Studienlage Sinn und kann die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöhen [66, 67]. Die Arbeitsgruppe um Stein konnte z.B. zeigen, dass bei 105 Patienten, die radikal zystektomiert worden waren, die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne darauf folgende chemotherapeutische Intervention bei 29% nach zehn Jahren lag. Eine angeschlossene Chemotherapie mit Cisplatin konnte bei 139 Patienten diese Wahrscheinlichkeit des Überlebens um 10% auf 39% erhöhen [68].

In der Palliativsituation bei manifesten Metastasen spricht man von einer induktiven Chemotherapie. Angestrebtes Ziel ist hier die Verbesserung der klinischen Symptomatik und die Verlängerung der vom Tumor abhängigen Überlebenszeit. Ihre Ergebnisse sind leider bisher, wie oben beschrieben, noch deutlich steigerbar. Obwohl in den letzten 20 Jahren die verschiedensten chemotherapeutischen Regimes angewendet wurden, konnten bisher insgesamt noch keine deutlichen Verbesserungen hinsichtlich Remission und Überlebenszeit erreicht werden. Ist es bereits zu einer multifokalen Ausbreitung der Metastasen gekommen, kann eine definitive Heilung nur noch in Ausnahmefällen erwartet werden. Wie oben bereits beschrieben erhalten die Patienten derzeit die Kombination von Gemcitabine und Cisplatin als Standardtherapie [55].

Je nach Einzelfall sind verschiedene weitere palliative Maßnahmen durchführbar.

Zunächst sollte für den Patienten eine medikamentöse Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema veranlasst werden. Bei blutenden Tumorblasen mit starken Makrohämaturien kann eine transurethrale Blutstillung erfolgen oder eine selektive arterielle Embolisation nötig sein. Diese Methoden verfügen nachweislich über eine gute Verträglichkeit bei den schwerkranken Patienten [69, 70].

Irrigationsbehandlungen der Harnblase, z.B. mit 1%iger Aluminiumkaliumsulfatlösung oder mit Formalinlösung in unterschiedlichen Konzentrationen können ebenfalls zu einer Verbesserung der Symptomatik führen. Oft kann dadurch eine Blutstillung erreicht werden, wobei die Blutung meist nach 24-36 Stunden steht. Auch hier werden selten schwere Nebenwirkungen beobachtet [71].

Symptomatische Harnstauungen werden über Nephrostomiekatheter oder endourethrale Schienen behandelt. Die Verwendung von Tumorstents ist auch möglich, z.B. benützt man sogenannte Memotherm-Stents, welche unter radiologischer Kontrolle in den Harnleiter eingeführt werden [72].

Um Spätkomplikationen zu vermeiden, kann ein chirurgischer Eingriff sinnvoll sein. Die gezielte Metastasen Chirurgie kann in ausgewählten Fällen, sowohl vor als auch nach einer Chemotherapie, einen Überlebensvorteil bringen, den Allgemeinzustand und somit die Lebensqualität verbessern [4, 73, 74].

Als letzten, derzeit noch kontrovers diskutierten Punkt, ist die palliative Radiatio zu nennen. Es werden unterschiedliche Verfahren der hypofraktionierten Bestrahlung verwendet. Die Ergebnisse sind jedoch heterogen und es wird häufig über eine Beeinträchtigung der Patienten durch Nebenwirkungen berichtet [75, 76].

2.10.6 Nachsorge

Die Nachsorge sollte an das individuelle Risiko angepasst und stadiengerecht sein. Bei allen Patienten erfolgt zunächst eine ausführliche Anamnese, da die klinische Untersuchung selten wegweisend ist. Die Laborparameter geben Anhaltspunkte für allgemeine Tumorzeichen, Leber- oder Knochenmetastasen, oder für eine Niereninsuffizienz aufgrund einer Harnstauung. Urinzytologie und Sonographie können je nach Verdacht sinnvoll sein und zusätzliche Informationen liefern [77]. Dagegen hat sich ein Nachsorge-Urogramm als wenig bzw. selten nützlich erwiesen und wird zur routinemäßigen Kontrolle nicht empfohlen [78].

Alle oberflächlichen Tumore nach Entfernung durch TURB werden dazu durch Zystoskopie und Harnblasenspülzytologie kontrolliert. Die erste sollte bereits nach drei Monaten erfolgen, da bei inkompletten Resektionen ein erhöhtes Rezidivrisiko bekannt ist [79]. Bei den Low-risk-Tumoren genügt eine zweite zystoskopische Kontrolle ein Jahr postoperativ. Eine konsequente und lebenslange Nachsorge mit regelmäßigen zystoskopischen Kontrollen ist bei High-risk-Tumoren notwendig. In den ersten beiden Jahren sollte sie alle drei Monate, danach halbjährlich durchgeführt werden.

Da das Risiko einer Progression in den ersten beiden Jahren postoperativ am höchsten ist, muss in diesem Zeitraum der Nachsorgeschwerpunkt liegen. CT-Aufnahmen von Bauch- und Beckenraum ermöglichen den Nachweis pelviner oder retroperitonealer Rezidive. Die Röntgenaufnahme des Thorax ermöglicht die Darstellung von Fernmetastasen in der Lunge. Eine Skelettszintigraphie erfolgt nicht routinemäßig [34].

Je nach individuellen Risikokonstellationen können Rezidive auch nach über zehn Jahren auftreten. Ist ein Tumorrezidiv entdeckt und behandelt worden, beginnt die Nachsorge erneut in kurzzeitigem Rhythmus und muss, abhängig von der Differenzierung des Tumors, lebenslang durchgeführt werden [24, 80].

Wurde beim Patienten eine neue Harnableitung hergestellt, ist je nach verwendeter Methode, eine zusätzliche Nachsorgeuntersuchung nötig. Neben der Kontrolle der Folgen des chirurgischen Eingriffs, wie Harnabflussstörungen oder Reflux, muss v.a. der Restharn überprüft werden und es sollten regelmäßige Elektrolyt- und Kreatininbestimmungen erfolgen [34].

2.10.7 Neue Therapieansätze

Aufgrund der begrenzten Erfolge in der momentanen Therapie des Harnblasenkarzinoms wird zunehmend an neuen Therapieansätzen, wie z.B. der Berücksichtigung der molekularen Signatur des Tumors geforscht. Während bei einer Chemotherapie alle Zellen der Toxizität ausgesetzt sind, werden bei einer Therapie z.B. mit Antikörpern, Enzyminhibitoren oder Antisense-Oligonukleotiden spezielle Rezeptoren im oder am Tumor besetzt, Signalwege blockiert oder die auch die Reparatur genetischer Schäden verhindert. Dadurch kann gezielt die Apoptose, d.h. der programmierte Zelltod beim Tumor herbeigeführt werden. Gegenstand der Studien ist vor allem der Inhibitor STI 571/ Imatinib (Glivec®) [81], der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) gegen den HER2/neu-Rezeptor [82] und Lapatinib. Dies ist

ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor, der an EGFR/HER2-Rezeptoren bindet [83]. Die Ansprechrate bei allen molekularen Substanzen war in den bisherigen Studien oft gering, dafür kam es bei einem Grossteil zu einer Stabilisierung, was z.T. auch zu einer Überlebensverlängerung geführt hat.

Eine sichere Aussage bezüglich des therapeutischen Gewinns all dieser neuen Substanzgruppen ist aber derzeit noch nicht möglich. Eine Anwendung macht bisher nur in Studienprotokollen Sinn [55, 84].

3. Das Nomogramm

3.1 Allgemeine Beschreibung eines Nomogramms

Die freie Enzyklopädie Wikipedia übersetzt den Begriff Nomogramm als „Netztafel“. Als Nomographie wird die Lehre von den Nomogrammen bezeichnet. Ein Nomogramm ist ein zweidimensionales Diagramm, an welchem eine mathematische Funktion näherungsweise abgelesen werden kann. Es enthält für gewöhnlich Skalen, an denen bekannte Werte aufgetragen sind, als auch eine Skala, auf der das Ergebnis abgelesen werden kann.

Wenn ein komplexeres Nomogramm eine Funktion zweier Variablen darstellt, dann sind zwei Skalen gegeben, auf denen die Werte der Variablen zu finden sind und eine Skala, welche die gesuchten Werte/Ergebnisse enthält. Verbindet man die beiden Punkte auf den Skalen, wo die Variablenwerte liegen durch eine Gerade, schneidet diese die Ergebnisskala. Der Schnittpunkt gibt dann den Funktionswert an [85].

Nachfolgend zwei Beispiele eines einfachen und eines komplexen Nomogramms:

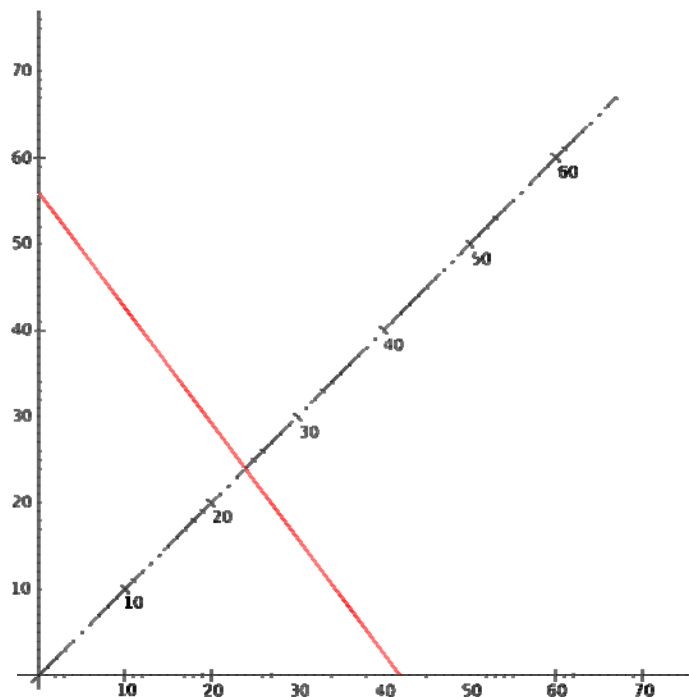


Abb.6) Beispiel für ein einfaches Nomogramm [85]

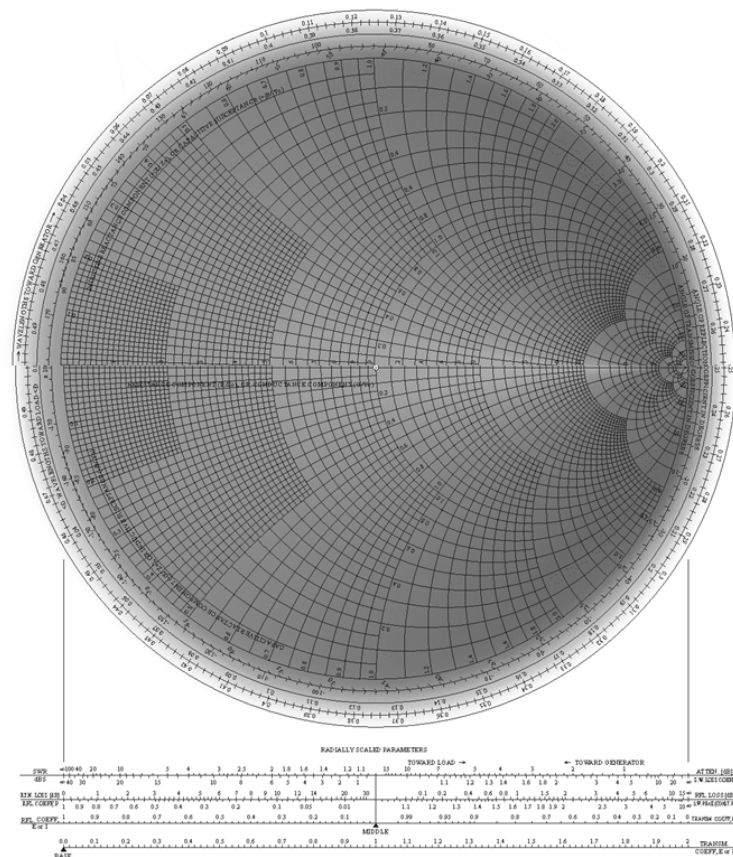


Abb.7) Beispiel für ein komplexes Nomogramm [85]

3.2 Anwendungsgebiete

Nomogramme werden in vielen Bereichen angewendet, z.B. in der Mathematik, wie es die Arbeit „Über die Anwendung eines Nomogramms zur Summenverteilung nach der Winkeltransformation“ [86] veranschaulicht, aber auch in der Architektur, in der Physik und vielen weiteren Gebieten der Wissenschaft. Die Medizin verwendet sie in ganz unterschiedlichen Bereichen schon lange mit Erfolg. In der Pathologie werden sie z.B. verwendet, wie der Artikel „Zur Anwendung des Rektaltemperatur-Todeszeit-Nomogramms am Leichenfundort“ [87] von A. Albrecht zeigt, um den Todeszeitpunkt einer Person exakter feststellen zu können. Die Körperoberfläche eines Menschen kann ebenso damit berechnet werden, was z.B. für die Dosierung von Zytostatikas eine Rolle spielt, oder man benutzt sie für die Bestimmung der Größe verbrannten Hautareals [88].

Im Gebiet der Urologie werden Nomogramme bereits seit einiger Zeit in der Überlebensanalyse bei Patienten mit Nierenzellkarzinom [89] bzw. zur Prognoseabschätzung für Patienten mit Prostatakarzinom verwendet [90-92]. Zudem veröffentlichten Shariat und Kollegen 2005 eine Arbeit über die Anwendung eines Nomogramms für nicht-muskelinvasive Blasenkarzinome. Diese bezog sich auf die Rezidivwahrscheinlichkeit und die Wahrscheinlichkeit der Progression der Erkrankung bei Patienten mit Ta, T1 oder Cis-Stadien von urothelialen Blasentumoren [93]. 2006 erschien außerdem eine Publikation von Karakiewicz und Kollegen, mit dem Titel „Precystectomy Nomogram for Prediction of Advanced Bladder Cancer Stage“. Darin wurde festgestellt, dass multivariate Nomogramme der alleinigen Aussagekraft der TURB überlegen sind [94].

3.3 Andere Prognosemethoden im Vergleich

Um nach einer radikalen Zystektomie seine Patienten bezüglich Prognose, Rezidivrisiko, evtl. nötiger adjuvanter Chemotherapie usw. umfassend und individuell beraten zu können und um fundierte Entscheidungen fällen zu können, benötigt der Arzt im klinischen Alltag neben der Meinung von Experten auch statistische Unterstützung. Hinzu kommt, dass der Patient fundiert und genau informiert sein will und muss, damit er sich über die Risiken und Vorteile der bei ihm angewendeten therapeutischen Strategie ein Urteil bilden und optimal mitentscheiden kann, welchen Behandlungsformen er sich weiterhin unterziehen will und welchen nicht.

Als Goldstandard in der Stadieneinteilung eines Karzinoms und damit auch in der Prognoseabschätzung gelten bisher die TNM-Klassifikation nach den UICC-Regeln und die AJCC-Einteilung des American Joint Committee on Cancer [13], welche vorangehend bereits beschrieben wurden. Die letzte Fassung ist aus dem Jahr 2002 und gilt als standardisierte Richtlinie für die derzeitige Behandlung des

Harnblasenkarzinoms. Für die Rezidivwahrscheinlichkeit eines Tumors und für die Überlebensprognose eines Patienten liefert dieses System eine gute Basis. Die Variationsbreite in der Biologie des Harnblasentumors und die individuellen Charakteristiken des Patienten in den verschiedenen Subgruppen werden jedoch nicht mit berücksichtigt, was zu signifikanten Variationen in den einzelnen Gruppierungen führt [95].

Weitere Möglichkeiten sind die Einteilung in Risikogruppen, die Verwendung von Wahrscheinlichkeitstabellen oder ANNs, sogenannten „Artificial neural networks“. Bei den letzteren handelt es sich um eine Art künstliche Intelligenz, womit z.B. Neuroinformatiker ein Modell der Informationsverarbeitung im Gehirn darstellen und damit Prognosen treffen können. Jedoch bestehen bei dieser Methode noch viele Unsicherheiten und Probleme mit der Beurteilung der Aussagekraft. Bassi et al entwickelten ein solches künstliches neuronales Netz für die Prognose der 5-Jahres Gesamtüberlebensrate nach radikaler Zystektomie. Die dabei erreichten Ergebnisse waren jedoch durchaus konkurrenzfähig [96-98].

Für das Prostatakarzinom gibt es seit Jahren die so genannten Partin-Tabellen [99], die auf die Daten amerikanischer Patienten zurückgehen und drei unterschiedliche Parameter (PSA, klinisches Stadium und Gleason-Summen-Score) berücksichtigen. Diese bilden die Grundlage der Prostata-Nomogramme. Sie haben sich vor allem für die Vorhersage des Tumorstadiums bewährt, nicht jedoch für eine Prognoseabschätzung. Hinzu kommen nun die sogenannten „Kattan-Nomogramme, welche auf Dr. Michael W. Kattan zurückgehen. Dieser hat eine Reihe von Nomogrammen für den medizinischen Bereich entwickelt [100, 101]. Im Gegensatz zu den üblichen Prognosemodellen wie dem TNM-Staging, welche sich auf die Einteilung von Risikogruppen stützen, können Nomogramme eine individuellere Aussagen machen, da sie auf einer Kombination der verschiedensten klinischen, histologischen und molekularen Variablen basieren. Zum

Beispiel werden Parameter wie Alter, Geschlecht oder der lymphovaskuläre Befall mit berücksichtigt [95]. Es gibt inzwischen verschiedenste Varianten: Prä- und postoperative Nomogramme, vor Strahlentherapie, vor Brachytherapie und Nomogramme bei insignifikanten oder metastasierten Karzinomen [102].

