

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
PROF. DR. MED. MAXIMILIAN BURGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PRÄDIKTIVE VORHERSAGEKRAFT VON VIER VERSCHIEDENEN
KOMORBIDITÄTS-INDIZES ZUR BEURTEILUNG DES ÜBERLEBENS NACH
REZIDIV BEIM UROTHELKarzinom NACH RADIKALER ZYSTeKTOMIE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Roman Mayr

2015

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
PROF. DR. MED. MAXIMILIAN BURGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PRÄDIKTIVE VORHERSAGEKRAFT VON VIER VERSCHIEDENEN
KOMORBIDITÄTS-INDIZES ZUR BEURTEILUNG DES ÜBERLEBENS NACH
REZIDIV BEIM UROTHELKRZINOM NACH RADIKALER ZYSTEKTOMIE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Roman Mayr

2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. Hans-Martin Fritsche

2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. Claus Lattrich

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2015

INHALTSVERZEICHNIS

1.	WISSENSCHAFTLICHE ORIGINALARBEIT	Seite 2
1.1.	Publikationsverzeichnis des Doktoranden zu dieser Arbeit	Seite 2
1.2.	Kopie der angenommenen Originalarbeit	Seite 3
2.	DARSTELLUNG DER DISSERTATION	Seite 4
2.1.	Zusammenfassung der Promotionsarbeit	Seite 4
2.2.	Einleitung und Fragestellung des wissenschaftlichen Projektes	Seite 5
2.3.	Patienten und Methoden	Seite 5
2.4.	Ergebnisse	Seite 7
2.5.	Diskussion	Seite 8
2.6.	Schlussfolgerungen	Seite 11
2.7.	Tabellen und Abbildungen	Seite 12
2.8.	Referenzen	Seite 18
3.	ANHANG	Seite 20
3.1.	Erklärung	Seite 20
3.2.	Danksagung	Seite 21

1. Wissenschaftliche Originalarbeit

1.1. Publikationsverzeichnis des Doktoranden zu dieser Arbeit

Mayr, R., May, M., Burger, M., Martini, T., Pycha, A., Dechet, C., Lodde, M., Comploj, E., Wieland, W.F., Denzinger, S., Otto, W., Aziz, A., Fritsche, H.M. & Gierth, M. (2014) The Charlson comorbidity index predicts survival after disease recurrence in patients following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Urologia internationalis*, 93, 303-310.

1.2. Kopie der angenommenen Originalarbeit mit Erstautorenschaft des Doktoranden

Die als Dissertation eingereichte Arbeit wurde unter dem Titel „ The Charlson comorbidity index predicts survival after disease recurrence in patients following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder “ im international anerkannten Journal „Urologia internationalis“ als Originalarbeit angenommen. Auf den nachfolgenden Seiten wird diese Originalarbeit abgedruckt.

<http://www.karger.com/Article/Abstract/362421>

2. DARSTELLUNG DER DISSERTATION

2.1. Zusammenfassung

Einleitung. Ziel dieser Studie ist die Evaluierung der Komorbidität bezüglich dem Überleben nach Rezidiv eines Urothelkarzinoms der Harnblase nach radikaler Zystektomie (RZE).

Methodik. Zwischen 2000 und 2010 wurden in zwei Institutionen 555 nicht selektierte Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie wegen eines Urothelkarzinoms der Harnblase einer RZE unterzogen. Folgende Komorbiditäts-Indizes wurden zum Zeitpunkt der RZE erhoben: Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27), Age-adjusted Charlson Comorbidity index (ACCI), Charlson Comorbidity Index (CCI), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) und American Society of Anesthesiologists Score (ASA). Zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Komorbidität und Überleben nach Rezidiv wurden univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen erstellt.

Ergebnisse. Von 555 Patienten, welche sich einer RZE unterzogen, erlitten 227 Patienten (40%) ein Rezidiv. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der RZE lag bei 71 Jahren. Davon erlitten 36 (15,8%) ein Lokalrezidiv und 191 Patienten (83,8%) ein systemisches Rezidiv. Das mediane progressionsfreie Überleben war 10 Monate (IQR 5-24), das mediane Überleben nach Rezidiv war 113 Tage (IQR 28-306). Zeitpunkt nach der RZE und Art des Rezidivs zeigten keinen Einfluss auf das Überleben. In der univariaten Cox Analyse zeigte der ACCI (HR 1.18; 95%CI 1,07-1,29; $p < 0,001$) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Rezidiv, wobei der ASA Score (HR 1,2; 95%CI 0,99-1,52; $p = 0,055$) und der ACE-27 (HR 1,2; 95%CI 0,99-1,35; $p = 0,055$) diesbezüglich nur einen Trend zur Signifikanz aufzeigten. In der multivariaten Cox Analyse zeigte von den fünf getesteten Komorbiditäts-Indizes nur der CCI einen unabhängigen Einfluss auf die Überlebenszeit nach Rezidiv auf.