3.4 Das International Bladder Cancer Nomogram (IBCN)

Im Juli 2006 veröffentlichte das International Bladder Cancer Nomogram Consortium ihre Ergebnisse im Journal of Clinical Oncology mit dem Titel „Postoperative Nomogram Predicting Risk of Recurrence After Radical Cystectomy for Bladder Cancer“ [103].

Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe eines Nomogramms eine Prognosemethode zu entwickeln, welche das Tumorrezidivrisiko für einen 5-Jahreszeitraum bei einem Patienten mit Harnblasenkarzinom nach einer radikalen Zystektomie mit Lymphadenektomie vorhersagen kann. Außerdem sollte die Methode eine Entscheidungshilfe für eine nach OP evtl. sinnvolle adjuvante Chemotherapie geben. Für die Datenerhebung wurde ein Patientenkollektiv verwendet, welches an weltweit zwölf medizinischen Qualitätszentren rekrutiert wurde. Darunter waren Kliniken aus den USA, Italien, Deutschland und der Schweiz. Insgesamt wurden die Daten von 9064 Patienten ausgewertet, die sich zuvor einer radikalen Zystektomie und einer radikalen Lymphadenektomie unterzogen hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie bzw. Radiotherapie erhalten hatten. Die Patienten wiesen jedoch unterschiedliche Tumorentitäten auf. Die Mehrheit, nämlich 6748 Menschen hatten ein Urothelkarzinom, 1306 ein Plattenepithelkarzinom und 320 zeigten ein Adenokarzinom. Dies entspricht einem Verhältnis von 74% zu 14% bzw. 3,5%. Der mediane Nachsorgezeitraum lag bei 30 Monaten (von 2 bis 378 Monaten). Vier, sechs und zehn Jahre nach der radikalen Zystektomie konnten noch 4840, bzw. 3132 und 1412 Patienten evaluiert werden.

Es wurde eine Datenbank mit Parametern wie dem Alter und Geschlecht der Patienten, dem Zeitraum von der Diagnose bis zur Operation, Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad des Tumors (T- und G-Stadium), dem histologischen Typ des Karzinoms und dem regionalen Lymphknotenstatus angelegt. Diese Daten wurden dann am Nomogramm angewendet und ausgewertet. Die Informationen über Patienten, bei denen alle nötigen Daten für die ausgewählten Studienkriterien vorhanden waren, wurden in das abschließende Nomogramm aufgenommen, welches die Wahrscheinlichkeit einer 5-Jahres-Rezidivfreiheit bestimmen sollte. Anschließend wurde die Signifikanz des Vorhersageergebnisses mit dem der TNM - Einteilung durch das American Joint Committee on Cancer (AJCC) und einer rein standardisierten pathologischen Einteilung verglichen. Das neu entwickelte Nomogramm schnitt hierbei mit einem Konkordanzindex von 0,75 im Gegensatz zu 0,68 ($P < 0.001$) bei der AJCC-Einteilung und einem Konkordanzindex von 0,62 ($P < 0.001$) bei der pathologischen Einteilung (dabei berücksichtigt: Ausbreitung des Tumors im Organ, extravesikale Expansion und Lymphknotenstatus) am besten ab, d.h. es zeigt die genaueste Prognosewahrscheinlichkeit für den Patienten an [96]. Das IBCN-Nomogramm ist im Internet frei erhältlich [104].

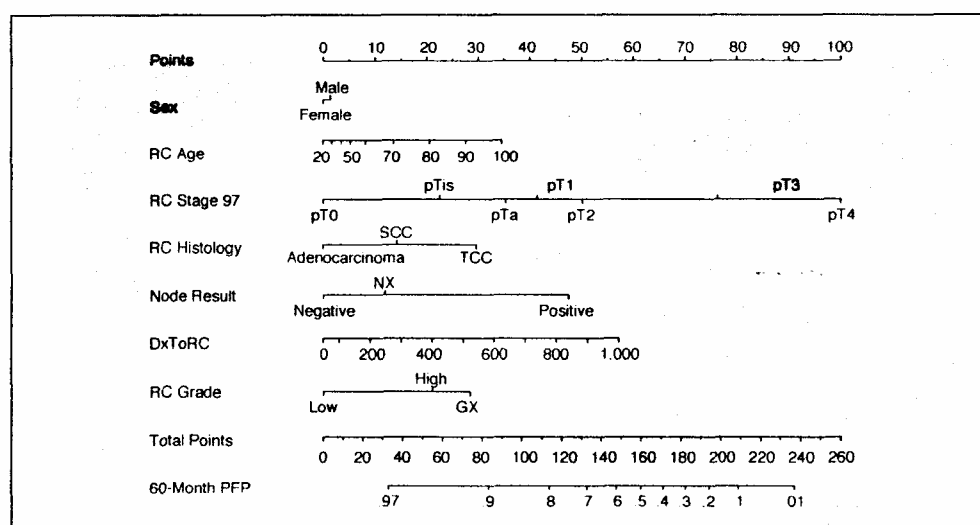


Abb.8) International Bladder Cancer Nomogramm (IBCN) für 5- Jahres Rezidivwahrscheinlichkeit [103]

3.5 Die Nomogramme des Bladder Cancer Research Consortiums

Etwa zur gleichen Zeit, nämlich im Oktober 2006 wurden im „Journal of Urology“ die Ergebnisse der Forschungsgruppe des Bladder Cancer Research Consortiums (BCRC) um Pierre I. Karakiewicz und S. Shariat veröffentlicht. Insgesamt wurden drei verschiedene Nomogramme vorgestellt. Eines davon für die Prognose eines Tumorrezidivs nach radikaler Zystektomie, welches unter dem Titel „Nomogram for Predicting Disease Recurrence After Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder“ im Journal of Urology veröffentlicht wurde [105]. Zwei weitere von der Gruppe entwickelte Nomogramme analysierten die Gesamtüberlebensrate bzw. das tumorspezifische Überleben der Patienten nach radikaler Zystektomie und verglichen diese mit dem AJCC-Staging. Diese Ergebnisse wurden im November 2006 im Clinical Cancer Research Journal unter dem Titel „Nomogram Provide Improved Accuracy for Predicting Survival after Radical Cystectomy“ publiziert [106].

Durch Kombination der bereits bewährten AJCC-Parameter mit zusätzlichen klinischen und histologischen Parametern in einem Nomogramm sollte jeweils eine Erweiterung und Präzisierung der bestehenden Prognosemöglichkeiten demonstriert werden.

In die Studie über die Rezidivwahrscheinlichkeit des Urothelkarzinoms gingen die Daten von insgesamt 728 Patienten ein. Alle waren bereits mit einer radikalen Zystektomie und einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie durch eine der drei an der Studie teilnehmenden Kliniken behandelt worden.

In das neu erstellte Nomogramm gingen neben den Parametern pT und pN weitere Faktoren, wie Alter, Geschlecht, die Infiltrationstiefe des Tumors zum Zeitpunkt der Zystektomie, das Bestehen eines lymphovaskulären Befalls, ein bei der Zystektomie entdecktes Carcinoma in situ, eine gegebene neoadjuvante bzw. adjuvante Chemotherapie und eine evtl. stattgehabte adjuvante Radiotherapie mit ein. Der

Nachsorgezeitraum lag zwischen 0,1 und 183,4 Monaten (der Median lag bei 24,9, die Durchschnittszeit bei 36,4 Monaten). Rezidive wurden bei 249 Patienten (das entspricht 34,2%) diagnostiziert. Die durchschnittliche Dauer bis dahin lag bei 108 Monaten (0,8 - 131,9 Monate). Zwei, fünf und acht Jahre nach der radikalen Zystektomie lagen die Wahrscheinlichkeitswerte für die Rezidivfreiheit jeweils bei 69,6%, 60,2% und 52,9%. Dabei zeigte sich eine Steigerung der Vorhersagegenauigkeit um insgesamt 3,2%, wenn diese zusätzlichen Kriterien mithilfe eines Nomogramms hinzugefügt wurden.

Bei den Nomogrammen für das Gesamtüberleben bzw. für das Tumor- spezifische Überleben wurden die Daten von 731 radikal zystektomierten und lymphadenektomierten Patienten mit Urothelcarcinom der Harnblase bearbeitet. Die verwendeten Daten entsprechen denen der Rezidivanalyse, auch der beobachtete Nachsorgezeitraum lag bei durchschnittlich 36,4 Monaten. Von den 731 Patienten starben 290 (39,7%), davon 196 (67,6%) an ihrem Harnblasenkarzinom. Das Ergebnis der Gesamtüberlebenszeitanalyse lag bei 56,3% (95% CI, 51,8-60,6%) und bei 42,9% (95% CI, 37,3-48,4%) fünf bzw. acht Jahre nach der Zystektomie.

Die Genauigkeit des Nomogramms zur Berechnung des allgemeinen Überlebens lag mit einem Konkordanzindex von 0,732 ($P= 0,001$) signifikant über dem Ergebnis von 0,615 beim AJCC - Staging.

Das Nomogramm für die Kalkulation des tumorspezifischen Überlebens war mit einem Konkordanzindex von 0,791 dem AJCC - Staging mit einem Konkordanzindex von 0,663 ebenfalls deutlich überlegen ($P=0,001$). Das BCRC - Nomogramm ist frei erhältlich im Internet [107].

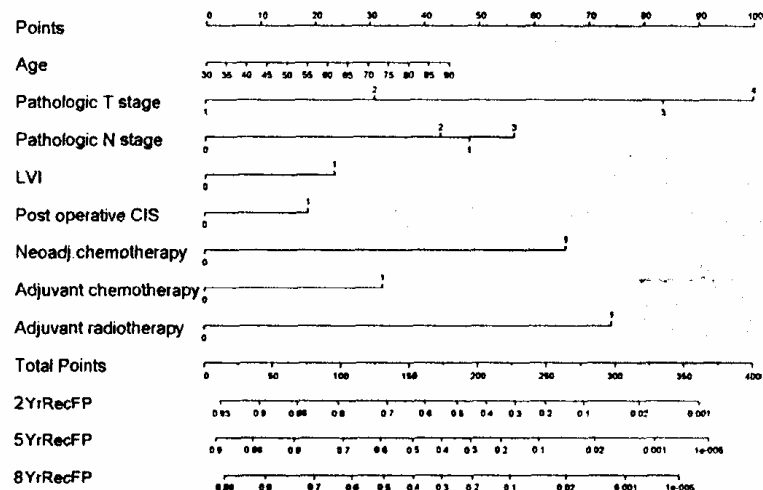


Abb.9) Nomogramm für Rezidivwahrscheinlichkeit [105]

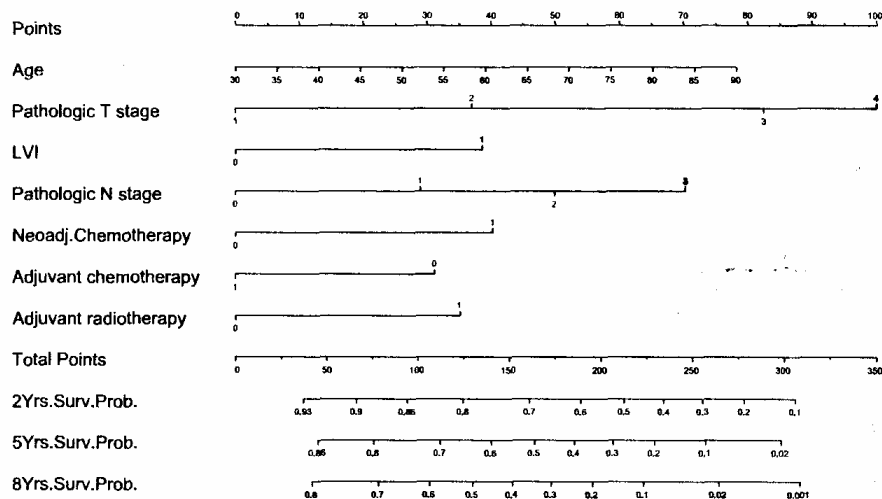


Abb.10) Nomogramm für das allgemeine Überleben [106]

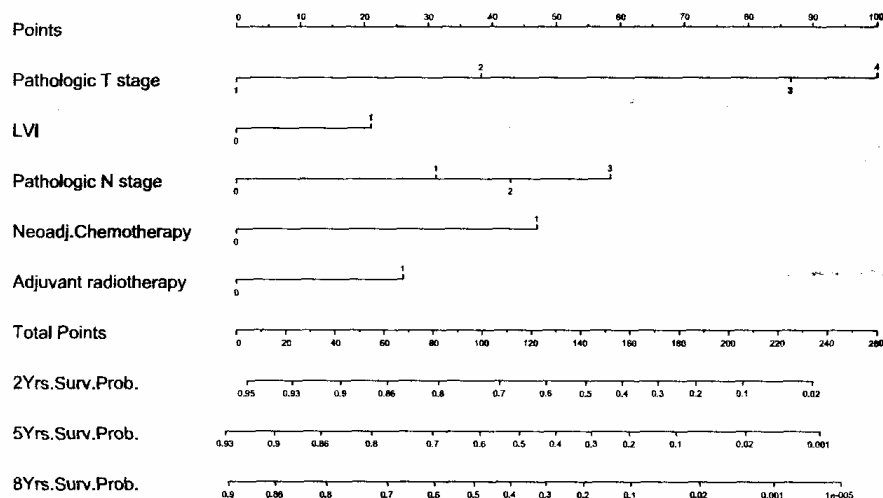


Abb.11) Nomogramm für tumor-spezifisches Überleben [106]

4. Ziel der Arbeit

Die beiden Forschungsgruppen des International Bladder Cancer Nomogram Consortiums (IBCNC) und des Bladder Cancer Research Consortiums (BCRC) haben entscheidende Impulse für die weitere Erforschung des Nomogramms als Instrument für die Überlebens- und Rezidivprognose bei Patienten mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom, bzw. mit Zustand nach radikaler Zystektomie und Lymphadenektomie, geliefert. Die Ergebnisse sind viel versprechend, jedoch wurden die Daten nur intern validiert. Die Nomogramme wurden noch nicht an Patienten angewendet, deren Daten nicht für ihre Erstellung benutzt wurden. Um dieses Prognoseinstrument jedoch für den klinischen Alltag allgemein empfehlen zu können, ist eine externe Validierung nötig.

In dieser Arbeit soll die Anwendbarkeit der beiden Nomogrammversionen zur individuellen Vorhersage von Rezidivierung und Überleben nach radikaler Zystektomie im klinischen Alltag am Patientengut der Klinik für Urologie der Universität Regensburg geprüft werden. Dies ist die erste kombinierte externe Evaluation der Nomogramme von IBCNC und BCRC.

B Material und Methoden

1. Patientengut aus Regensburg und erfasste Daten

Insgesamt wurden an der Urologischen Klinik der Universitätsklinik Regensburg die Daten von 404 Patienten evaluiert. Alle diese Patienten waren zwischen 1992 und 2007 aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase radikal zystektomiert worden.

Bei der Auswahl des Datenmaterials wurden verschiedene Merkmale berücksichtigt: das Geschlecht der Patienten, das Alter, die Tumordifferenzierung (Grade), die Infiltrationstiefe des Tumors (T-Stadium, p= vom Pathologen gesichert), der Lymphknotenstatus (pN), die lymphovaskuläre Infiltration, positiver Befund eines Carcinoma in Situ bei der Zystektomie, das AJCC-Stadium, durchgeführte neoadjuvante bzw. adjuvante Chemotherapien und adjuvante Radiotherapien.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit Adenokarzinomen, Plattenepithelkarzinomen oder anderen nicht-urothelialen Tumoren. Einziges weiteres Ausschlusskriterium war die Nichtverfügbarkeit der benötigten Daten.

2. Datenerhebung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch Sichtung der Patientenakten aus den 15 Jahren zwischen 1992 bis 2007. Dafür wurden die Akten entweder aus dem Archiv herausgesucht, oder es wurde auf elektronisch gespeicherte Daten im Pathologischen bzw. Urologischen Institut der Universitätsklinik zurückgegriffen. Danach wurden die ermittelten Daten jedes Patienten auf die Nomogramme des IBCNCs bzw. des BCRCs angewendet. Es wurde per Hand durch Anlegen eines Geodreiecks und Bestimmung des Schnittpunkts mit den jeweiligen Geraden der Funktionswert bestimmt, da zu diesem Zeitpunkt keine Software bzw. kein Kalkulator für die Bestimmung existierte.

Mittlerweile ist dieses Vorgehen jedoch nicht mehr nötig, da die Nomogramme beider Arbeitsgruppen im Internet frei zugänglich sind und dort nur durch Eingabe der Daten in eine Maske der Funktionswert leicht am Computer bestimmt werden kann.

Die Ergebnisse wurden dann statistisch bearbeitet und mit denen der AJCC-Einteilung und den Ergebnissen der Forschungsgruppen des International Bladder Cancer Nomogram Consortiums und des Bladder Cancer Research Consortiums verglichen.

3. Statistik

Für die Auswertung der erfassten Daten wurden verschiedene statistische Methoden angewendet.

3.1 Univariate Analyse: die Cox-Regression

Diese Methode wird auch proportionales Hazard-Modell bezeichnet. Sie ist die am häufigsten angewendete Form der Analyse von Überlebensdaten. Mit Hilfe dieses Instruments lässt sich der konstante Einfluss von einer (univariate Analyse) bzw. verschiedenen, unabhängigen Variablen (multivariate Analyse) auf eine zu erklärende, abhängige Variable bestimmen. Die abhängige Variable ist z.B. die Zeit bis zum Eintreten des bestimmten Ereignisses, wie etwa dem tumorspezifischen Versterben. Die unabhängigen Variablen werden aufgrund ihrer vermuteten Relevanz ausgewählt. Es entsteht ein Regressionskoeffizient (Hazard), aus welchem adjustierte Hazard Ratios als Maß für die Stärke des Zusammenhangs berechnet werden können.

Der Hazard ist ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der ein zu interessierendes Ereignis eintritt. Der Hazard Ratio vergleicht die Hazards zweier Gruppen. Beträgt beispielsweise der Hazard Ratio 0,19, so beträgt das relative Risiko für das Eintreten

des interessierenden Ereignisses in Gruppe eins 0,19 (d.h. 19%) des Risikos von Gruppe zwei [108].

Für die Patienten der Uniklinik Regensburg wurde die univariate Cox-Regressions-Analyse für das Auftreten eines Rezidivs, als auch für das Überleben durchgeführt. Diese Berechnung wurde mit Hilfe statistischer Softwareprogramme erstellt [109]. Ebenso verwendeten die Arbeitsgruppen des IBCNC und des BCRC die Cox-Regressions-Analyse als Basis für die Erstellung ihrer Nomogramme.

3.2 P-Wert

Der P-Wert (oder Überschreitungswahrscheinlichkeit) ist eine Kennzahl zur Auswertung von statistischen Tests. Es besteht eine enge Beziehung zum Signifikanzniveau α . Es bedeutet z.B. bei $\alpha = 0,05$, dass die maximal zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit 5% beträgt. Liegt der P-Wert nun bei kleiner oder gleich 0,05, spricht man von Signifikanz. In einem statistischen Test wird nun eine Vermutung (bzw. Nullhypothese) überprüft, indem ein Zufallsexperiment durchgeführt wird, das die Zufallsgrößen liefert. Diese fasst man dann zu einem Wert zusammen. Der P-Wert des Versuchsganges ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufälliger Versuch bei gültiger Nullhypothese mindestens so extrem ausgeht, wie der beobachtete. Je kleiner nun der P-Wert (z.B. $< 0,05$), umso eher muss die Nullhypothese verworfen werden [110, 111].

3.3 Bayesian-Information-Kriterien (BIC)

Die Bayesian-Information-Kriterien, auch genannt Schwarz-Kriterien, gehören zu den sogenannten „belasteten Modell-Auswahl-Kriterien“. Sie dienen dazu, die Güte der Aussagekraft und gleichzeitig den Komplexitätsgrad eines Modells, wie dem Nomogramm, zu erkennen. Dies ist für die Alltagstauglichkeit und klinische Anwendbarkeit des Instruments von entscheidender Bedeutung. Sie „belasten“ die zu

analysierenden Modelle mit zusätzlichen Parametern, was im Gegensatz zu der sonst üblichen Verwendung des Standard-Signifikanz-Tests den Vorteil hat, dass auch Modelle die sparsam an Variablen sind, statistisch als passend erkannt werden können. Zum Beispiel kann man die Zeit, die für die Anwendung des Instruments benötigt wird mitberücksichtigen. So konnten die Vorhersagemodelle nach verschiedenen Gesichtspunkten verglichen werden. Je niedriger der errechnete BIC-Wert ist, desto besser funktionieren z.B. die Vorhersagefähigkeit und die Komplexität des jeweiligen Modells. Die Bedeutung der Aussagekraft dieses Wertes liegt jedoch nur in einem Vergleich mit den Werten eines anderen bzw. verschiedener anderer Modelle.

3.4 Konkordanzindex

Der Konkordanzindex gibt Auskunft über die Güte der Aussagekraft des untersuchten Modells. Hiermit wurden sowohl die Ergebnisse der Nomogramme, als auch die Ergebnisse der AJCC-Einteilung bezüglich ihrer Vorhersagegenauigkeit validiert. Sie entsprechen den Resultaten der Area under the curve (AUC). Ein auf einer Scala von 0,0 bis 1,0 erreichter Wert von 1,0 steht für eine hervorragende Vorhersage, während ein Wert von 0,5 lediglich dem Zufall entspricht. Das Ergebnis bedeutet also, wie genau Vorhersage und Realität (z.B. tatsächlicher Tod des Patienten oder Auftreten eines Tumorrezidivs) übereinstimmen.

Die Konkordanzindizes wurden sowohl für die Daten der Patienten aus Regensburg, als auch für die Daten des IBCNCs und des BCRCs bestimmt.

3.5 Boxplots

Bei den Box-Plots (oder auch Box-Whisker-Plots) handelt es sich um ein Diagramm, das zur anschaulichen Darstellung einer Reihe numerischer Daten verwendet wird.

Dafür wird ein Zahlenstrahl benutzt. Es können verschiedene Maße der zentralen Tendenz, der Streuung und der Schiefe in einem Diagramm zusammengefasst werden [112]. Beispielsweise können auf dem Zahlenstrahl (entspricht einer x-Achse) prozentuale Wahrscheinlichkeiten angegeben werden und auf der y-Achse die entsprechend auftretenden Häufigkeiten eines interessierenden Ereignisses für diese Wahrscheinlichkeiten. Diese stellt man z.B. in Form eines Balkendiagramms dar.

C Ergebnisteil

Um ein Prognosemodell wie das Nomogramm im Detail beurteilen zu können, müssen verschiedene Aspekte bzw. geforderte Qualitätskriterien analysiert werden. Nachfolgend werden die Nomogramme des IBCNCs und des BCRCs auf das Patientengut der Urologischen Klinik der Universität Regensburg angewendet, um deren Qualität und klinisch-praktischen Nutzen extern zu überprüfen.

Für das Prognosemodell Nomogramm ist das Kriterium der Verallgemeinerbarkeit äußerst wichtig, da davon die tatsächliche Anwendbarkeit abhängt. Die Charakteristiken bzgl. der Krankheit oder der Patientenpopulation und die des Modells können voneinander abweichen und so die Genauigkeit einschränken. Nur wenn ein Modell bis zu einem gewissen Grad auf andere Bedingungen (z.B. Patientengut anderer Länder, klinische Bedingungen usw.) übertragbar ist, kann es auf breiter Basis seine Anwendung finden [113, 114].

Im Anschluss werden die vom Bladder Cancer Research Consortium (BCRC) und vom International Bladder Cancer Nomogram Consortium (IBCNC) verwendeten Parameter mit den gesammelten Patientendaten aus Regensburg verglichen.

1. Parametervergleich zwischen Regensburg, IBCNC und BCRC

1.1 Gesamtanzahl der Patienten

	Regensburg	IBCNC	BCRC Überleben	BCRC Rezidiv
Gesamtanzahl der Patienten	404	9064	731	728

Mit insgesamt über 9000 Patienten bietet die Gruppe des International Bladder Cancer Consortiums die weitaus größte Menge an Patientendaten, wobei hier jedoch die Daten von zwölf großen urologischen Zentren einfließen. Die Daten des BCRC stammen aus drei an der Studie teilnehmenden Instituten. Im Gegensatz dazu wurden die Patienten aus Regensburg alle an der Urologischen Klinik des St. Josephs-Krankenhauses Regensburg behandelt, bzw. nur an dieser Institution wurden die entsprechenden Daten erhoben.

1.2 Geschlecht

	Regensburg		IBCNC		BCRC-Ü		BCRC-R	
	n	in%	n	in%	n	in%	n	in%
männlich	334	82,6	nv	nv	602	82,4	599	82,3
weiblich	70	17,4	nv	nv	129	17,6	129	17,7

Bekanntlich ist das Harnblasenkarzinom eine Tumorerkrankung, die weit mehr bei der männlichen Bevölkerung verbreitet ist. Dies zeigen auch die Daten aller hier analysierten Institute. Mit jeweils einem Anteil von über 80% ist die Anzahl der betroffenen Männer deutlich höher als die der Frauen.

1.3 Alter

	Regensburg	IBCNC	BCRC Überleben	BCRC Rezidiv
mean	66,2	nv	64,5	64,5
median	67	nv	65,9	66
range	33-85	nv	33,1-89,2	33,1-89,2

Da bekannt ist, dass das Harnblasenkarzinom ein Tumor des höheren Alters ist, wurde dieses Kriterium als Parameter miterfasst. Wieder zeigen sich große Ähnlichkeiten im Patientengut. Der Durchschnitt lag jeweils um die Mitte des sechsten Lebensjahrzehnts.

Das mediane Alter liegt bei den beiden Gruppen des BCRC bei 66 Jahren, bei den deutschen Patienten bei 67 Jahren. Die Altersspannbreite ist ebenso vergleichbar. In Regensburg waren Patienten im Alter zwischen 33 und 85 Jahren betroffen, in der BCRC-Studie reicht die Spannbreite von 33 bis 89 Jahren. Leider wurden diese Informationen vom IBCNC nicht veröffentlicht.

1.4 Differenzierung des Tumors (G)

	Regensburg		IBCNC		BCRC-Ü		BCRC-R	
	n	in %	n	in %	n	in %	n	in %
0	11	2,7	nv	nv	56	7,7	56	7,7
1+2	37	9,2	nv	nv	56	7,7	55	7,6
3	356	88,1	nv	nv	619	84,6	617	84,8

In allen Gruppen war beim Großteil der Patienten die Differenzierung des Harnblasentumors bereits sehr schlecht. Sowohl beim Patientengut von Regensburg, als auch in beiden BCRC-Gruppen lag die Quote für das Grading-Stadium 3 bei über 80%. Dies liegt jedoch an der jeweils ausgewählten Patientengruppe, welche die Indikation zur vollständigen Zystektomie als Voraussetzung zur Aufnahme in die jeweilige Studie erfüllen musste. Aus der Arbeitsgruppe des IBCNC sind keine Daten veröffentlicht.

1.5 Pathologisch gesicherte Infiltrationstiefe des Tumors (pT)

	Regensburg		IBCNC		BCRC-Ü		BCRC-R	
	n	in %	n	in %	n	in %	n	in %
0	11	2,6	nv	nv	56	7,7	56	7,7
is	5	1,3	nv	nv	92	12,6	92	12,6
a	5	1,3	nv	nv	23	3,1	23	3,2
1	124	30,7	nv	nv	94	12,9	94	12,9
2	124	30,7	nv	nv	164	22,4	163	22,4
3	97	24,1	nv	nv	216	29,5	215	29,5
4	38	9,3	nv	nv	86	11,8	85	11,7

Die Infiltrationstiefe T des Tumors wird in Stadien zwischen 0 und 4 eingeteilt. Die Patienten der Universitätsklinik Regensburg weisen vor allem die Stadien 1 und 2 auf (jeweils 30,7%). Stadium 3 liegt mit 24,1% etwas dahinter. Etwas anders liegen die Ergebnisse des Bladder Cancer Research Consortiums. In beiden Gruppen lag die Tumordinfiltrationstiefe bei fast 30% der Betroffenen bereits bei Stadium 3. Danach folgt mit jeweils 22,4% das Stadium 2. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die Patientendaten dieses Vergleichs deutlich. Wieder gibt es keine Angaben durch das IBCNC.

1.6 Pathologisch gesicherter Lymphknotenstatus (pN)

	Regensburg		IBCNC		BCRC-Ü		BCRC-R	
	n	in %	n	in %	n	in %	n	in %
0	308	76,3	nv	nv	557	76,2	556	76,4
1	41	10,1	nv	nv	67	9,2	66	9,1
2	51	12,7	nv	nv	93	12,7	92	12,6
3	4	0,9	nv	nv	14	1,9	14	1,9

Der Lymphknotenstatus der Regensburger Patienten und der Patienten aus den BCRC-Gruppen ist fast identisch. Jeweils weisen ca. 76% keinen Lymphknotenbefall durch die Tumorerkrankung auf. Neun bzw. zehn Prozent haben solitäre regionäre Lymphknotenmetastasen < 2 cm. Bei etwa 13% findet man bereits Stadium N2, was einen solitären oder multiplen Befall regionärer Lymphknoten mit einem Durchmesser von 2-5 cm bedeutet. 1-2% der Patienten stellen sich in den jeweiligen Gruppen mit Stadium N3, d.h. einer LK-Metastase mit einer Ausdehnung > 5 cm, vor. Vom IBCNC gibt es hierzu keine Daten.

1.7 Lymphovaskuläre Infiltration (LVI)

Regensburg		IBCNC		BCRC-Ü		BCRC-R	
n	in %	n	in %	n	in %	n	in %
168	41,7	nv	nv	274	37,5	272	37,4

Ein carcinomatöser Befall der Lymphgefäße tritt bei den Regensburger Patienten in 41,7% der Fälle auf. Nur etwas geringer fällt die Zahl bei den BCRC-Gruppen aus. Hier zeigte sich diese Situation bei 37,5% bzw. 37,4% der Patienten. Insgesamt handelt es sich jedoch erneut um eine sehr ähnliche Situation wie bei den deutschen Patienten. Das IBCNC hat auch diese Information nicht veröffentlicht.

1.8 Präsentation eines CIS bei der radikalen Zystektomie

Regensburg		IBCNC		BCRC-Ü		BCRC-R	
n	in %	n	in %	n	in %	n	in %
175	43,4	nv	nv	392	53,6	391	53,6

Bei der radikalen Zystektomie entdeckte man bei 43,4% der Regensburger Patienten das aggressive Carcinoma in situ (CIS). Im Vergleich zu den Patienten der BCRC-Arbeitsgruppen mit jeweils 53,6% stellt dies jedoch eine über 10% niedrigere Inzidenz dar. Über die Gründe für diesen Unterschied lässt sich aus den veröffentlichten Daten jedoch nichts ableiten. Keine Daten zu diesem Thema gibt es vom IBCNC.

1.9 AJCC-Stadien

	Regensburg n	in %	IBCNC n	in %	BCRC-Ü n	in %	BCRC-R n	in %
0	11	2,6	nv	nv	54	7,4	54	7,4
is	5	1,3	nv	nv	89	12,2	89	12,2
a	5	1,3	nv	nv	23	3,1	23	3,2
1	119	29,4	nv	nv	88	12,0	88	12,1
2	104	25,9	nv	nv	130	17,1	130	17,9
3	59	14,5	nv	nv	169	23,1	168	23,1
4	101	25	nv	nv	178	24,4	176	24,2

Alle Patientendaten sowohl aus Regensburg, als auch von den Forschungsgruppen vom BCRC, wurden auf die AJCC-Kriterien angewendet. Dies ist notwendig, um einen Vergleich der alten und neuen Prognosemethode in ihrer Qualität zu ermöglichen. Es stellt sich in der Tabelle, wie in den vorherigen Tabellen bereits zu erahnen, ein Unterschied in den Krankheitsstadien der Patientengruppen dar.

Die Regensburger Patienten präsentieren sich größtenteils, d.h. mit 29,4% bzw. 25,9% mit den AJCC-Stadien eins und zwei. Stadium 1, is und a sind mit < 3% sehr gering vertreten. Stadium 3 weisen 14,5% der Regensburger Patienten auf. Im Gegensatz dazu zeigen die BCRC-Patienten mit 23,1% am häufigsten bereits Stadium 3. Danach kommt Stadium 2 mit 17,9%, gefolgt von Stadium is (jeweils 12,2%) und 1 (12,0% bzw. 12,1%). Schließlich folgen Stadium 0 (je 7,4%) und a (3,1% bzw. 3,2%).

Insgesamt kann man sagen, dass die Patienten aus den Gruppen des BCRC im Gegensatz zu den deutschen Patienten bei Diagnose bereits weiter fortgeschrittene AJCC-Stadien aufwiesen. Das IBCNC macht hierzu keine Angaben.

1.10 Neoadjuvante Chemotherapie

Regensburg n	in %	IBCNC n	in %	BCRC-Ü n	in %	BCRC-R n	in %
0	0,0	nv	nv	38	5,2	36	4,9

In Regensburg wurden keine neoadjuvanten Chemotherapien durchgeführt. Der Prozentsatz mit 5,2% bzw. 4,9% in den beiden BCRC-Patientengruppen ist auch sehr niedrig. Grund dafür ist wahrscheinlich die noch nicht eindeutige Studienlage für diese therapeutische Option. Über die neoadjuvante Therapiestrategie liegen vom IBCNC keine Daten vor.

1.11 Adjuvante Chemotherapie

Regensburg		IBCNC		BCRC-Ü		BCRC-R	
n	in %	n	in %	n	in %	n	in %
77	19	nv	nv	187	25,6	186	25,5

Bezüglich der adjuvanten Chemotherapie zeigt sich ein leichter Unterschied zwischen dem deutschen Patientengut und den BCRC-Gruppen. In der Klinik für Urologie der Universität Regensburg wurden insgesamt 77 (19%) der Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie versorgt. In den beiden anderen Gruppen der BCRC-Studie wurden 187 bzw. 186 Patienten (25,6/25,5) so behandelt. Dies lässt sich so erklären, dass die Patienten des Bladder Cancer Research Consortiums sich insgesamt gesehen meist in bereits fortgeschrittenen Tumorstadien vorstellten, was intensivere Therapiestrategien erforderlich gemacht hat. Vom IBCNC gibt es dazu keine Informationen.

1.12 Adjuvante Radiotherapie

Regensburg		IBCNC		BCRC-Ü		BCRC-R	
n	in %	n	in %	n	in %	n	in %
16	3,9	nv	nv	34	4,7	34	4,7

Jeweils unter 5% liegt die Anwendung einer adjuvanten Radiotherapie. Regensburg behandelte nur 16 Patienten (3,9%) auf diese Weise und das BCRC nur jeweils 34

(4,7%). Insgesamt nimmt dieses Verfahren keinen großen Stellenwert ein, da es aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate nur in speziellen palliativen Situationen eingesetzt wird. Keine Angaben macht das IBCNC dazu.