Schlussfolgerungen. Vierzig Prozent der Patienten erlitten nach RZE ein Rezidiv. Weder Art des Rezidivs noch das progressionsfreie Intervall nach RZE haben einen Einfluss auf das Überleben nach Rezidiv. Der Charlson-Score zum Zeitpunkt der RZE besitzt einen unabhängigen Einfluss auf die Überlebenszeit nach Auftreten eines Rezidivs.

2.2. Einleitung und Fragestellung des wissenschaftlichen Projektes

Die radikale Zystektomie (RZE) mit pelviner Lymphadenektomie stellt die Goldstandard-Therapie beim muskelinvasiven Urothelkarzinom und schlechtdifferenzierten, instillationsrefraktären nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase dar [1, 2]. Trotz dieses aggressiven Therapieansatzes kommt es bei ca. 50 % der Patienten, welche zum Zeitpunkt der RZE ein muskel-invasives Urothelkarzinom der Harnblase aufweisen, zu einem Rezidiv der Grunderkrankung innerhalb der ersten 24 Monate [1, 3]. Über zwei Drittel der Patienten, welche ein Rezidiv erleiden, sterben innerhalb 12 Monate nach dem Auftreten des Rezidivs [4, 5]. Verschiedene klinische als auch histopathologische Parameter haben sich als wertvolle Prädiktoren für das Überleben nach dem Auftreten eines Rezidivs herauskristallisiert [4]. Insbesondere stellten sich laborchemische Entzündungsmarker, Symptomatik bei Rezidiv und ein kurzer Abstand zwischen RZE und Rezidiv als unabhängige Prädiktoren für das Überleben nach Rezidiv heraus [4-7]. Die Komorbidität zum Zeitpunkt der RZE weist einen unabhängigen prognostischen Wert für die Vorhersage des Überlebens bei unterschiedlichen onkologischen Erkrankungen auf [8]. Des Weiteren ist bekannt, dass die Komorbidität mit der 90-Tagesmortalität und mit dem Überleben nach RZE korreliert [9-11]. Der ECOG erwies sich als Vorhersageparameter bezüglich des Überlebens nach Auftreten eines Rezidivs nach RZE [7].

Das Ziel der hier vorliegenden Promotionsarbeit war es, anhand einer bizenrischen retrospektiven Datenbank verschiedene Komorbiditäts-Indizes als Vorhersageparameter für das Überleben nach dem Auftreten eines Rezidivs nach RZE zu untersuchen.

2.3. Patienten und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurde eine Datenbank aus 555 nicht selektionierten, konsekutiven Patienten, welche sich aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase einer RZE mit pelviner Lymphadenektomie in zwei Referenzkrankenhäusern (Zentralkrankenhaus Bozen und Caritas-Krankenhaus St.Josef Regensburg) zwischen 2000 und 2010 unterzogen haben, erstellt. Keiner der Patienten unterzog sich einer neoadjuvanten Therapie. Insgesamt erlitten 227 Patienten ein Rezidiv der Grunderkrankung, welches anhand einer Schnittbildgebung (CT oder MRT), durch Knochenszintigraphie oder anhand einer histologischen Untersuchung diagnostiziert

wurde. Retrospektiv wurden zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie fünf Komorbiditäts-Indizes erhoben: ASA, ACE-27, CCI, ACCI und der ECOG Performance Status.

Der ASA Score wurde 1941 beschrieben und ist damit das älteste Instrument für die Beurteilung des perioperativen Risikos [12]. Er gibt einen Gesamtüberblick über die gesundheitliche Verfassung des Patienten und quantifiziert auch indirekt die Begleiterkrankung. Der ASA-Score reicht von 1 (gesund) bis 6 (hirntot). Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der ASA-Score prospektiv erhoben.

Der CCI wurde im Jahre 1987 zur Vorhersage der 10-Jahresmortalität beim allgemein internistischen Patienten beschrieben [13]. Der CCI stellt als Komorbiditäts-Index das am häufigsten angewandte Instrument dar und wurde in der Literatur am häufigsten unter den genannten Indizes diesbezüglich zitiert. Der Index beleuchtet 19 systemische Erkrankungen, wobei nur drei davon in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden. Beim Alter-adjustierten CCI wird pro Dekade ab dem 50. Lebensjahr ein Punkt hinzugefügt.

Der ECOG Performance Status wurde im Jahre 1982 publiziert [14]. Es handelt sich um eine Skala, mit der symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit Tumorerkrankungen klassifiziert werden.

Der ACE-27 ist ein Komorbiditäts-Index, welcher für die Beurteilung von onkologischen Patienten entwickelt wurde. Beschrieben wurde der ACE-27 im Jahre 2004 von Piccirillo [8]. Er basiert auf den Kaplan Feinstein Index [15]. Der Score berücksichtigt alle Organsysteme und klassifiziert diese in drei verschiedene Schweregrade. Insgesamt handelt es sich um 27 spezifische Erkrankungen aus 12 Organsystemen.

Zur einfacheren Handhabung wurden alle Indizes entsprechend der Literatur dichotomisiert: ASA 1-2 versus 3-4, ECOG 0-1 versus 2-3, CCI 0-2 versus >2, ACCI 0-5 versus >5 und ACE-27 0-1 versus 2-3. Alle Komorbiditäts-Indizes wurden berechnet, ohne dabei das Urothelkarzinom der Harnblase zu berücksichtigen.