2. Nachbeobachtungszeit

		Regensburg	IBCNC	BCRC-Ü	BCRC-R
Nachbeobachtung in Monaten	Mean Median Range	39,2 28 0-191	nv 30 2-378	36,9 24,9 0,1-183,4	36,9 24,9 0,1-183,4
Rezidive in %		32,7	nv		34,2
Tod durch Harnblasen-Ca. in %		25	nv	23	27

Die Kontrolluntersuchungen der Regensburger Patienten erfolgte in einem Zeitraum zwischen 0 und 191 Monaten. Der Median oder Zentralwert, der die Häufigkeitsverteilung der Folgeuntersuchungen in zwei gleich große Teile spaltet, liegt bei 28 Monaten. 39,2 Monate beträgt der Mittelwert (mean) des Kontrollzeitraums.

Beim IBCNC ist dieser Nachsorgezeitraum mit einer Spannweite von 2 - 378 Monaten fast um das doppelte länger. Jedoch werden hier außer der Angabe des Medianwertes von 30 Monaten keine weiteren Angaben gemacht.

Mit jeweils einer Spannweite des Kontrollzeitraums von 0,1 - 183,4 Monaten in den BCRC-Gruppen sind diese dem Regensburger Range sehr nah. Zusätzlich liegen sowohl die Mittelwerte mit je 36,9 Monaten als auch die Medianwerte mit je 24,9 Monaten nah an den Regensburger Werten und bieten eine gute Basis für den Vergleich. Sowohl in der BCRC-Rezidiv-Gruppe, als auch in der Regensburger Patientengruppe lag die Rezidivhäufigkeit des Tumors in diesem Zeitraum bei über 30%. Der Tod durch die Krankheit ist mit 25%, bzw. 23% und 27% in ebenfalls ähnlicher Häufigkeit aufgetreten.

3. Vorhersagegenauigkeit der Nomogramme im Vergleich

Dem Qualitätsmerkmal Vorhersagegenauigkeit für die Rezidiv-bzw. Überlebensprognostik kommt für die weitere klinische Anwendbarkeit eine entscheidende Bedeutung zu. Durch externe Kontrollen, wie in der vorliegenden Arbeit, kann sie am besten bestätigt werden. Es gibt keine perfekten Modelle. Die derzeit allgemein akzeptierte Schwankungsbreite liegt bei 70-80%, was eine falsche Prognose in bis zu 30% der Fälle impliziert. Schon geringe prozentuale Unterschiede können bei einer großen Patientenzahl enorme Relevanz haben. Ziel sollte immer das mögliche Maximum dieses Wertes sein, um dem Patienten die genauesten Ergebnisse mitteilen zu können. Nomogramme haben bereits in unterschiedlichsten Studien diesen Vorteil gegenüber anderen Methoden gezeigt [89, 114, 115].

Nachfolgend werden die Konkordanzindizes des Regensburger Patientenguts, die nach dem BCRC-Nomogramm bzw. Nach dem IBCN berechnet wurden mit denen aus den Originalstudien verglichen. Zusätzlich werden diese Ergebnisse den Konkordanzindizes aus den Berechnungen für die übliche AJCC-Stadieneinteilung gegenübergestellt.

3.1 Regensburg - BCRC-Nomogramm

	Regensburg (auf BCRC-N. angewendet)	BCRC- Nomogramm
5-Jahres-Rezidivwahrsch.	0,81	0,78
Allgemeines Überleben	0,78	0,73
Tumor-spezifisches Überleben	0,86	0,79

Vergleicht man die Ergebnisse der Anwendung der Patientendaten vom BCRC und der Universitätsklinik Regensburg auf die BCRC-Nomogramme ergibt sich folgendes: Die BCRC-Gruppe errechnete eine Vorhersagegenauigkeit (Konkordanzindex) ihres Nomogramms für die 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit von 0,78, für das allgemeine

Überleben von 0,73 und für das Tumor-spezifische-Überleben von 0,79 (allgemein akzeptiert sind Schwankungen zwischen 0,70 - 0,80). Die Ergebnisse der Anwendung auf das Patientengut der Klinik für Urologie der Universität Regensburg liegen deutlich darüber. In Regensburg lag die Vorhersagegenauigkeit für die 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit bei 0,81, für das allgemeine Überleben bei 0,78 und beim Tumor-spezifischen-Überleben bei 0,86. In jedem Bereich war eine Steigerung der Genauigkeit zwischen 3 - 7% zu verzeichnen.

3.2 Regensburg Nomogramm - AJCC/TNM

	Regensburg (auf BCRC-N. angew.)	Regensburg (auf AJCC/TNM angew.)
5-Jahres-Rezidivwahrsch.	0,81	0,78
Allgemeines Überleben	0,78	0,74
Tumor-spezifisches Überleben	0,86	0,83

Um einen Überblick über die Qualität der neuen Methode im Gegensatz zu Bewährtem zu erhalten, wurden die Regensburger Daten auf das AJCC/TNM-Einteilungsschema angewendet. Die Konkordanzindizes lagen hier bei 0,78 für die 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit, bei 0,74 für das allgemeine Überleben und bei 0,83 für das Tumor-spezifische-Überleben. Die Ergebnisse für das Nomogramm überragen dies deutlich um 3- 4%. Man kann sagen, dass das BCRC-Nomogramm das bisherige AJCC-Staging um eine Erhöhung der Vorhersagegenauigkeit von 3- 4% übertrifft.

3.3 Regensburg - IBCNC-Nomogramm

	Regensburg (auf IBCN angew.)	IBCNC - Nomogramm
5 - Jahres - Rezidivwahrsch.	0,78	0,75

Das International Bladder Cancer Nomogram Consortium berechnete seine Vorhersagegenauigkeit mit dem entwickelten Nomogramm mit 0,75. Die Daten der Regensburger Patienten auf dieses Nomogramm angewendet ergaben sogar eine Genauigkeit von 0,78, also eine Steigerung um 3%.

3.4 Regensburg - AJCC/TNM

	Regensburg (auf IBCN angew.)	Regensburg (auf AJCC/TNM angew.)
5-Jahres-Rezidivwahrsch.	0,78	0,74

Betrachtet man das Vorhersageergebnis von Regensburg auf das IBCNC-Nomogramm angewendet (0,78) mit der nach AJCC/TNM-Einteilung berechneten Genauigkeit von 0,74, erkennt man erneut eine deutliche Steigerung der Vorhersagegenauigkeit durch das Nomogramm von 4% im Vergleich.

Insgesamt stellt sich deutlich heraus, dass sowohl die BCRC-Nomogramme als auch das IBCNC-Nomogramm in Hinblick auf die prognostische Aussagekraft die alleinige AJCC-Stadieneinteilung übertreffen. Die in Regensburg gewonnenen Daten überragen die ursprünglichen Ergebnisse sogar noch etwas.

4. Cox-Modell-Analyse und BIC

Nachfolgend geht es um die Überprüfung der sinnhaften und praktischen Anwendung der Nomogramme im klinischen Alltag. Zunächst soll die Relevanz von verschiedenen verwendeten Einzelparametern und der jeweils verwendeten Nomogramm-Parameter für das Ereignis (Rezidiv bzw. Tumor-spezifisches-Überleben) analysiert werden. Dafür wird die Hazard Ratio und der P-Wert bestimmt.

Außerdem geht es um die Frage der Kompliziertheit des Nomogramms, d.h. wie sehr der Aufwand bei der Anwendung in Bezug zur Vorhersagegenauigkeit steht. Eingehende Faktoren dafür können der Beschaffungsaufwand nicht routinemäßig eingesetzter pathologischer Details sein oder molekulare Informationen, die nicht in allen Kliniken leicht beschaffbar sind. Wichtig ist auch der insgesamt zeitliche Einsatz des anwendenden Arztes. Dafür werden die Bayesian-Information-Kriterien (BIC) benutzt. Es wird ein Vergleich der BIC-Werte der Nomogramme von BCRC und IBCNC mit den BIC-Werten von Einzelparametern angestellt. Nur so kann geklärt werden, ob die Nomogramme trotz allgemeiner Anwendbarkeit und genauer Vorhersagefähigkeit im Vergleich zu herkömmlich benutzten Variablen für den Routinegebrauch geeignet sind [114].

4.1 Cox-Modell der 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit

	Univariate			BCRC-R			IBCNC		
	Hazard R	P-Wert	BIC	Hazard R	P-Wert	BIC	Hazard R	P-Wert	BIC
						1197			1198
Geschlecht	0,90	0,66	1184				0,89	0,36	
Alter bei RZ	1,01	0,43	1184	1,00	0,93		1,00	0,86	
G-Stadium			1181						
G3 vs G1/2	0,46	0,09					1,29	0,37	
T-Stadium			1179						
T2 vs T1	1,71	0,01		1,60	0,04		1,78	0,01	
T3 vs T1	2,71	0,00		1,86	0,10		2,85	0,00	
T4 vs T1	2,38	0,07		1,49	0,49		2,53	0,07	
N-Stadium			1187						
N1 vs N0	0,89	0,75		0,38	0,03				
N2 vs N0	1,80	0,12		0,79	0,61				
N-Stadium INBC	1,16	0,57	1184				0,71	0,25	
AJCC			1181						
I vs 0	1,36	0,40							
II vs 0	2,49	0,01							
III vs 0	4,10	0,00							
IV vs 0	2,38	0,04							
LVI	1,98	0,00	1174	2,09	0,02				
CIS	0,92	0,64	1184						
Adjuvante Chemo	1,00	0,98	1185	1,00	0,95				
Radiatio	0,00	0,99	1182	0,00	0,99				
Zeit von Diagnose bis RZ	1,01	0,07	1182				1,00	0,12	

Tab.1) Cox-Modell der 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit

In obiger Tabelle wird analysiert, in wie weit die verschiedenen, in der linken Spalte aufgelisteten Faktoren, für die 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit des Tumors relevant sind, bzw. wie sehr diese von den jeweiligen Faktoren abhängig ist. Es werden einzelne Prognosekriterien für die Regensburger Patienten und die Kriterien des BCRC-Rs und des IBCNCs nebeneinander dargestellt. Die immer links in der Spalte aufgeführte univariate Hazard-Rate zeigt die Wahrscheinlichkeit mit der nach 5 Jahren das Rezidiv

in den jeweiligen Gruppen eintritt. Dies bezieht sich jedes Mal auf die einzeln dargestellten Faktoren, von denen das Ereignis, sprich das Rezidiv, abhängig ist. Durch den P-Wert (festgelegt mit 0,05) wird die Signifikanz des Faktors dargestellt. Ein Wert unter oder gleich 0,05 bedeutet eine Signifikanz, je niedriger umso deutlicher ist der Zusammenhang.

In den BIC-Wert geht die verwendete Zeit für die Datenbeschaffung bzw. für die Bestimmung der Funktionswerte der Nomogramme mit ein.

In der linken Spalte für Regensburg lassen sich signifikante P-Werte für die Faktoren T2 versus T1 (0,01), T3 versus T1 (0,00), für die AJCC-Stadien II versus 0 (0,01), III versus 0 (0,00), IV versus 0 (0,04), sowie für den lymphovaskulären Befall LVI (0,00) demonstrieren. Diese deutlich signifikanten einzelnen Faktoren erlauben alleine präzise Prognoseaussagen für die Rezidivwahrscheinlichkeit. Zudem zeigt sich gegenüber den folgenden Werten von BCRC-R und IBCNC für alle aufgeführten Parameter ein vergleichsweise niedriger BIC-Wert (von 1179 bis 1185). Das bedeutet konkret, dass die einzelnen eben aufgeführten Faktoren eine sehr gute prognostische Aussagekraft mit einem vergleichsweise geringen Komplexitätsniveau verbinden.

Die genaue Bedeutung des eben beschriebenen ergibt sich aus dem Vergleich mit dem Prognosemodell der BCRC-R, angewendet auf das Regensburger Patientengut. In der mittleren Spalte werden die berechneten P-Werte und der BIC-Wert hierfür angegeben. Bei der Verwendung des BCRC-R-Nomogramms haben wenige einzelne P-Werte statistische Signifikanz. Hier sind es T2 versus T1 (0,04), N1 versus N0 (0,03) und wieder der lymphovaskuläre Befall LVI (0,02). Außerdem liegt der BIC-Wert mit 1197 insgesamt höher als für die oben beschriebenen einzelnen Parameter. Man kann sagen, dass ein multifaktorielles Modell ein höheres Mass an Komplexität als die einzelnen Parameter alleine besitzt. Zusammengefasst heißt dies, dass bei

gemeinsamer Analyse von Güte und Komplexität des Prognosemodells, das BCRC-R-Nomogramm den einzelnen Parametern etwas unterlegen ist.

Nimmt man jetzt auch das IBCNC-Nomogramm im Vergleich dazu, zeigt sich ein noch höherer BIC-Wert (1198) als beim BCRC-R-Nomogramm. Dieser Wert übersteigt z.B. den der AJCC-Einteilung (1181) deutlich. Bei der P-Wert-Einzelanalyse ergeben sich signifikante Aussagen für die Einzelparameter T2 versus T1 (0,01) und für T3 versus T1 (0,00). Insgesamt jedoch ist wieder die Kombination vieler Faktoren, wie bei diesem Modell, komplexer als die Betrachtung einzelner Parameter. So ist bei ähnlicher Aussagekraft die Komplexität des Nomogramms vergleichsweise hoch.

4.2 Cox-Modell der tumor-spezifischen Überlebenswahrscheinlichkeit

	Univariate			BCRC-Ü			Best model 0,05		
	Hazard	R	P-Wert	BIC	Hazard	R	P-Wert	BIC	
Geschlecht Alter bei RZ G-Stadium G3 vs G1/2 T-Stadium T2 vs T1 T3 vs T1 T4 va T1 N-Stadium N1 vs N0 N2 vs N0 N-Stadium INBC AJCC I vs 0 II vs 0 III vs 0 IV vs 0 LVI CIS Adjuvante Chemo Radiatio Zeit von Diagnose bis RZ	1,66	0,10	561	486			2,29	0,01	
	1,03	0,039	563						
			563						
	1,89	0,22							
			489						
	3,70	0,03		2,77	0,10	3,11	0,06		
	23,70	0,00		10,49	0,00	13,51	0,00		
	37,90	0,00		11,63	0,00	20,54	0,00		
			514						
	5,10	0,00		1,93	0,11				
	10,80	0,00		2,11	0,043				
	7,41	0,00	514				2,33	0,01	
			493						
	0,31	0,35							
	1,40	0,76							
	8,54	0,04							
	13,29	0,01							
	11,50	0,00	498	1,88	0,23	6,79	0,00		
	0,43	0,01	556						
	0,96	0,00	549						
	6,54	0,00	550	3,74	0,00				
1,00	0,98	565							

Tab.2) Cox-Modell der Tumor-spezifischen-Überlebenswahrscheinlichkeit

Beim obigen Cox-Modell wird das Tumor-spezifische 5-Jahres-Überleben der Patienten aus Regensburg analysiert. Es erfolgt wieder ein Vergleich der Aussagekraft der einzelnen abhängigen Parameter mit dem Nomogramm des BCRC-Ü. Für das IBCN liegen hier keine Daten vor.

Die univariaten Hazard-Raten zeigen wieder die Wahrscheinlichkeiten in den verschiedenen Gruppen, mit der das tumor-spezifische Überleben nach fünf Jahren, unter Berücksichtigung der einzelnen Abhängigkeitsfaktoren, stattfindet.

Betrachtet man zunächst die P-Werte als statistisch signifikanten Vorhersageparameter für das Überleben, so erkennt man als einen entscheidenden Faktor das Alter bei der Zystektomie (0,039). Das T-Stadium hat eine ebenso große Bedeutung, hier sind sowohl T2 versus T1 (0,03), T3 versus T1 (0,00) als auch T4 versus T1 (0,00) signifikant wichtig. Sind Lymphknoten befallen, ist dies ebenso belangreich. Hier zeigt sich sowohl bei N1 vs N0 als auch bei N2 versus N0 ein P-Wert von 0,00. Das N-Stadium nach IBCNC bedeutet einen Vergleich von N1/N2 versus N0 und ergibt eine ebenso hohe Signifikanz von 0,00. Bei den AJCC-Kriterien sind die Stadien III versus 0 und Stadium IV versus 0 besonders relevant. Wieder spielt auch der lymphovaskuläre Befall eine große Rolle (0,00), genauso wie das Vorhandensein eines Carcinoma in Situ (0,00). Im Gegensatz zur 5-Jahres-Rezidivanalyse stellt beim Überleben die Therapie eine wichtige Einflussgröße dar. Sowohl bei der adjuvanten Chemotherapie, als auch bei der Radiatio ist der P-Wert mit 0,00 hochsignifikant.

Die berechneten BIC-Werte für die erfassten Parameter zeigen dieses Mal eine größere Streuung. Sie schwanken zwischen Werten von 489 für das T-Stadium bis zu 563 für das Grading, d.h. für die Bestimmung der Aggressivität des Tumorwachstums. Das bedeutet, dass wenn die Güte der Aussagekraft in Kombination mit der Komplexität der einzelnen Parameter betrachtet wird, sich deutliche Unterschiede ergeben.

Entscheidend ist jedoch erst wieder der Vergleich mit dem BCRC-Ü-Nomogramm. Der BIC-Wert dafür liegt bei 486, also deutlich unter den vorherigen. Im Gegensatz zur Rezidiv-Analyse schneidet das komplexe Modell gegenüber den Einzelwerten hier besser ab. Als signifikante Parameter innerhalb des Modells stellen sich der Vergleich

T3 versus T1 (0,00) und T4 versus T1 (0,00) heraus. N2 versus N0 ist auch aussagekräftig (0,043) und eine stattgehabte Radiatio ebenfalls (0,00).

Zum Schluss wurden die Ergebnisse noch mal statistisch überarbeitet und es wurde ein „Best-Model 0,05“ entwickelt, bei dem die vorher als entscheidend gefundenen Parameter einfließen. Diese Parameter waren das Alter zum Zeitpunkt der Zystektomie (0,01), das T-Stadium mit T2 versus T1 (0,06), T3 versus T1(0,00) und T4 versus T1 (0,00). Des Weiteren das N-Stadium (nach IBCN, also N1/N2 versus N0) mit einem P-Wert von 0,01 und schließlich der lymphovaskuläre Befall (0,00). Dabei ergab sich ein BIC-Wert von 478. Dieser liegt sowohl unter dem Wert des BCRC-Ü-Nomogramms, als auch unter dem der Analyse der vielen verschiedenen Einzelparameter. Eine gezielte Analyse einzelner Kriterien scheint theoretisch bei geringstem Aufwand, d.h. geringster Komplexität, eine große, statistisch signifikante, prognostische Aussagekraft zu haben.

5. Boxplots: Vergleich der AJCC-Stadien mit den Nomogrammen

Hier wird noch einmal genauer auf die Frage eingegangen, wie gut die AJCC-Stadieneinteilung bzw. die BCRC-Nomogramme die tumor-spezifische bzw. die allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit wiedergeben. Es folgt eine grafische Analyse mit Hilfe von Boxplots, welche die interessierenden Wahrscheinlichkeiten jeweils entweder nach zwei, fünf oder acht Jahren für die Patienten der Urologischen Klinik Regensburg abbilden.

5.1 Boxplot für das tumor-spezifische 2-Jahres-Überleben

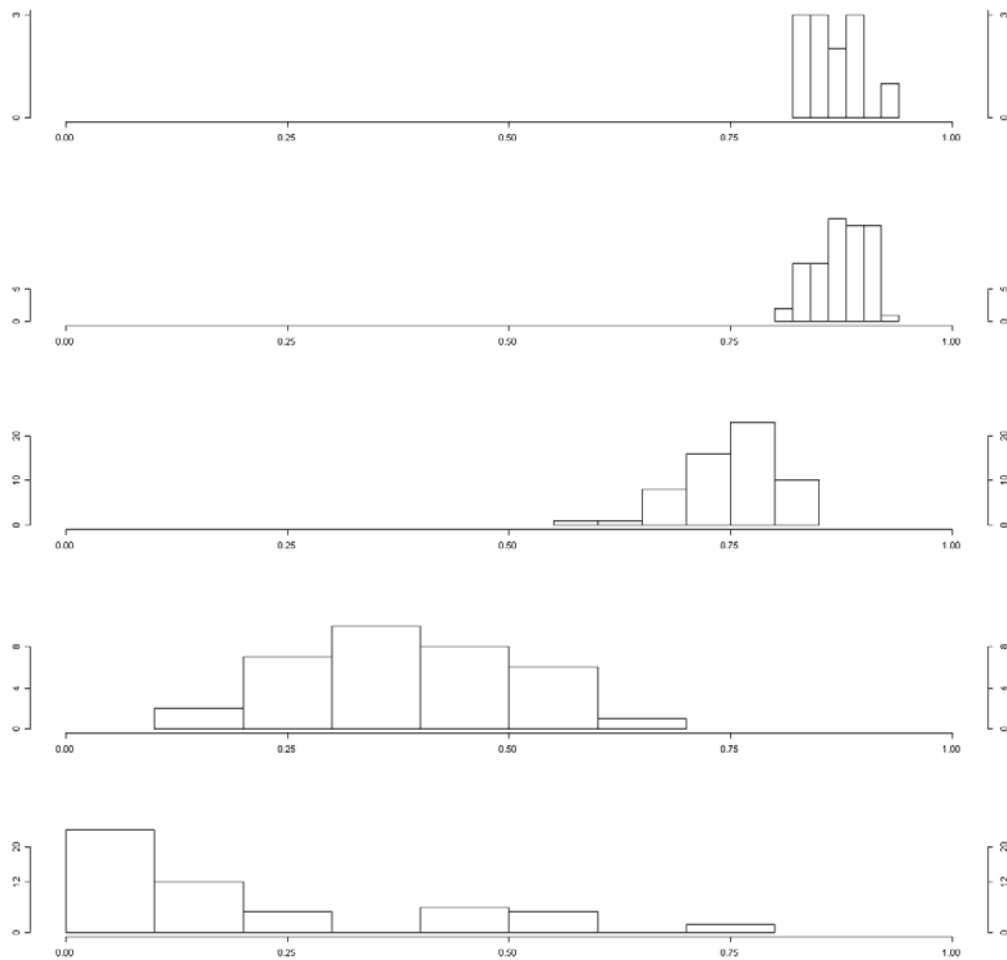


Abb.12) x - Achse: tumor-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren
y - Achse: Anzahl der betroffenen Patienten

In der obigen Grafik ist die Verteilung der AJCC-Stadien von oben (Stadium 0) nach unten (Stadium IV) dargestellt. Auf den x-Achsen ist die prozentuale tumor-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei Jahren für die Patienten z.B. im AJCC-Stadium 0 dargestellt (von 0,00-1,0). Die y-Achsen zeigen die Anzahl der betroffenen Regensburger Patienten, die aufgrund ihrer Befunde in dieses AJCC-Stadium eingeteilt wurden. Die Balken zeigen die durch das BCRC-Ü-Nomogramm berechneten tumor-spezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten. Je schmaler die Balken sind, desto geringer ist die Streuung innerhalb des AJCC-Stadiums. Das bedeutet, dass die Aussage durch das AJCC die Prognose für diese Patienten gut erfasst. Erkennt man

eine breite Verteilung der Balken innerhalb eines Stadiums steht dies für eine große Streuungsbreite bezüglich des tumor-spezifischen Überlebens innerhalb des diagnostizierten AJCC-Stadiums.

Auf den obersten beiden Zahlenstrahlen (AJCC-Stadium 0 und I) stellt sich das Balkendiagramm sehr schmal und kompakt dar. Alle Patienten liegen in einem prozentualen Wahrscheinlichkeitsbereich für das 2-Jahres-Überleben von ca. 80-90%. Das AJCC erfasst also durch seine Kriterien ein homogenes Patientengut und erlaubt eine gute prognostische Aussage. Im AJCC-Stadium II stellen sich die Balken schon etwas breiter dar. Die Spannbreite um einen bestimmten Mittelwert des Überlebens wird bereits etwas größer. Betrachtet man nun Stadium III und IV so erkennt man eine große Streuungsbreite beim Überleben innerhalb der jeweiligen Stadien. Die AJCC-Einteilung verliert an Exaktheit in ihrer Prognosefähigkeit. Vor allem im Stadium IV variiert das Überleben der einzelnen Patienten enorm. Hier schwankt die Wahrscheinlichkeit des tumor-spezifischen 2-Jahres-Überlebens zwischen 0,00 und fast 80%. Durch das angewendete BCRC-Nomogramm konnten diese deutlichen Unterschiede erfasst werden.

5.2 Boxplot für das tumor-spezifische 5-Jahres-Überleben

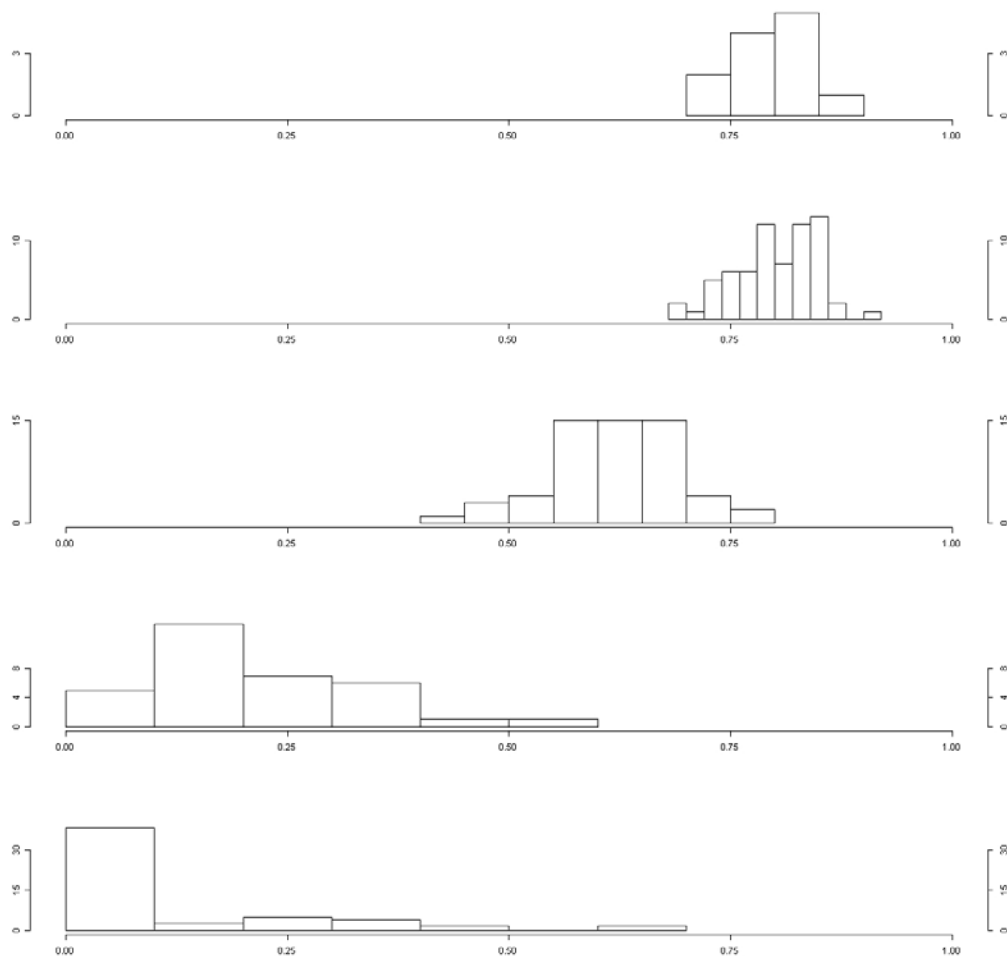


Abb.13) x - Achse: tumor-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren
y- Achse: Anzahl der betroffenen Patienten

Beim tumor-spezifischen Überleben nach fünf Jahren ähnelt der Boxplot sehr dem des 2-Jahres-Überlebens. Im obigen Diagramm erkennt man in den ersten AJCC-Stadien 0 und I wieder eher kompakte Balken in einem schmalen Streubereich. Das Patientengut ist homogen, alle überleben sehr lang. Dieser Range dehnt sich je weiter die Tumorerkrankung fortschreitet, bzw. je höher die AJCC-Stadien sind, immer mehr aus. Im Stadium III liegt die durch das Nomogramm analysierte 5-Jahres-Überlebensstreuung zwischen 0,00 und ca. 0,60. Für den einzelnen Patienten bedeutet das einen enormen Unterschied in seiner Perspektive. Noch weiter liegen die Werte für das Stadium IV auseinander. Zwar ist die Überlebenschance für einen Großteil der

Patienten nur etwas über 0,00, jedoch gibt es Ausnahmen bis zu ca. 0,60, welche in der AJCC-Einteilung nicht berücksichtigt werden können.

5.3 Boxplot für das tumor-spezifische 8-Jahres-Überleben

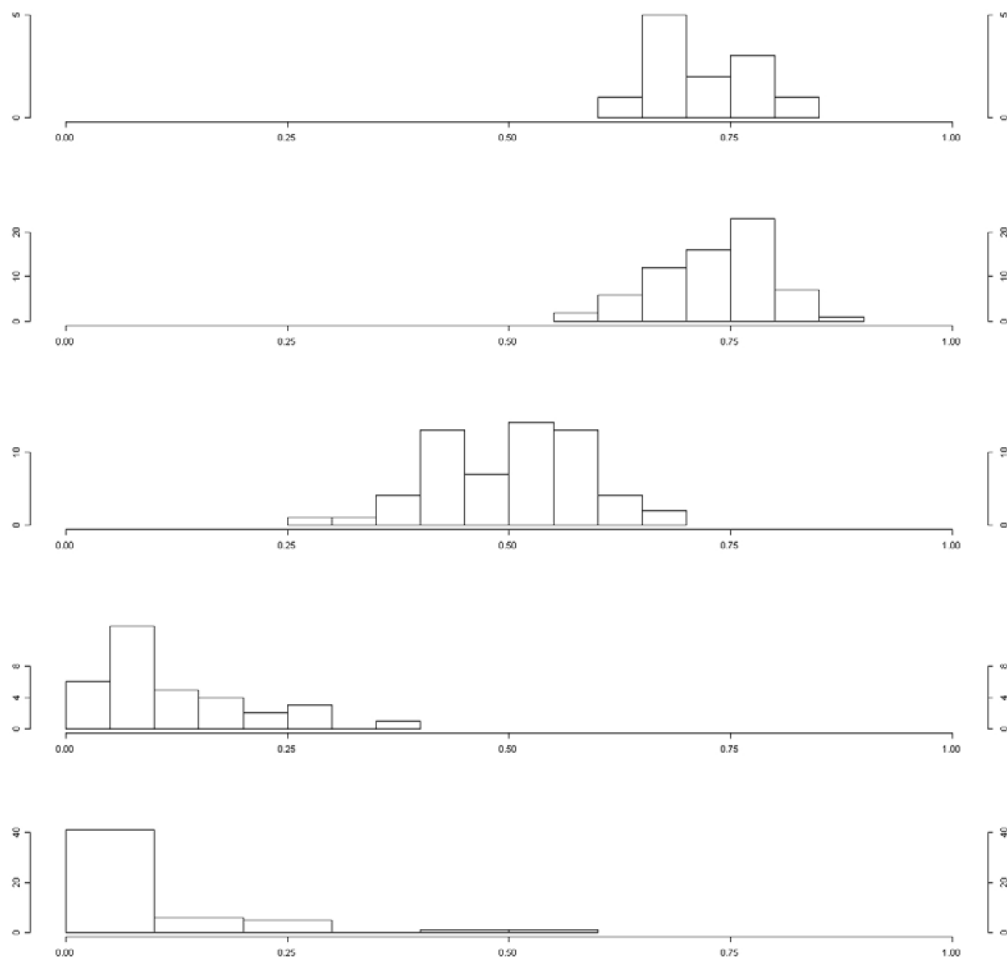


Abb.14) x - Achse: tumor-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach 8 Jahren
y - Achse: Anzahl der betroffenen Patienten

In dieser als Boxplot dargestellten Grafik für das tumor-spezifische 8-Jahres-Überleben sieht man wieder die nach dem Nomogramm berechneten Überlebensverteilungen innerhalb der jeweiligen AJCC-Stadien. Von Stadium 0 bis Stadium IV werden die Streuungen immer breiter. Von einer zunächst rechts gelagerten, d.h. insgesamt hohen Überlebenswahrscheinlichkeit wandert die Verteilung wie zu erwarten bei den höheren

Stadien insgesamt nach links. Es gibt jedoch Ausreißer in den Stadien III und IV, die durch die allgemeine Einteilung nach den AJCC-Kriterien nicht erfasst werden können. Man sieht, dass in Stadium IV zwar der allergrößte Anteil der Patienten nur mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,00 bis 0,30 rechnen kann, jedoch zeigt sich, durch das Nomogramm beschrieben, bei Einzelnen eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 0,60.

5.4 Boxplot für das allgemeine 2-Jahres-Überleben

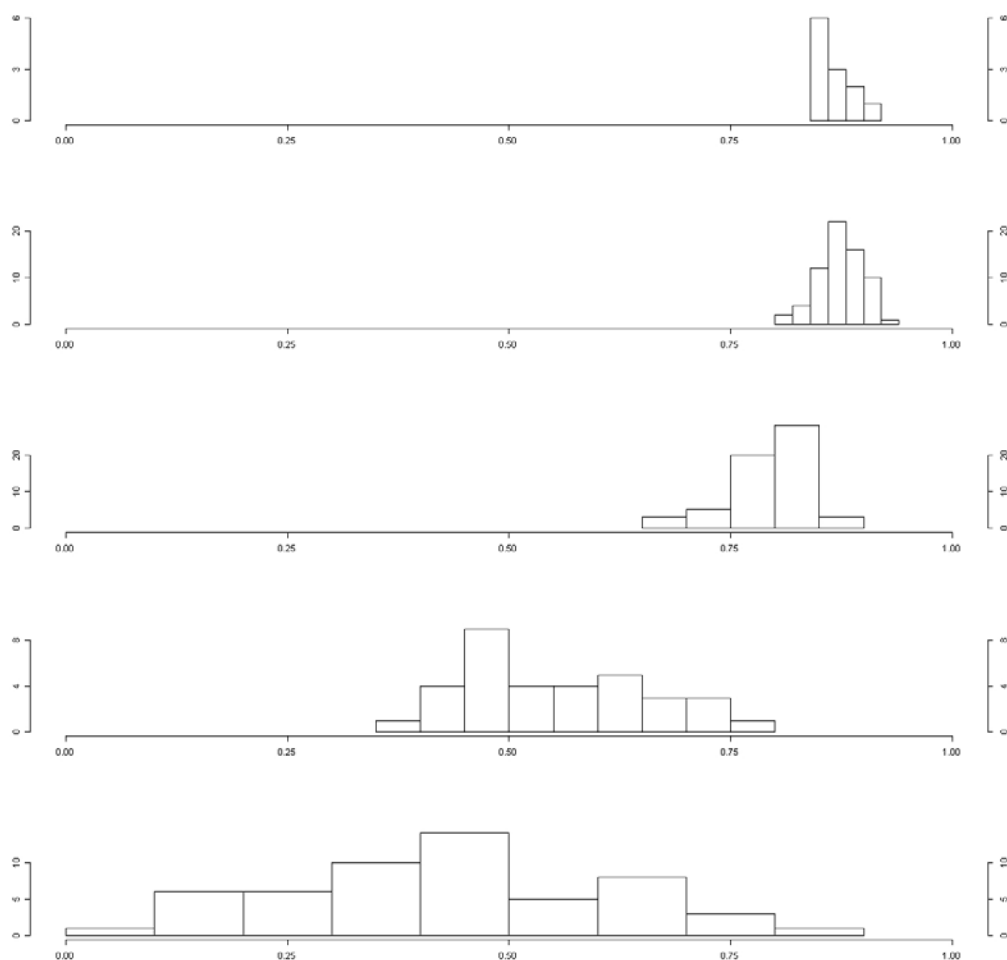


Abb.15) x - Achse: allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren
y - Achse: Anzahl der betroffenen Patienten

Genau wie beim tumor-spezifischen Überleben wurde eine Boxplot-Analyse für das allgemeine Überleben der Regensburger Patienten erstellt. Wieder wurde das BCRC-Ü-Nomogramm auf die allgemein übliche AJCC-Stadieneinteilung angewendet.