Ziel der Studie war es, das Überleben nach Rezidiv der Grunderkrankung zu bestimmen und die individuelle Vorhersagekraft der einzelnen Komorbiditäts-Indizes in einem multivariaten Modell zu überprüfen. Ein Frührezidiv wurde als Wiederauftreten der Grunderkrankung innerhalb 12 Monate nach RZE festgelegt. Die Art des Rezidivs wurde in Lokal-und Fernrezidiv unterteilt [5, 6]. Der Todeszeitpunkt

wurde durch das lokale Krebsregister oder durch den behandelnden Arzt verifiziert. Die histologischen Parameter welche für die univariaten und multivariaten Analysen verwendet wurden, waren der positive Schnittrand, die lymphovaskuläre Invasion und das konkomitante Carcinoma in situ. Zur einfacheren Handhabung wurde das Alter bei einem cutoff von 75 Jahren dichotomisiert [16, 17].

Die kontinuierlichen Variablen wurden als Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Die entsprechenden Charakteristika der Früh- und Spätrezidive wurden verglichen. Der Wilcoxon-Mann-Whitney Test wurde für nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen verwendet und kategorische Variablen wurden anhand des Fishers Exact Test und dem Chi² Test berechnet. Die Überlebenskurven nach dem Rezidiv wurden anhand der Kaplan-Meier Methode aufgezeichnet. Um die Überlebenskurven zu vergleichen, wurde der log-rank Test angewandt. Es wurden univariate und multivariate Cox proportional Hazard Regressionsanalysen berechnet, welche mit den Parametern gespeist wurden. Für diese Kalkulationen wurde ein „stepwise backward eliminations“-Prozess gewählt. Um die Vorhersagegenauigkeit der einzelnen Komorbiditäts-Indizes zu bestimmen, wurde ein Basismodell aus klinischen und pathologischen Kriterien erstellt und jeweils um einen der fünf Indices ergänzt. Die c-Indices des Basismodells mit und ohne Komorbiditäts-Index wurden anhand des Mantel-Haenszel Test bestimmt [18]. Die Vorhersagegenauigkeit wurde anhand der AUC (c-indices) nach Harrell et al. bestimmt [19]. Die Datenanalyse erfolgte mit SPSS 19 (IBM Corp., N.Y., USA). Die angegebenen p-Werte sind stets zweiseitig, das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

2.4. Ergebnisse

Die demographischen Charakteristika der 227 Patienten, welche ein Rezidiv nach RZE erlitten, sind anhand des Zeitpunktes nach RZE in Tabelle 1 und 2 aufgelistet. Der mediane Zeitabstand von RZE bis zum Rezidiv war 10,9 Monate (IQR 5-24). Das mediane Alter bei RZE war 71 (63-76). Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 12 Monate) waren zum Zeitpunkt der RZE älter ($p=0,024$), wiesen ein höheres klinisches Tumorstadium auf ($p=0,031$), hatten eine höhere Rate der lymphovaskulären Invasion ($p=0,004$) und hatten häufiger positive Schnittränder ($p=0,018$) im RZE-Präparat. Weibliche Patienten erlitten im Verhältnis häufiger ein Frührezidiv als Männer ($p=0,02$). Die Verteilung der Begleiterkrankung zeigte sich zwischen Früh-

und Spätrezidiv nicht signifikant unterschiedlich. Im Gegensatz dazu, wiesen Patienten mit einem CCI von 0-2 signifikant weniger systemische Rezidive auf als Patienten mit einem CCI >2 (79,1% vs. 92,0%, $p=0,009$).

Das mediane Überleben nach Rezidiv der Grunderkrankung lag bei 5,4 Monate. Nach 6, 12, 36 und 60 Monaten waren 37,4%, 21,1%, 5,7% und 0,4% der gesamten Kohorte noch am Leben. Weder die Zeit bis zum Rezidiv noch die Art des Rezidivs waren signifikante Prädiktoren für das Überleben nach Rezidiv nach RZE ($p=0,806$ und $p=0,108$). Der dichotomisierte CCI erwies sich als signifikanter Prädiktor für das Überleben nach Rezidiv in der univariaten Analyse (Hazard Ratio (HR) 1,53, 95% Konfidenzintervall (95%KI) 1,13-2,07, $p=0,006$). Analog dazu ist der ACCI, sowohl in dichotomisierter Form (0-5 vs >5, $p=0,002$) als auch in kontinuierlicher Form ($p<0,001$) und der ACE-27 (0-2 vs. >2, $p=0,036$) ein signifikanter Vorhersageparameter für das Überleben nach Rezidiv (siehe Tabelle 3).