Zunächst soll das allgemeine 2-Jahres-Überleben betrachtet werden. Auf den ersten Blick fällt eine Breitenzunahme der Balken von oben (Stadium 0) bis unten (Stadium IV) auf. Außerdem zeigt sich, genau wie in den vorhergehenden Boxplot-Darstellungen, eine Entwicklung von insgesamt kompakten, auf einen kleinen Bereich im rechten Teil des Zahlenstrahls konzentrierten, zu breiten, fast das gesamte Wahrscheinlichkeitsspektrum ausfüllenden Balken. Auch bezüglich des allgemeinen Überlebens nach zwei Jahren ist das Patientengut in den ersten Stadien sehr homogen, was eine gute Aussage durch das AJCC-System ermöglicht. Für die Patienten stellen sich die Prognosen zunächst insgesamt hervorragend dar. Je weiter die Tumorerkrankung fortschreitet, variiert jedoch die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten innerhalb eines Stadiums individuell sehr. Liegt die Spannbreite um einen Mittelwert im Stadium II noch zwischen ca. 0,60 und 0,90, ergibt sich im Stadium IV bereits eine Streuung der Verteilung von 0,00 bis 0,90! Es handelt sich hier zwar fast um eine Gauß-Normalverteilung, jedoch ist diese Verteilung sehr breit und für den einzelnen Patienten ist der Unterschied, ob er am Anfang oder am Ende der Kurve angesiedelt ist, äußerst bedeutungsvoll.

5.5 Boxplot für das allgemeine 5-Jahres-Überleben

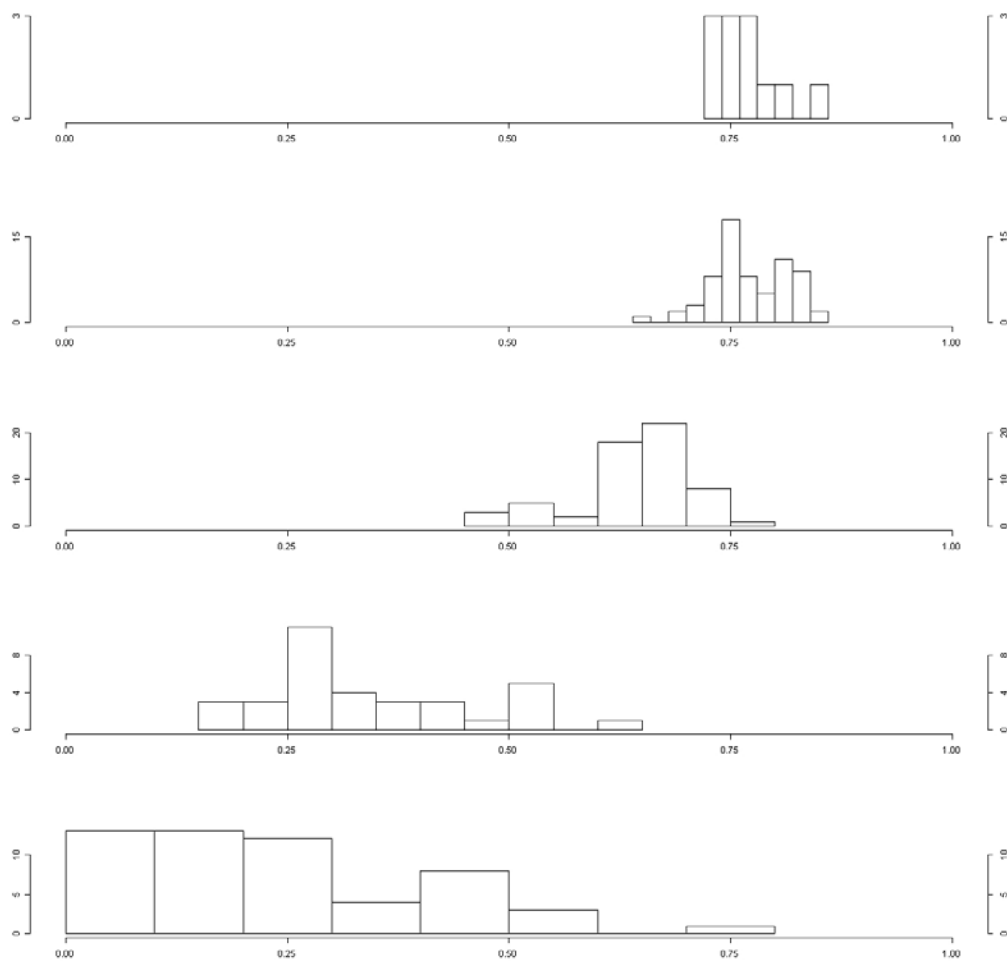


Abb.16) x - Achse: allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren
y - Achse: Anzahl der betroffenen Patienten

Das allgemeine 5-Jahres-Überleben betrachtend, ergeben sich keine bedeutenden Änderungen bezüglich der Verteilung der Überlebenswahrscheinlichkeiten innerhalb der AJCC-Stadien. Anfangs schmale, konzentrierte Balken gehen über in sehr breite, sich fast über den ganzen Zahlenstrahl erstreckende Balken. Neben einer insgesamt Verlagerung einer sehr guten Prognose zu einer eher schlechten im Verlauf, wird die für den einzelnen durch das AJCC gegebene Prognose von Stadium zu Stadium stetig etwas ungenauer.

5.6 Boxplot für das allgemeine 8-Jahres-Überleben

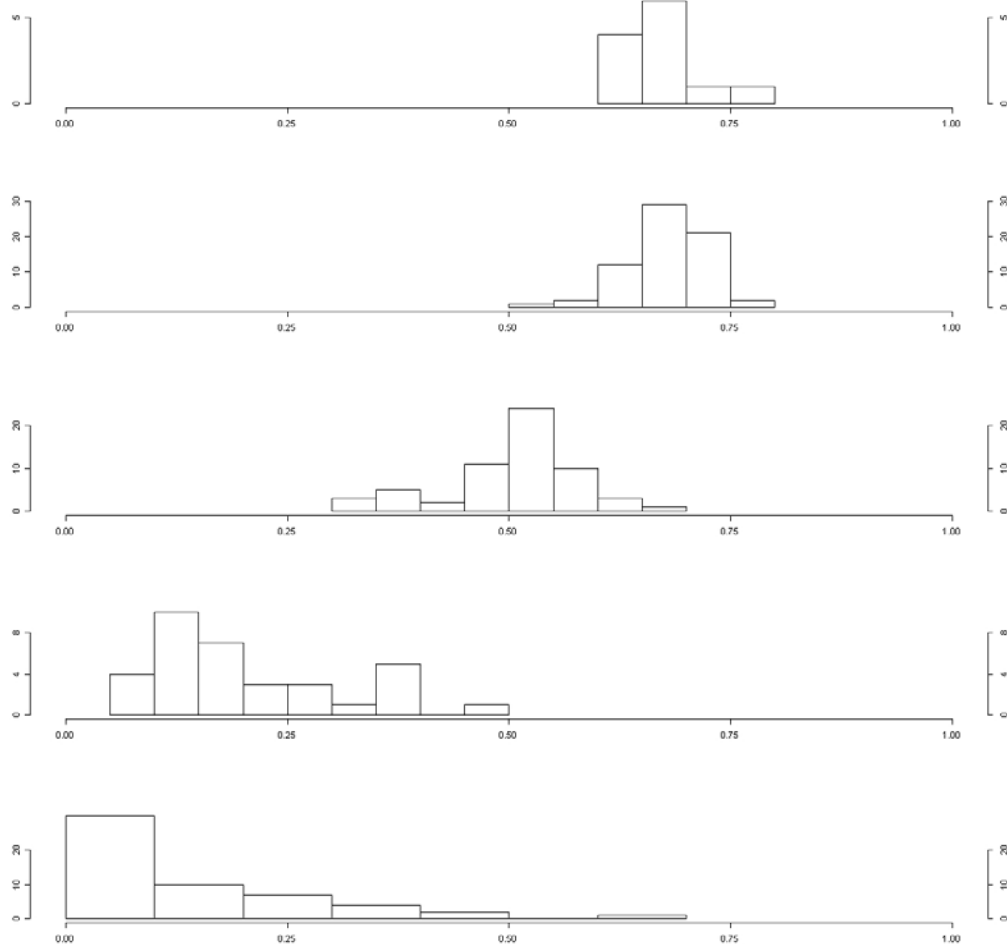


Abb.17) x - Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit nach 8 Jahren
y - Achse: Anzahl der betroffenen Patienten

Als letztes noch die Analyse des allgemeinen 8-Jahres-Überlebens der Regensburger Patienten grafisch angewendet auf die AJCC-Einteilung und das BCRC-Ü-Nomogramm. Wie auch beim tumor-spezifischen 8-Jahres-Überleben sind die Balken hier von vorne herein etwas gedehnter. Die Streuung im Überleben der Patienten ist nach diesem Zeitraum bereits in niedrigen AJCC-Stadien zu erkennen. Jedoch breitet sie sich im Verlauf der Tumorstadien von 0 bis IV wieder weiter aus. Im Stadium IV erkennt man, dass obwohl eine Mehrheit nicht mit einer höheren allgemeinen

Überlebenswahrscheinlichkeit als 0,30 rechnen kann, wieder einzelne Ausreißer die Prognosegenauigkeit in diesem AJCC-Stadium in Frage stellen.

Alle Boxplots betrachtend, ist jeweils eine Zunahme der Streubreite der Wahrscheinlichkeiten im Verlauf der AJCC-Stadien zu verzeichnen. Vor allem in den Stadien III und IV stellt das Nomogramm so eine bessere Möglichkeit dar, individuelle Prognosen für die betroffenen Patienten zu stellen.

D Diskussion

1. Vergleich des Patientenguts und Nomogrammanwendung

Die Anzahl der in Regensburg analysierten Patienten ist im Vergleich zu den anderen Studien niedrig. Hier wurden außerdem alle Daten an nur einem einzigen Institut gesammelt. Das BCRC rekrutierte die Patienten aus drei verschiedenen, das IBCNC sogar aus zwölf verschiedenen Kliniken aus unterschiedlichen Ländern. Hier flossen Daten sowohl aus den USA, Ägypten, Italien, Deutschland, der Schweiz und einigen anderen Nationen mit ein. Mit insgesamt 9064 Patienten handelt es sich um über zweiundzwanzigmal so viele einfließende Patienteninformationen wie in Regensburg. Schon dieser erste Diskussionspunkt lässt die Frage aufkommen, wie gut die Kollektive miteinander vergleichbar sind, da zusätzlich nicht in allen Ländern die Umweltbedingungen und andere Risikofaktoren, oder die operativen Voraussetzungen vergleichbar sind. Besonders in der IBCNC-Studie ist auffällig, dass hier ein verhältnismäßig großer Anteil der Patienten aus Mansura in Ägypten rekrutiert wurde (insgesamt 2136 von 9064) und diese vor allem (1115, entsprechend 52%) an einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase litten. Dies ist zwar weltweit die zweithäufigste Tumorentität, jedoch betrifft sie nur 2-5% der Patienten in westlichen Ländern [116]. Die häufigste Ursache dieses Tumors ist die Bilharziose, welche in z.B. in Deutschland kaum vorkommt und hier eine äußerst untergeordnete Rolle spielt. Es wird nicht darauf eingegangen, ob oder in wie weit die Biologie des Plattenepithelcarzinoms sich von der des Urothelkarzinoms unterscheidet, evtl. andere Vorgehensweisen nötig sind und auch ob die Prognosen vergleichbar ist. Ungeachtet dessen wurde für alle Tumorarten das gleiche Nomogramm angewendet. Dieses Vorgehen ist fraglich und wird auch von Experten angezweifelt [114].

Das Patientengut des IBCNC ist insgesamt sehr heterogen. Hinzu kommt, dass viele wichtige Daten, angefangen vom Patientenalter über pathologisch-histologische Informationen bis hin zum fehlenden detaillierten Vergleich der Tumorstadien mit der AJCC-Einteilung nicht veröffentlicht wurden. Wie im Ergebnisteil ersichtlich, wurden nicht einmal Daten über den prognostisch äußerst bedeutsamen Parameter der lymphovaskulären Infiltration vom IBCNC publiziert. Zudem wurden alle Patienten, die eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, aus der Studie ausgeschlossen. Aus dieser Tatsache folgt, dass die untersuchten Kollektive wesentliche Unterschiede in ihren Krankheitsstadien aufweisen müssen. Hinzu kommt noch, dass das International Bladder Cancer Research Consortium in sein Nomogramm die Zeit zwischen Diagnose und Durchführung der radikalen Zystektomie mitaufgenommen hat. Es konnte jedoch in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass der Zeitpunkt der Operation keine bedeutende Auswirkung auf die Prognose des Patienten darstellt und dass sogar ein Aufschub von über drei Monaten ohne Konsequenzen für die Patienten blieb [117, 118]. Vollständigkeitshalber soll erwähnt werden, dass in der Klinik für Urologie der Universität Regensburg der durchschnittliche Zeitraum zwischen der letzten transurethralen Resektion und radikaler Zystektomie bei 32 Tagen lag.

Von den Studiengruppen des Bladder Cancer Research Consortiums liegen wesentlich mehr Details vor. Jedoch wird ebenso auf wichtige Informationen wie das Problem der einheitlichen Datenrekrutierung, wichtigen operativen Details wie dem Zeitpunkt der Zystektomie, dem Fall einer R0- oder R1-Resektion oder dem Ausmaß der Lymphknotenresektion und Lymphknotendichte nicht eingegangen. Mit jeweils nicht einmal der doppelten Patientenanzahl (731/728 versus 404) und einem Rekrutierungskollektiv aus nur drei Kliniken, liegt eine Gegenüberstellung aber näher.

Während Alter und Geschlecht sich überall sehr ähnlich waren, konnte ein Unterschied in der bei Zystektomie vorgefundenen Infiltrationstiefe des Tumors (pT) entdeckt werden. Hier ist bei den deutschen Patienten wesentlich häufiger das Stadium I (30,7% versus 12,9%) aufgefunden worden. Dieser Unterschied in der Patientencharakteristik ist z.B. in Puncto allgemeine Anwendbarkeit des Nomogramms auf unterschiedliche Kollektive zu berücksichtigen. Die postoperativ durchgeführten Therapieregimes der Gruppen unterscheiden sich ebenso. Das BCRC schloss Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten mit ein. In Europa ist Konsens, dass diese Therapieform aufgrund der unzureichenden Studienlage nur in Ausnahmefällen angewendet wird. Hier besteht ein grundsätzlicher Unterschied zwischen dem Vorgehen in den Vereinigten Staaten von Amerika und unserer Therapiestrategie in Deutschland.

In allen Gruppen handelt es sich um universitäre Zentren, an denen die Datensammlung durchgeführt wurde. So kann hier nicht definitiv geklärt werden, ob die Ergebnisse in kleineren Kliniken, die nicht über entsprechende operative Möglichkeiten, pathologische Analyseverfahren oder weiterer therapeutischer Regimes verfügen, vergleichbar sind. Außerdem soll noch betont werden, dass sich Therapien im Lauf der Zeit verändern. Die Rekrutierungszeit erfolgte in allen Gruppen über einen längeren Zeitraum. Operationstechniken haben sich verbessert und werden es in Zukunft weiter tun, die Chemo- und Radiotherapie machen immer größere Fortschritte. Hier stellt sich die Frage, in wie weit diese therapeutischen Entwicklungen erkennbaren Einfluss auf die Prognose und auch auf die Genauigkeit des Prognoseinstruments haben. Für die Beantwortung dieser Frage müssen aber erst weitere Studien abgewartet werden.

Zusammenfassend muss man sagen, dass alle beschriebenen Nomogramme in Bezug auf die allgemeine Anwendbarkeit noch nicht uneingeschränkt empfohlen werden

können. Um durch ihrer Benützung eine wirklich aussagekräftige Prognose machen zu können, sollten die Übereinstimmungen der Patientencharakteristiken mit den Originalstudien zunächst überprüft werden. Außerdem sollte erwogen werden, eigene Nomogramme für das deutsche oder europäische Patientenkollektiv zu entwickeln, um genauer auf deren Merkmale und Besonderheiten eingehen zu können und dadurch die prognostische Qualität zu steigern.