Die Ergebnisse der multivariaten Cox Regressions Analyse kann der Tabelle 4 entnommen werden. Als unabhängige Vorhersageparameter erwiesen sich der positive Schnittrand (HR 1,53, $p=0,011$), Lymphknotenmetastasierung bei RZE (HR 1,56, $p=0,007$), Alter über 75 Jahre bei RZE (HR 1,53, $p=0,011$) und CCI >2 (HR 1,41, $p=0,033$). Das multivariate Modell mit den klinischen und histopathologischen Variablen (Grundmodell) zeigte eine Vorhersagegenauigkeit von 68,4% und mit Einschluss des CCI (0-1 vs >2) 70,3%. Somit konnte eine Steigerung von 1,9% ($p<0,001$) erzielt werden. Die übrigen Komorbiditäts-Indizes konnten keine signifikante Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit des multivariaten Grundmodells erzielen.

2.5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 227 Patienten, welche ein Rezidiv nach RZE aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase erlitten, anhand vier validierter Komorbiditäts-Indizes klassifiziert. In 84% war ein systemisches Rezidiv zu verzeichnen und in 75% der Fälle kam es zu einer Progression innerhalb 12 Monate nach RZE. Nur 6% der Patienten, welche ein Rezidiv erlitten, waren nach 36 Monaten am Leben.

Drei Hauptergebnisse sind aus dieser Studie hervorzuheben. Der CCI ist der einzige Komorbiditäts-Index, der die Vorhersagekraft im angewandten multivariaten Modell bezüglich des Überlebens nach Rezidiv signifikant verbessern konnte. Der CCI

besitzt keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, hat aber einen Einfluss auf die Rezidivlokalisierung. Weder die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs noch die Rezidivlokalisierung erwiesen sich als Prädiktoren für das Überleben nach Rezidiv.

Das Komorbiditäts-Assesement hat sich als Überlebensvorhersageparameter in der Onkologie etabliert [8]. Aus diesem Grund wurden verschiedene Komorbiditäts-Indizes zum Zeitpunkt der RZE anhand prospektiv dokumentierter Patienteninformationen erhoben. In der univariaten Cox Regression zeigten sich der kontinuierliche und dichotomisierte ACCI ($p < 0,001$ und $p = 0,002$), der dichotomisierte CCI ($p = 0,006$) und der dichotomisierte ACE-27 ($p = 0,036$) als signifikante Prädiktoren für die Vorhersage für das Überleben nach Rezidiv. In der multivariaten Analyse konnte nur der dichotomisierte CCI die Vorhersagegenauigkeit bzgl. des Überlebens nach Rezidiv signifikant verbessern. Weiterhin konnte kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Komorbidität und der Rezidivlokalisierung gezeigt werden. Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv wiesen keine unterschiedliche Komorbiditätsverteilung auf. Die vorliegenden Ergebnisse decken sich nicht mit den bisherig publizierten Arbeiten zu dieser Thematik. In der Publikation von Rink et al. zeigte sich ein kurzer Zeitabstand zwischen RZE und Rezidiv als signifikanter Vorhersageparameter für das Überleben nach Rezidiv [4]. In der Arbeit von Mitra und Kollegen zeigte sich ein Auftreten eines Rezidivs innerhalb von 12 Monaten nach RZE als ein unabhängiger Vorhersageparameter für das Überleben nach Rezidiv. Zusätzlich wurde hier gezeigt, dass die Lokalisation des Rezidivs als unabhängiger Vorhersageparameter für das Überleben nach Rezidiv gilt [6]. In einer japanischen Arbeit mit 114 Patienten, welche ein Rezidiv erlitten, konnte gezeigt werden, dass ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten einen unabhängigen Vorhersageparameter für das Überleben nach Rezidiv darstellt [5]. Unterschiede in der Patientencharakteristik, Nachsorge-Schemata und Rezidivmuster können das Fehlen der Reproduzierbarkeit erklären. Dennoch können unsere Daten das mediane Auftreten des Rezidivs innerhalb 12 Monaten bestätigen (mediane Zeit zum Rezidiv nach RZE 10,9 Monate).

Weiterhin konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass das Auftreten von Lymphknotenmetastasen, ein Alter über 74 Jahren zum Zeitpunkt der RZE und ein positiver Schnittrand unabhängige Prädiktoren für das Überleben nach Rezidiv darstellen. Diese Ergebnisse sind konkordant mit der aktuellen Literatur [4, 6]. In der oben zitierten japanischen Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein Alter > 60

Jahre einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben nach Rezidiv hat [5]. In der Arbeit von Mitra und Kollegen wurden zwar Lymphknotenmetastasen nicht als singuläre Variable untersucht, aber die Lymphknotendichte (>10%) zeigte sich als signifikanter Vorhersageparameter für das Überleben nach Rezidiv ($p=0,001$) [6].

Retrospektive Arbeiten konnten zeigen, dass der ASA Score ein wichtiger Prädiktor für die 90 Tagesmortalität nach RZE ist, und dass CCI und ACE-27 wichtige Prädiktoren für das krebsunabhängige Überleben darstellen [9, 10]. In einer retrospektiven Arbeit von Novotny et. al mit 70 RZE Patienten, welche einen ASA-Score von 3 aufwiesen und älter als 74 Jahre zum Zeitpunkt der RZE waren, zeigte sich ein unauffälliges Überleben nach Rezidiv, aber eine verminderte tumorunabhängige Mortalität [17]. In der vorliegenden Arbeit, welche vier verschiedene Komorbiditäts-Indizes untersucht, war nur der CCI ein signifikanter Vorhersageparameter für das Überleben nach Rezidiv. Patienten, welche einen $CCI>2$ aufwiesen, hatten im Vergleich zu Patienten mit einem $CCI<2$ eine geringere krebsspezifische Mortalität (18,5% vs 14,1%). Der dichotomisierte CCI konnte in unserem multivariaten Modell die Vorhersagekraft signifikant anheben.

Die vorliegende Arbeit ist nicht frei von Limitationen. Zum einen wurde die Komorbidität bzw. der Komorbiditäts-Indizes zum Zeitpunkt der Zystektomie und nicht zum Zeitpunkt des Rezidivs erhoben. Trotzdem war das mediane Auftreten eines Rezidivs nach RZE mit 10,9 Monaten relativ kurz, sodass man nur von einer geringen Abweichung des Komorbiditätszustandes ausgehen kann. Zweitens konnte unsere Analyse nicht durch den Faktor einer Rezidivtherapie (wie Metastasen Chirurgie, Strahlentherapie oder Chemotherapie) adjustiert werden. Somit ist es theoretisch möglich, dass gesündere Patienten mehr Therapieoptionen hatten als kränkere Patienten. Drittens konnten keine Informationen darüber in die Analyse eingeschlossen werden, wie ausgedehnt das Rezidiv zum Zeitpunkt der Diagnose war. Nakagawa konnte zeigen, dass die Zahl der von den Metastasen betroffenen Organen bei Rezidiv ein unabhängiger Vorhersageparameter für das Überleben nach Rezidiv ist (HR 2,16, $p=0,006$).

Die vorliegenden Daten suggerieren, dass kränkere Patienten ($CCI>2$) ein signifikant kürzeres Überleben nach Auftreten eines Rezidivs aufweisen als gesündere Patienten ($CCI<3$). Eine Erklärung für diesen Unterschied könnte die weniger aggressive Therapie nach Auftreten eines Rezidivs darstellen.

2.6. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend stellt die vorliegende Arbeit die erste Studie dar, welche zeigen konnte, dass die Komorbidität ein wichtiger Vorhersageparameter für das Überleben nach Rezidiv nach RZE darstellt. Der dichotomisierte CCI ist ein unabhängiger Vorhersageparameter für das Überleben nach Rezidiv beim radikal zystektomierten Patienten. Des Weiteren stellen das Alter, der positive Schnittrand und die Lymphknotenmetastasierung signifikante Prädiktoren dar. Insbesondere sind Patienten mit einem höheren CCI-Score einem höheren Risiko ausgesetzt, früher am Rezidiv zu versterben als gesunde Patienten. Es bedarf weiterer prospektiver Studien, um die hier offen bleibenden Fragen zu beantworten.

2.7. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1. Auflistung der demographischen Angaben von 227 Patienten, welche ein Rezidiv nach radikaler Zystektomie bei einem Urothelkarzinom der Harnblase erlitten haben. Zudem wurde die Auflistung anhand des Rezidivzeitpunktes (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) unterteilt.

Variablen	Gesamtkohorte (n=227)	Frührezidiv (≤ 12 Mo.) (n=171; 75,3%)	Spätrezidiv (> 12 Mo.) (n=56; 24,7%)	p-Wert
Rezidivlokalisierung, Anzahl, (%)				0,842
Lokalrezidiv	36 (15,9)	21 (16,3)	15 (15,3)	
Systemisches Rezidiv	191 (84,1)	108 (83,7)	83 (84,7)	
Alter bei RZE, Anzahl, (%)				0,259
<75yr	153 (67,4)	83 (64,3)	70 (71,4)	
≥ 75 yr	74 (32,6)	46 (35,7)	28 (28,6)	
Alter bei RZE, Jahre, Median (IQR)	71 (63-76)	72 (65-78)	68,5 (60-75)	0,024
BMI, kg/m ² , Median (IQR)	26 (24-28,3)	25,7 (23,5-27,9)	26,2 (24,8-29,0)	0,315
Geschlecht, Anzahl (%)				0,020
Männlich	178 (78,4)	94 (72,9)	84 (85,7)	
Weiblich	49 (21,6)	35 (27,1)	14 (14,3)	
Klinisches Tumor Stadium, Anzahl (%)				0,031
<cT3 and cN0	159 (70)	83 (64,3)	76 (77,6)	
>cT2 and/or cN+	68 (30)	46 (35,7)	22 (22,4)	
LVI im RZE-Präparat, Anzahl (%)	142 (62,6)	91 (70,5%)	51 (52,0%)	0,004
CIS im RZE-Präparat, Anzahl (%)	106 (46,7)	54 (41,9)	52 (53,1)	0,094
Positiver Schnitttrand im RZE-Präparat Anzahl (%)	33 (14,5)	25 (19,4)	8 (8,2)	0,018
pN Status, Anzahl (%)				0,062
pN0	130 (57,3)	67 (51,9)	63 (64,3)	
pN+	97 (42,7)	62 (48,1)	35 (35,7)	
pT-Stadium bei RZE, Anzahl (%)				<0,001
pT0	17 (7,5)	11 (8,5)	6 (6,1)	
pTa	1 (0,4)	1 (0,8)	0 (0,0)	
pTis	10 (4,4)	3 (2,3)	7 (7,1)	
pT1	21 (9,3)	4 (3,1)	17 (17,3)	
pT2	39 (17,2)	15 (11,6)	24 (24,5)	
pT3	96 (42,3)	64 (49,6)	32 (32,7)	
pT4	43 (18,9)	31 (24,0)	12 (12,2)	
pT/pN Stadium, Anzahl (%)				<0,001
<pT3 und pN0	68 (30,0)	23 (17,8)	45 (46,4)	
>pT2 und/oder pN+	159 (70,0)	106 (82,2)	52 (53,6)	
Adjuvante Chemotherapie, Anzahl (%)	84 (37,2)	48 (37,2)	36 (37,1)	0,988
Anzahl der entfernten Lymphknoten, Median (IQR)	14 (10-20)	14 (10-21)	14 (11-18)	0,889
Institution, Anzahl (%)				0,866
Regensburg	161 (70,9)	122 (71,3)	39 (69,6)	
Bozen	66 (29,1)	49 (28,7)	17 (30,4)	