2. Vorhersagegenauigkeit der Nomogramme

2.1 Aussagequalitäten im Vergleich und „Best Model“

Im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit konnte man erkennen, dass die Konkordanzindizes der Nomogramme als Indikator für die Güte der Aussagequalität die der AJCC-Einteilung in allen Bereichen übertrafen. Die allgemeinen Anforderungen an ein Prognosemodell wurden durch alle Nomogramme damit vollstens erfüllt. Das BCRC-Nomogramm hat außerdem in der Genauigkeit der Voraussage für die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit eines eintretenden Tumorrezidivs das IBCNC-Nomogramm zusätzlich etwas übertroffen. Lag der Konkordanzindex beim International Bladder Cancer Nomogram Consortium bei einer Genauigkeit von 0,75, erreichte die andere Studiengruppe ein Ergebnis von 0,78. Die positiven Resultate im Vergleich wurden bei der Anwendung auf die Patienten der Klinik für Urologie der Universität Regensburg bestätigt, bzw. jeweils gesteigert. Ein zusätzlicher Anstieg der prognostischen Güte um 3-7% weist das Instrument als vielversprechend für den Einsatz beim lokalen Patientengut aus. Bei der Gegenüberstellung dieser Indizes mit den Ergebnissen der AJCC-Stadieneinteilung trat die Überlegenheit der Nomogramme erneut hervor. Dennoch sollte weiterhin eine Steigerung der prognostischen Qualität zum Wohle der Patienten angestrebt werden. Eine neue Methode sollte sich, um eine Umstellung für

die Kliniken und den betriebenen Aufwand für die einzelnen Patienten zu rechtfertigen, in ihrer Qualität deutlich von den gängigen Verfahren abheben.

Im Ergebnisteil dieser Arbeit wurde ein theoretisches sogenanntes „Best Model 0,05“ für das 5-Jahres-tumor-spezifische-Überleben der Regensburger Patienten berechnet. Hier gingen die entscheidendsten Parameter für die individuelle Prognose mit ein. Neben dem Geschlecht waren das T-Stadium (T3 versus T1 und T4 versus T1), das N-Stadium (N1/N2 versus N0) und die lymphovaskuläre Infiltration mit dabei. Man muss jedoch berücksichtigen dass der letzte Parameter mit dem T-Stadium statistisch gekoppelt ist. Diese Angaben sollen einen Anhaltspunkt und einen Impuls für die Weiterentwicklung des Nomogramms, bzw. für eine gezielte Reduzierung auf wesentliche Parameter geben. So kann dessen Effektivität und Qualität in Zukunft vielleicht nochmals gesteigert werden.

2.2 Detailanalyse für die einzelnen AJCC-Stadien

Für eine Detailanalyse wurden in Boxplotgrafiken die Vergleiche des AJCC-Systems mit den BCRC-Nomogrammen für das allgemeine- bzw. tumorspezifische Überleben nach zwei, fünf und acht Jahren für jedes AJCC-Stadium getrennt dargestellt. In den Stadien 0 bis II präsentierte sich eine sehr vergleichbare Genauigkeit der Prognosen aufgrund eines homogenen Patientenguts. Danach zeigten sich anschaulich durchwegs zunehmende Streuungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Anstieg der AJCC-Stadien (v.a. Stadium III und IV). Diese konnten nur durch das Nomogramm detektiert werden. Bei alleiniger Anwendung des AJCC-Stagings wird für eine relativ große Menge an Patienten die Prognose in den höheren Stadien vergleichsweise ungenau. In eben dieser Situation des fortgeschrittenen Tumorleidens ist es aber für den Einzelnen von besonderer Bedeutung gute, individuelle Angaben zu erhalten. Aus der Boxplot-

Untersuchung ergibt sich also, dass der Vorteil des Überlebens-Nomogramms beim Patientengut mit fortgeschrittener Erkrankung entscheidend zum Tragen kommt.

3. Maß der Komplexität bei der Anwendung der Nomogramme

Die Komplexität in der Anwendung der Nomogramme als wichtiges Qualitätskriterium verlangt besondere Aufmerksamkeit. Neben der Güte der Aussage spielt hier der eingesetzte Aufwand des Arztes eine entscheidende Rolle und genau dieser Punkt ist für den klinischen Einsatz des Instruments von großer Bedeutung.

Als erstes muss überprüft werden, ob alle benötigten Patienteninformationen vorliegen, denn nur dann ist eine zuverlässige Berechnung möglich. Dies kann bereits zu Schwierigkeiten führen, da nicht alle Kliniken über die Möglichkeit verfügen, z.B. spezielle histologische Parameter zu bestimmen oder besondere Details ausfindig zu machen. Im Fall der hier überprüften Nomogramme war der Zugang zu den Daten einfach.

Danach müssen diese auf das Nomogramm angewendet werden. Dies war anfangs sehr aufwendig, da die prognostischen Ergebnisse über das Anlegen eines Geodreiecks an die verschiedenen Nomogramme und nur durch sehr präzises Arbeiten ermittelt werden konnten. Jetzt sind alle hier behandelten Nomogramme frei zugänglich im Internet zu finden. Die Eingabemasken auf den Homepages sind leicht zu bedienen und man erhält die gesuchte Information über die individuellen Wahrscheinlichkeiten jeweils binnen weniger Minuten. Für die Ärzte in Kliniken, z.B. in Ländern, in denen kein freier und unkomplizierter Internetzugang gewährleistet werden kann, kann dieser Punkt aber eine Schwierigkeit darstellen.

Wie bei den BIC-Wert-Analysen im Ergebnisteil ersichtlich, konnte sich das BCRC-Rezidiv-Nomogramm, bei Einbeziehung der Komplexität des Modells, im Vergleich zur

AJCC/TNM-Einteilung nicht behaupten. Mit einer deutlichen Differenz von 16 Zählern zwischen dem BIC-Wert 1197 (BCRC-R) und 1181 (AJCC) ist das Ergebnis eindeutig. Anders sieht es in der tumor-spezifischen 5-Jahres-Überlebensprognose aus. Hier schlägt das BCRC-Ü (BIC = 486) das American Joint Committee on Bladder Cancer (BIC = 493) um sieben Zähler. Aus diesem Ergebnis lässt sich schließen, dass der Einsatz des BCRC-Nomogramms bei Berücksichtigung der Komplexität nur im Fall der Überlebensanalyse dem üblichen Vorgehen mit AJCC-Stadienzuteilung vorzuziehen ist.

4. Vergleich von IBCNC und BCRC

Zwischen den Nomogrammen des IBCNCs und des BCRCs bestehen viele Gemeinsamkeiten, aber auch grundsätzliche Unterschiede. Das IBCN ist nur für die 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeitsprognose für das Harnblasenkarzinom ausgelegt. Die BCRC-Nomogramme analysieren sowohl Rezidiv- als auch Überlebensprognosen und das jeweils nach zwei, fünf und acht Jahren. Diese Tatsache ermöglicht eine frühere Erkennung von früh-rezidivierenden Tumoren, die besonders aggressiv sind. Außerdem wird noch einmal zwischen allgemeinem- und tumorspezifischem Überleben unterschieden. Das IBCNC nahm Patienten mit unterschiedlichen Tumorarten auf. Beim BCRC war das Patientengut deutlich einheitlicher und alle wiesen ein Urothelkarzinom auf. Bezogen auf den Konkordanzindex, d.h. auf Aussagequalität lieferte das BCRC etwas bessere Ergebnisse (0,78 zu 0,75). Bestätigt wurde dies durch die Anwendung der Nomogramme bei den Regensburger Patienten (0,81 zu 0,78). Alle Nomogramm-Ergebnisse überragten jedoch die AJCC-Einteilung. Im Gegensatz dazu steht der hohe BIC-Wert, d.h. ein hohes Mass an Komplexität beider Nomogramme (1197 und 1198) für die Rezidivprognosen im Vergleich zum AJCC (1181). Das tumor-spezifische 5-

Jahres-Überleben-Nomogramm des BCRC schnitt gegenüber dem AJCC dagegen gut ab (486 zu 493).

5. Vor- und Nachteile der Nomogramme

Zunächst sollen die Voraussetzungen für die Erstellung eines guten Nomogramms dargestellt werden. Es muss eine genügend große Patientenzahl vorhanden sein, um gute statistische Ergebnisse zu erzielen. Zusätzlich ist es nötig, dass die Patientengruppe eine repräsentative Einheit darstellt, d.h. keine Spezialfälle abbildet. Man benötigt eine signifikante Menge repräsentativer Ereignisse wie etwa Tod, Auftreten des Rezidivs oder andere. Es müssen die entscheidenden Prognosefaktoren in das Nomogramm aufgenommen werden und externe Validierungsstudien sollten die Ergebnisse überprüfen [119].

Das Nomogramm des International Bladder Cancer Nomogram Consortiums erfüllt die erste Forderung mit einer rekrutierten Patientenzahl von über 9000 sicherlich. Die Erfüllung des zweiten Punktes ist umstritten, da in diese Studie z.B. neben Patienten mit Urothelkarzinom auch welche mit einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase aufgenommen wurden. Ebenso ist die alleinige Aufnahme tatsächlich entscheidender Parameter fraglich, da z.B. die Zeit von der Diagnose bis zur Zystektomie mithinzugenommen wurde. Wie bereits beschrieben wurde, ist dieser Faktor eher unbedeutend [117, 118]. Hinzu kommt, dass viele Angaben zu wichtigen Parametern (z.B. Geschlecht, Alter, AJCC-Stadien und adjuvante Therapien) nicht veröffentlicht wurden und man deshalb viele Bereiche nicht ausreichend beurteilen kann. Dies erschwert die externe Validierung deutlich.

Die BCRC-Nomogramme erfüllen die oben geforderten Kriterien. Die eingeschlossenen Parameter sind insgesamt präziser (z.B. einheitlicheres Patientenkollektiv), da der Konkordanzindex etwas höher ist, als der bei der INBC-Studie.

Grundsätzlich ist durch alle untersuchten Nomogramme mit Hilfe der vielen spezifischen Parameter eine gute persönliche Risiko- und Prognoseabschätzung für den einzelnen Patienten möglich. Die Risikobewertung erfolgt nicht mehr nur anhand des Vergleichs mit Daten aus einem Kollektiv, sondern es kann eine individuelle Abschätzung erfolgen. Keine andere Methode kann die persönlichen Charakteristiken des Patienten so miteinbeziehen. Es kommt zu einem Ergebnis, das leicht zu verstehen und einzuordnen ist. Nach genauer Überprüfung der Patienten- und Behandlungscharakteristiken ist vor allem beim BCRC-Nomogramm, dessen Patientengut insgesamt eher dem europäischen entspricht, eine gute Übertragbarkeit auf das deutsche Patientenkollektiv möglich. Den Arzt können sie in seinem therapeutischen Vorgehen leiten. Jedoch ist sicher, dass Nomogramme niemals die klinische Erfahrung des Arztes ersetzen und immer nur ein unterstützendes Hilfsmittel im Entscheidungsprozess sein können. Sie dürfen nicht allein und ohne Einbettung in den richtigen Kontext benutzt werden. Außerdem kann eine mathematische Methode niemals die gesamte individuelle gesundheitliche Situation eines Menschen in allen Facetten darstellen [102, 120]. Für den entscheidenden Nutzen der Nomogramme, nämlich einer individualisierten, verbesserten Patientenversorgung durch genaue Kenntnis der Prognosen und damit auch einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse fehlen noch weitere Studien.

Die Nomogramme für das Harnblasenkarzinom sind in jedem Fall weiter ausbau- und entwicklungsfähig. Zukünftige Ziele der Weiterentwicklung dieses Instruments sollten die gezielte Sammlung größerer Datenmengen sein und die Einbeziehung von molekularen Biomarkern (wie z.B. dem FISH-Test oder NMP-22-Test) in die Analyse. Das hier berechnete „Best Model 0,05“ kann vielleicht ebenso zu einer

Qualitätssteigerung beitragen und schließlich sollte der tatsächliche Effekt, d.h. die Konsequenzen für die weitere Therapie des einzelnen Patienten durch das Nomogramm-Ergebnis untersucht werden.

Als Fazit soll deutlich gemacht werden, dass die Nomogramme nur Hilfsmittel des Arztes für den individuellen Entscheidungsprozess sind, sie können diesen nicht ersetzen. Nichts desto trotz werden wir in Zukunft aus diesem Bereich noch viel Interessantes zu erwarten haben.

E Zusammenfassung

Nomogramme spielen in vielen Bereichen der Medizin und insbesondere auch der Urologie bereits eine große Rolle und werden routinemäßig im klinischen Alltag eingesetzt. Drei große Studien haben sich mit diesem Thema in Bezug auf das Harnblasenkarzinom, bzw. der Vorhersage für die Patienten hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit und dem Überleben nach einer radikalen Zystektomie und pelviner Lymphadenektomie, beschäftigt. Das International Bladder Cancer Nomogram Consortium (IBCNC) hat ein aus sieben Parametern bestehendes Nomogramm für die Vorhersage des Rezidivrisikos fünf Jahre nach radikaler Zystektomie entwickelt. Dafür wurden über 9000 Patienten aus 12 Ländern rekrutiert. Das Bladder Cancer Research Consortium (BCRC) unter der Leitung von P. Karakiewicz bzw. S.F. Shariat hat zwei Nomogramme entwickelt und diese, ebenso wie die andere Gruppe, im Jahr 2006 veröffentlicht. Hier gibt es ein Modell mit acht Parametern für die Bestimmung der Rezidivwahrscheinlichkeit für das Harnblasenkarzinom zwei, fünf und acht Jahre nach radikaler Zystektomie. Außerdem entwickelte man ein Nomogramm sowohl für die allgemeine- als auch für die tumor-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei, fünf und acht Jahren postoperativ. Alle Modelle sollen eine Steigerung der Prognoseaussagen im Vergleich zur üblichen AJCC-Stadieneinteilung der Tumorerkrankung darstellen. Für die einzelnen Patienten ist das Ziel, eine möglichst individuelle Analyse zu realisieren und damit dem Arzt und dem betroffenen Patienten eine gute Grundlage für die weitere Therapieplanung zu geben.

Für die Empfehlung der allgemeinen Anwendbarkeit dieser Instrumente im klinischen Alltag ist eine externe Validierung grundlegend. Dies ist das Ziel der vorliegenden Arbeit. Die im Internet frei verfügbaren Nomogramme der beiden Arbeitsgruppen wurden auf das Patientengut der Klinik für Urologie der Universität Regensburg

angewendet. Die Ergebnisse zeigen durchgehend einen eindeutigen Gewinn bezüglich Aussagequalität und individueller Prognosegenauigkeit gegenüber den herkömmlichen AJCC/TNM-Stadien. Die Resultate konnten bei der Anwendung auf das Regensburger Patientengut sogar in allen untersuchten Bereichen noch einmal im Vergleich zu den Originalstudien gesteigert werden. Der besondere Vorteil der BCRC-Nomogramme für den Tumorpatienten liegt vor allem in den AJCC-Stadien III und IV. Hier sind die Prognosen innerhalb eines Patientenkollektivs sehr heterogen und so ist eine möglichst individuelle Aussage durch das neue Instrument besonders wertvoll. Sowohl die Aussagen für die Rezidiv-, als auch für die Überlebenswahrscheinlichkeit waren in allen Gruppen exakter. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass bei der Analyse der Komplexität und damit der sinnhaften praktischen Anwendung die Rezidiv-Nomogramme von IBCNC und BCRC der AJCC-Einteilung deutlich unterlegen waren. Das BCRC-Nomogramm für die tumor-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren zeigte sich in diesem Punkt jedoch vorteilhaft gegenüber der Standard-Stadieneinteilung.

Insgesamt kann man sagen, dass vor allem die BCRC-(Überleben)-Nomogramme für das Patientengut an einer deutschen Universitätsklinik empfohlen werden können. Es sollten jedoch unbedingt weitere Studien für Verbesserungen dieses Instruments veranlasst werden. Vor allem sollten die molekularen Biomarker als Parameter mit berücksichtigt werden. Außerdem sind Studien zur tatsächlichen Optimierung der individuellen Patientenversorgung und zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch die Anwendung der Nomogramme nötig.

F Literaturverzeichnis

1. Schiebler, T.H., W. Schmidt, and K.H. Zilles, *Anatomie, Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 1999, Berlin Heidelberg: Springer Verlag. 640-643.
2. Haag, P., N. Hanhart, and M.u.M. Müller, *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis*. 2003, Breisach: Medizinische Verlags-und Informationsdienste. 318-322.
3. Klinke, R. and S.H. Silbernagl, *Lehrbuch der Physiologie*. 2000, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag. 685-686.
4. Pottke, T., et al., *Facharztwissen Urologie, Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Urothelkarzinom der Harnblase, ed. J. Simon and J. Gschwend. 2006, Berlin Heidelberg: Springer Verlag. 175-203.
5. Durek, C., C. Rödel, and D. Jocham, *Klinische Diagnostik und Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms*. *Onkologie*, 2002(9): p. 929-939.
6. http://commons.wikimedia.org/wiki/image:Bladder_urothelial_carcinoma.jpg
7. Hautmann, R.E. and H. Huland, *Urologie*. 2006, Berlin: Springer. 202-212.
8. Vom Dorp, F., et al., *Uroonkologie*, ed. H. Rübben. 2007: Springer. 684.
9. Golka K., G.P.J., Rettenmeier A.W., *Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms*. *Deutsches Ärzteblatt* 2007. **Jg.104**(11): p. 633-637.
10. Lehmann, J., M. Stöckle, and M. Retz, *Blasenkarzinom*. 2005, Berlin Heidelberg: Springer Verlag. 1-138.
11. Boice, J.D., Jr., 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.
12. Boice, J.D., Jr., et al., *Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix*. *Radiat Res*, 1988. **116**(1): p. 3-55.
13. Green, F.L., D.L. Page, and I.D.e.a. Fleming, *AJCC Cancer Staging Handbook from the AJCC Cancer Staging manual*. 6th. ed. 2002, New York: Springer. Chapter 10.
14. Lüdecke, G., *Früherkennung des Harnblasenkarzinoms*, A.V. mbH, Editor. 2007: Köln. p. 8.
15. Engeler, D., S. Wyler, and H.-P. Schmid, *Das Harnblasenkarzinom (I) Ätiologie, Epidemiologie und Diagnostik*. *Onkologie*, 2005. **1/2005**: p. 12-14.
16. Frohneberg, D., *Muskelinvasives Harnblasenkarzinom*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2007. **104**(13): p. 868-872.
17. Kaubisch, S., et al., *Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion*. *J Urol*, 1991. **146**(1): p. 28-31.
18. Jocham and Miller, *Praxis der Urologie, Band II*. 2007: Georg Thieme Verlag.
19. Zaak, D., et al., *Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions*. *Cancer*, 2002. **95**(6): p. 1234-8.
20. Herr, H.W., S.M. Donat, and G. Dalbagni, *Correlation of cystoscopy with histology of recurrent papillary tumors of the bladder*. *J Urol*, 2002. **168**(3): p. 978-80.
21. Glas, A.S., et al., *Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review*. *J Urol*, 2003. **169**(6): p. 1975-82.
22. Gschwend, J., *[Bladder cancer--what's new]*. *Urologe A*, 2006. **45**(4): p. 496-8.
23. Kipp, B., et al., *Monitoring intravesical therapy for superficial bladder cancer using fluorescece in situ hybridization*. *Journal of Urology*, 2005. **173**: p. 401-404.