Legende: Mo., Monate; RZE, radikale Zystektomie; IQR, Interquartilsabstand; BMI, Body-Mass-Index; LVI, Lymphovaskuläre Invasion; CIS, Carcinoma in situ

Tabelle 2. Verteilung der verschiedenen Komorbiditäts-Indizes in der Gesamtkohorte und in der Früh-und Spätrezidivkohorte

Komorbiditätsindizes	Gesamtkohorte (n=227)	Frührezidiv (≤12 Mo.) (n=171; 75,3%)	Spätrezidiv (>12 Mo.) (n=56; 24,7%)	p-Wert
ECOG Anzahl (%)				0,202
0	53 (23,3)	29 (22,5)	24 (24,5)	
1	122 (53,7)	65 (50,4)	57 (58,2)	
2	44 (19,4)	28 (21,7)	16 (16,3)	
3	8 (3,5)	7 (5,4)	1 (1,0)	
ASA, Anzahl (%)				0,371
1	39 (17,2)	24 (18,6)	15 (15,3)	
2	106 (46,7)	55 (42,6)	51 (52,0)	
3	82 (36,1)	50 (38,8)	32 (32,7)	
ACE-27, Anzahl (%)				0,158
0	40 (17,6)	25 (19,4)	15 (15,3)	
1	53 (23,3)	25 (19,4)	28 (28,6)	
2	82 (36,1)	44 (34,1)	38 (38,8)	
3	52 (22,9)	35 (27,1)	17 (17,3)	
CCI, Anzahl (%)				0,421
0-1	54 (23,8)	30 (23,3)	24 (24,5)	
2-3	141 (62,1)	75 (58,1)	66 (67,4)	
4-5	30 (13,2)	22 (17,1)	8 (8,1)	
≥6-7	2 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	
CCI, Anzahl (%)				0,785
0-2	139 (61,2)	78 (60,5)	61 (62,2)	
>2	88 (38,8)	51 (39,5)	37 (37,8)	
ACCI, Anzahl (%)				0,224
0-3	24 (10,6)	26 (20,2)	29 (29,5)	
4-5	101 (44,5)	55 (42,6)	46 (47,0)	
6-7	64 (28,2)	41 (31,8)	23 (23,5)	
8-11	7 (3,1)	7 (5,5)	0 (0,0)	

Legende: Mo., Monate; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ASA, American Society of Anesthesiologists; ACE-27, Adult Comorbidity Evaluation 27; CCI, Charlson comorbidity index; ACCI, age-adjusted Charlson comorbidity index

Tabelle 3. Univariate Cox Regressionsanalysen zur Beurteilung von klinischen und histopathologischen Faktoren bezüglich des Überlebens nach Rezidiv nach radikaler Zystektomie aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase

Variablen	Hazard Ratio	95 % KI	p value
Alter, kontinuierlich	1,031	1,014-1,048	<0,001
Alter≥75Jahre (Referenz: <75Jahre)	1,529	1,128-2,074	0,006
Weiblich (Referenz: Männlich)	1,104	0,778-1,556	0,579
BMI (kg/m ²), kontinuierlich	0,996	0,960-1,033	0,828
ECOG, kontinuierlich	1,173	0,971-1,415	0,098
ECOG 2-3 (Referenz: 0-1)	1,081	0,769-1,521	0,652
ASA, kontinuierlich	1,233	0,995-1,526	0,055
ASA 3-4 (Referenz: 1-2)	1,288	0,953-1,741	0,099
ACE-27, kontinuierlich	1,160	0,997-1,350	0,055
ACE-27 2-3 (Referenz: 0-1)	1,243	0,920-1,680	0,157
ACE-27 3 (Referenz: 0-2)	1,443	1,024-2,033	0,036
CCI, kontinuierlich	1,103	0,976-1,248	0,116
CCI >2 (Referenz: 0-2)	1,528	1,130-2,065	0,006
ACCI, kontinuierlich	1,183	1,076-1,299	<0,001
ACCI >5 (Referenz: 0-5)	1,636	1,199-2,232	0,002
pN+ (Referenz: pN0)	1,578	1,167-2,133	0,003
Anzahl der entfernten Lymphknoten, kontinuierlich	0,982	0,965-0,999	0,041
pT3/4 stage (Referenz: ≤pT2)	1,533	1,119-2,099	0,008
>pT2 und/oder pN+ (Referenz: <pT3,pN0)	1,902	1,337-2,705	<0,001
LVI vorhanden (Referenz: abwesend)	1,684	1,218-2,328	0,002
CIS vorhanden(Referenz: abwesend)	0,857	0,637-1,152	0,306
Positiver Schnittrand (Referenz: negativer)	1,838	1,226-2,754	0,003
Adjuvant Chemotherapie (Referenz: Ohne)	0,967	0,715-1,307	0,825
Systemisches Rezidiv (Referenz: Lokalrezidiv)	0,955	0,644-1,415	0,818
Rezidiv ≤12 Mo. (Referenz: Rezidiv>12 Mo.)	1,325	0,918-1,913	0,132
Bozen (Referenz: Regensburg)	1,043	0,764-1,425	0,791

Legende: 95%KI, 95%-Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ASA; American Society of Anesthesiologists; ACE-27, Adult Comorbidity Evaluation 27; CCI, Charlson comorbidity index; ACCI, age-adjusted Charlson comorbidity index; LVI, Lymphovaskuläre Invasion; CIS, Carcinoma in situ

Tabelle 4. Multivariate Cox-Regressionsanalysen zur Beurteilung von unabhängigen Faktoren bezüglich des Überlebens nach Rezidiv eines Urothelkarzinoms der Harnblase nach radikaler Zystektomie

Variablen	Stepwise backward elimination	
	HR (95%KI)	p Wert
Weiblich (Referenz: Männlich)	-	-
Bozen (Referenz: Regensburg)	-	-
BMI (kg/m ²), kontinuierlich	-	-
Konkomitantes CIS (Referenz: Abwesend)	-	-
Positiver Schnitttrand (Referenz: negativer)	1,529 (1,007-2,321)	0,046
Anzahl der Lymphknoten, kontinuierlich	0,985 (0,967-1,003)	0,103
Adjuvante Chemotherapie Referenz: Ohne)	-	-
Alter ≥ 75 Jahre (Referenz: <75 Jahre)	1,526 (1,103-2,112)	0,011
pT3/4 Stadium (Referenz: ≤pT2)	-	-
pN+ Stadium (Referenz: pN0)	1,562 (1,132-2,156)	0,007
LVI vorhanden (Referenz: abwesend)	-	-
Systemisches Rezidiv (Referenz: Lokalrezidiv)	-	-
CCI >2 (Referenz: CCI 0-2)	1,405 (1,027-1,921)	0,033
Rezidiv ≤ 12 Monate (Referenz: > 12 Monate)	-	-
AUC (mit CCI), % [ohne CCI: 68,4%]	70,3 (61,9-78,7)	
Zunahme der Vorhersagekraft, % (Referenz: Grund-Model ohne CCI)	1,9% p<0,001	

Legende: BMI, Body-Mass-Index; CIS, Carcinoma in situ; LVI, Lymphovaskuläre Invasion; CCI, Charlson comorbidity index
AUC, area under the curve

Abbildung 1. Kaplan-Meier Kurven zur Darstellung der Überlebenskurven nach Rezidiv eines Urothelkarzinoms nach radikaler Zystektomie aufgeteilt nach Rezidivlokalisierung (Lokal vs. Systemisch)

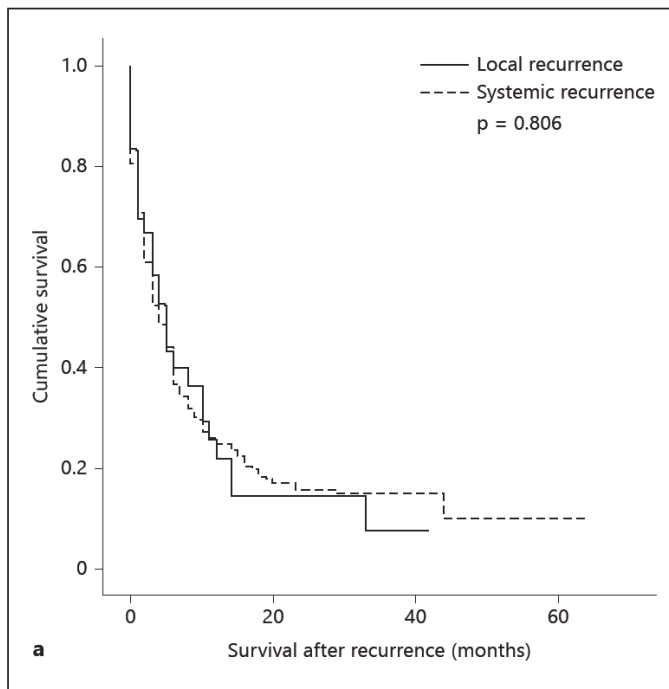


Abbildung 2. Kaplan-Meier Kurven zur Darstellung der Überlebenskurven nach Rezidiv eines Urothelkarzinoms nach radikaler Zystektomie aufgeteilt nach Rezidivzeitpunkt (>12 Mo vs. ≤12 Mo)