24. Goebell, P.J., et al., *[Noninvasive and invasive bladder cancer: diagnostics and treatment]*. Urologe A, 2006. **45**(7): p. 873-84; quiz 885.
25. Compton, D.A. and D.W. Cleveland, *NuMA is required for the proper completion of mitosis*. J Cell Biol, 1993. **120**(4): p. 947-57.
26. Dey, P., *Urinary markers of bladder carcinoma*. Clin Chim Acta, 2004. **340**(1-2): p. 57-65.
27. Poulakis, V., et al., *A comparison of urinary nuclear matrix protein-22 and bladder tumour antigen tests with voided urinary cytology in detecting and following bladder cancer: the prognostic value of false-positive results*. BJU Int, 2001. **88**(7): p. 692-701.
28. Sommerhuber, A., *Nicht muskelinvasives Harnblasenkarzinom*. Urologie, Adjutum Verlag, Wien, 2006: p. 6-10.
29. de Reijke, T., K. Kurth, and R.e.a. Sylvester, *Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906)*. Journal of Urology, 2005. **173**: p. 405-409.
30. Miladi, M., et al., *The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours*. Eur Urol, 2003. **43**(3): p. 241-5.
31. Vom Dorp, F., I. Kausch, and D. Jocham, *Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms*. Deutsches Ärzteblatt, 2007. **104**(12): p. 797-802.
32. Sylvester, R.J., W. Oosterlinck, and A.P. van der Meijden, *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.
33. Friedrich, M.G.A.d.K., *Pharmakotherapie in der Urologie*. 2005, Berlin, Heidelberg: Springer.
34. Engeler, D., S. Wyler, and H.-P. Schmid, *Das Harnblasenkarzinom (2), Aktuelle Therapie und Nachsorge*. Onkologie, 2005. **1/2005**: p. 16-21.
35. Krebsgesellschaft, D., *Interdisziplinäre kurzgefaßte Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie*. 2002.
36. trialists, I.c.o., *Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists*. Lancet, 1999. **354**(9178): p. 533-40.
37. Ghoneim, M.A., et al., *Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases*. J Urol, 1997. **158**(2): p. 393-9.
38. Kitamura, H., et al., *Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma*. Int J Urol, 1999. **6**(8): p. 393-9.
39. Dunst, J., et al., *Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy*. Semin Surg Oncol, 2001. **20**(1): p. 24-32.
40. Shipley, W.U., et al., *An update of combined modality therapy for patients with muscle invading bladder cancer using selective bladder preservation or cystectomy*. J Urol, 1999. **162**(2): p. 445-50; discussion 450-1.
41. Rodel, C., et al., *Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results*. J Clin Oncol, 2002. **20**(14): p. 3061-71.

42. Shipley, W.U., et al., *Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer*. Urology, 2002. **60**(1): p. 62-7; discussion 67-8.
43. Bolte, O., Machtens, S., *Pharmakologische Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms* aus Pharmakotherapie in der Urologie. Vol. Kap. 4. 2005, Heidelberg: Springer. 51-71.
44. Grossman, H.B., et al., *Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(9): p. 859-66.
45. Bajorin, D.F., *Plenary debate of randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC plus cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**(18 Suppl): p. 17S-20S.
46. Malmstrom, P.U., et al., *Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group*. J Urol, 1996. **155**(6): p. 1903-6.
47. *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.
48. Freiha, F., J. Reese, and F.M. Torti, *A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer*. J Urol, 1996. **155**(2): p. 495-9; discussion 499-500.
49. Stockle, M., et al., *Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience*. J Urol, 1995. **153**(1): p. 47-52.
50. Studer, U.E., et al., *Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial*. J Urol, 1994. **152**(1): p. 81-4.
51. Hall, R.E., P.M. KB, and S. Burdett, *Clinical management of bladder cancer*. 1 ed. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. 1999, London: Arnold. 249-263.
52. *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.
53. Lehmann, J., et al., *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.
54. Truß, M., E. Waldkirch, and J. Hagemann, *Pharmakotherapie in der Urologie*. 2005, Berlin, Heidelberg: Springer.
55. Goebell, P.J., F. Vom Dorp, and H. Rübben, *Stellenwert der systemischen Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms*. Urologe 2006(5): p. 586-593.
56. Logothetis, C.J., et al., *A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors*. J Clin Oncol, 1990. **8**(6): p. 1050-5.
57. Loehrer, P.J., Sr., et al., *A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study*. J Clin Oncol, 1992. **10**(7): p. 1066-73.

58. Sternberg, C.N., et al., *Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse.* Cancer, 1989. **64**(12): p. 2448-58.
59. von der Maase, H., et al., *Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study.* J Clin Oncol, 2000. **18**(17): p. 3068-77.
60. Roberts, J.T., et al., *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.* Annals of Oncology, 2006. **17**(5): p. 118-122.
61. von der Maase, H., et al., *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.
62. Kaufman, D., et al., *Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer.* J Clin Oncol, 2000. **18**(9): p. 1921-7.
63. Als, A.B., L. Sengelov, and H. von der Maase, *Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies.* Eur Urol, 2007. **52**(2): p. 478-86.
64. Parimoo, D. and D. Raghavan, *Progress in the management of metastatic bladder cancer.* Cancer Control, 2000. **7**(4): p. 347-56.
65. Bellmunt, J., et al., *Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium.* Spanish Oncology Genitourinary Group. J Clin Oncol, 2000. **18**(18): p. 3247-55.
66. Skinner, D.G., *Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference.* J Urol, 1982. **128**(1): p. 34-6.
67. Smith, J.A., Jr. and W.F. Whitmore, Jr., *Regional lymph node metastasis from bladder cancer.* J Urol, 1981. **126**(5): p. 591-3.
68. Stein, J.P., et al., *Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density.* J Urol, 2003. **170**(1): p. 35-41.
69. Anand, A.K., et al., *Selective embolization of internal iliac artery for massive haemorrhage from bladder secondary to carcinoma.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 1991. **3**(6): p. 348-50.
70. Hayes, M.C., et al., *Selective embolization of bladder tumours.* Br J Urol, 1996. **78**(2): p. 311-2.
71. Ostroff, E.B. and O.W. Chenault, Jr., *Alum irrigation for the control of massive bladder hemorrhage.* J Urol, 1982. **128**(5): p. 929-30.
72. Vom Dorp, F., C. Borgermann, and H. Rubben, *[Palliative therapy concepts for patients with urothelial cancer of the urinary bladder].* Urologe A, 2007. **46**(1): p. 54-5.
73. Sweeney, P., et al., *Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder?* J Urol, 2003. **169**(6): p. 2113-7.
74. Otto, T., et al., *Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial.* Urology, 2001. **57**(1): p. 55-9.

75. Fossa, S.D. and G. Hosbach, *Short-term moderate-dose pelvic radiotherapy of advanced bladder carcinoma. A questionnaire-based evaluation of its symptomatic effect.* Acta Oncol, 1991. **30**(6): p. 735-8.
76. Jose, C.C., et al., *Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 1999. **11**(5): p. 330-3.
77. e.V., P.U.T.d.R.T.W.-E., *Harnblasentumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, R.T.W.-E. e.V., Editor. 2005: Oldenburg. p. 1-2.
78. Holmang, S., et al., *Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary.* J Urol, 1998. **160**(1): p. 45-8.
79. Kurth, K.H., et al., *Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours.* Eur J Cancer, 1995. **31A**(11): p. 1840-6.
80. Morris, S.B., et al., *Superficial bladder cancer: for how long should a tumour-free patient have check cystoscopies?* Br J Urol, 1995. **75**(2): p. 193-6.
81. Capdeville, R., et al., *Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug.* Nat Rev Drug Discov, 2002. **1**(7): p. 493-502.
82. Hussain, M., D. Petrylak, and R. Dunn, *Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in advanced HER2-positive urothelial carcinoma: Results of a multi-center phase II NCI trial.* Journal of clinical Oncology, 2005. **23**(379).
83. Wülfing, C., J. Machiels, and D.e.a. Richel, *A single arm, multicenter, open label, phase II study of lapatinib as 2-line treatment of patients with locally advanced/metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract.* Journal of clinical Oncology, 2005. **23**(422).
84. Jakse, G., et al., *Metastasiertes Harnblasenkarzinom.* Deutsches Ärzteblatt, 2007. **104**(15): p. 1024-1028.
85. <http://de.wikipedia.org/wiki/Nomogramm>.
86. Stammberger, A., *Über die Anwendung eines Nomogramms zur Summenverteilung nach der Winkeltransformation.* Biometrische Zeitschrift, 1970. **12**(5): p. 351-361.
87. Albrecht, A., I. Gerling, and C. Henßge, *Zur Anwendung des Rektaltemperatur-Todeszeit-Nomogramms am Leichenfundort.* International Journal of Legal Medicine, 1989. **103**(Nr. 4): p. 257-278.
88. <http://de.wikipedia.org/wiki/K%C3%B6rperoberfl%C3%A4che>.
89. Karakiewicz, P.I., et al., *Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram.* J Clin Oncol, 2007. **25**(11): p. 1316-22.
90. Chun, F.K., et al., *Role of nomograms for prostate cancer in 2007.* World J Urol, 2007. **25**(2): p. 131-42.
91. Karakiewicz, P.I., et al., *Prostate cancer nomograms are superior to neural networks.* Can J Urol, 2006. **13 Suppl 2**: p. 18-25.
92. Chun, F.K., et al., *Prostate cancer nomograms: an update.* Eur Urol, 2006. **50**(5): p. 914-26; discussion 926.
93. Shariat, S.F., et al., *Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder.* J Urol, 2005. **173**(5): p. 1518-25.
94. Karakiewicz, P.I., et al., *Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage.* Eur Urol, 2006. **50**(6): p. 1254-60; discussion 1261-2.
95. Seth, P., M.D. Lerner, and B. Bochner, *The use and abuse of data: Nomograms and talking to patients about clinical medicine.* Urologic Oncology, 2007: p. 333-337.
96. Shabsigh, A. and B.H. Bochner, *Use of nomograms as predictive tools in bladder cancer.* World J Urol, 2006. **24**(5): p. 489-98.
97. http://de.wikipedia.org/wiki/K%C3%BCnstliches_neuronales_Netz.

98. Bassi, P.F., et al., *[BTA tests in the diagnosis and follow-up of superficial bladder cancer]*. Arch Ital Urol Androl, 2003. **75**(2): p. 105-9.
99. Partin, A.W., et al., *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update*. Jama, 1997. **277**(18): p. 1445-51.
100. Kattan, M.W., et al., *Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma*. J Clin Oncol, 2003. **21**(19): p. 3647-50.
101. Kattan, M.W. and et.al., *A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**: p. 766-771.
102. Anastasiadis, A.G., *Nomogramme: Einführung und praktische Beispiele*, U.T. Klinik für Urologie, Editor. 2006: Tübingen.
103. Bochner, B.H., M.W. Kattan, and K.C. Vora, *Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3967-72.
104. www.mskcc.org/mskcc/html/73854.cfm.
105. Karakiewicz, P.I., et al., *Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder*. J Urol, 2006. **176**(4 Pt 1): p. 1354-61; discussion 1361-2.
106. Shariat, S.F., et al., *Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(22): p. 6663-76.
107. www.nomogram.org.
108. <http://www.medcalc.be/manual/kaplan-meier.php>.
109. Ziegler, A.e.a., *Überlebenszeitanalyse: Die Cox - Regression*. Dtsch. Med. Wochenschrift, 2004. **129**: p. T1-T3.
110. www.wikipedia.org/wiki/P-Wert, *P-Wert*, Wikipedia.
111. www.wikipedia.org/wiki/Signifikanzniveau, *Signifikanzniveau*, Wikipedia.
112. www.wikipedia.org/wiki/Boxplot, *Boxplot*, Wikipedia.
113. Steyerberg, E.W., et al., *Internal and external validation of predictive models: a simulation study of bias and precision in small samples*. J Clin Epidemiol, 2003. **56**(5): p. 441-7.
114. Shariat, S.F., et al., *Nomograms for Bladder Cancer*. Eur Urol, 2008.
115. Yanke, B.V., et al., *Validation of a Nomogram for predicting positive repeat biopsy for prostate cancer*. The Journal of Urology, 2005. **173**: p. 421-424.
116. Abol-Enein, H. and M. Ghoneim, *Treatment of squamous cell carcinoma*. Textbook of Bladder Cancer., ed. S. Lerner, M. Schoenberg, and C.e. Sternberg. 2006, Abington, United Kingdom: Taylor & Francis. 729-733.
117. Nielsen, M.E., et al., *A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome*. BJU Int, 2007. **100**(5): p. 1015-20.
118. Fahmy, N.M., S. Mahmud, and A.G. Aprikian, *Delay in the surgical treatment of bladder cancer and survival: systematic review of the literature*. Eur Urol, 2006. **50**(6): p. 1176-82.
119. Denzinger, S., et al., *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.
120. Guillonneau, B., *Ceteris Paribus and Nomograms in Medicine*. European Urology, 2007. **52**: p. 1287-1289.

G Abkürzungen

AFE:	5-Aminolävulinsäureinduzierte Fluoreszenzendoskopie
AJCC:	American Joint Committee on Bladder Cancer
ANN:	Artificial neural networks
AUC:	Area under the curve
BCG:	Bacillus Calmette - Guerin
BCRC :	Bladder Cancer Research Consortium
BCRCN :	Bladder Cancer Research Consortium Nomogram
BCRCN-R:	Bladder Cancer Research Consortium Nomogram für die Rezidivwahrscheinlichkeit
BCRCN-Ü:	Bladder Cancer Research Consortium Nomogram für die Überlebenswahrscheinlichkeit
BIC:	Bayesian Information Criteria
Cis:	Carcinoma in situ
CMV-Schema:	Chemotherapie-Schema mit Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin
CT:	Computertomographie
DGU:	Deutsche Gesellschaft für Urologie
EORTC:	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
G:	Grading
GC-Schema:	Chemotherapie-Schema mit Gemcitabine und Cisplatin
IBCN:	International Bladder Cancer Nomogram
IBCNC:	International Bladder Cancer Nomogram Consortium
LVI:	Lymphovaskuläre Infiltration
MVAC-Schema:	Chemotherapie-Schema mit Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin/Doxorubicin und Cisplatin
nv:	nicht veröffentlicht
P:	Pathologisch gesichert
PDD:	Photodynamische Diagnostik
PSA:	Prostata-spezifisches-Antigen

TNM:	Tumor, Node, Metastasis
T-Stadium:	Tumorstadium
TURB:	Transurethrale Resektion der Blase
UICC:	Union International Contre le Cancer
USA:	United States of America
VI:	Vaskuläre Infiltration
WHO:	World-Health-Organisation

H Danksagung

Vor allem möchte ich mich bei Herrn Dr. Hans-Martin Fritsche bedanken. Er hat die vorliegende Arbeit durch seine Ideen entscheidend beeinflusst und mitgestaltet. Auf seine Unterstützung konnte ich mich immer verlassen.

Mein tiefer und herzlicher Dank gilt auch meinen Eltern Dr. med. Wilhelm und Luise Jobst, meinen Geschwistern Dr. med. Maria Jobst und Sebastian Jobst und meinem Freund Alexander Augst. Sie alle unterstützen mich stets liebevoll und bedingungslos bei der Verwirklichung meiner beruflichen und privaten Lebensziele.

I Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Daniela Elisabeth Jobst
Geburtsdatum: 30.08.1980
Geburtsort: Kötzting
Eltern: Dr. med. Wilhelm und Luise Jobst
Geschwister: Dr. med. Maria und Sebastian Jobst

Schulbildung:

1987 - 1991: Besuch der Grundschule in Eppenschlag
1991 - 1997: Besuch des Landgraf-Leuchtenberg-Gymnasiums in Grafenau
1997 - 2000: Besuch des Gisela-Gymnasiums in Passau-Niedernburg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Universität:

10/2000 - 11/2006: Medizinstudium an der Albert - Ludwigs - Universität Freiburg im Breisgau
09/2002: Ärztliche Vorprüfung
08/2003: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2005: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005/2006: Praktisches Jahr
Wahlfach: Psychiatrie in der Universitätsklinik Freiburg
Pflichtfächer: Innere Medizin und Chirurgie am Klinikum Lahr, einem akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Freiburg im Breisgau
11/2006: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
13.11.2006: Erteilung der Approbation als Ärztin
seit 1/2007: Assistenzärztin in der väterlichen Allgemeinarztpraxis