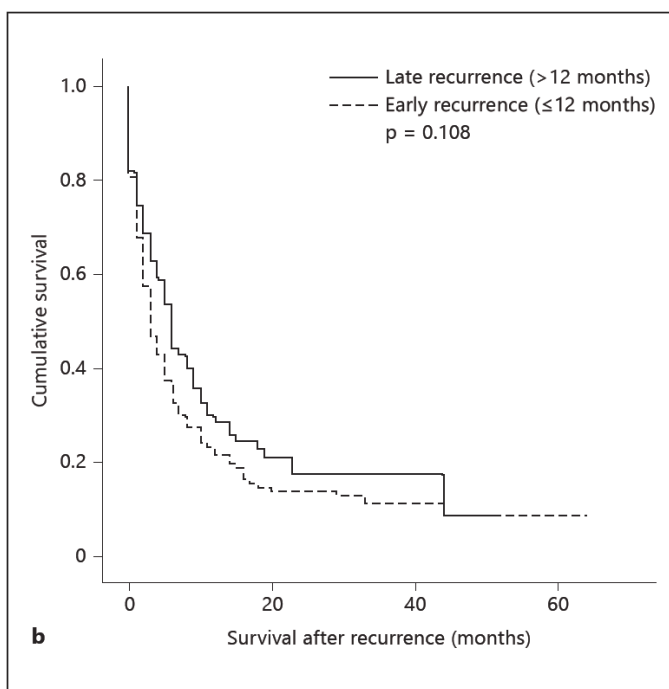
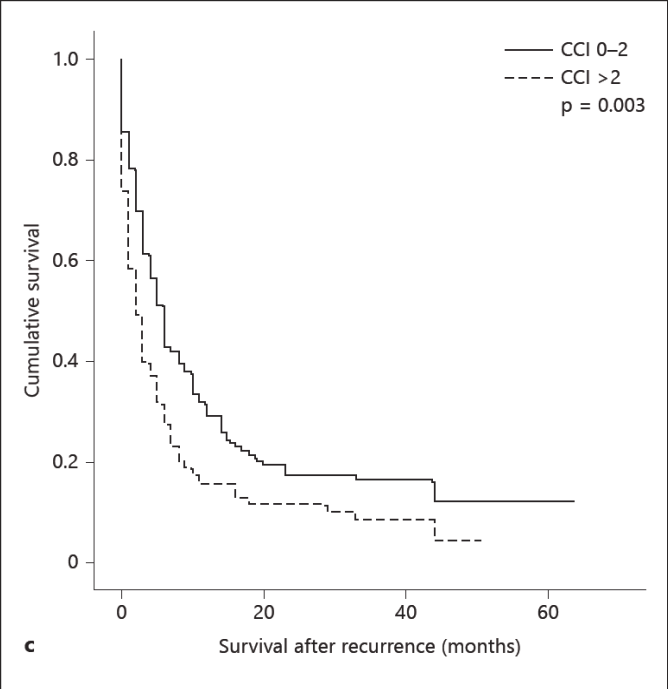


Abbildung 3. Kaplan-Meier Kurven zur Darstellung der Überlebenskurven nach Rezidiv eines Urothelkarzinoms nach radikaler Zystektomie aufgeteilt nach Komorbidität (CCI 0-2 vs. CCI>2)



2.8. Referenzen

1. Stein, J.P., et al., *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2001. **19**(3): p. 666-75.
2. Madersbacher, S., et al., *Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003. **21**(4): p. 690-6.
3. Shariat, S.F., et al., *Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium*. The Journal of urology, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2414-22; discussion 2422.
4. Rink, M., et al., *Predictors of cancer-specific mortality after disease recurrence following radical cystectomy*. BJU international, 2013. **111**(3 Pt B): p. E30-6.
5. Nakagawa, T., et al., *Prognostic risk stratification of patients with urothelial carcinoma of the bladder with recurrence after radical cystectomy*. The Journal of urology, 2013. **189**(4): p. 1275-81.
6. Mitra, A.P., et al., *Factors influencing post-recurrence survival in bladder cancer following radical cystectomy*. BJU international, 2012. **109**(6): p. 846-54.
7. Boorjian, S.A., et al., *Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival*. The Journal of urology, 2011. **186**(5): p. 1796-802.
8. Piccirillo, J.F., et al., *Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2004. **291**(20): p. 2441-7.
9. Mayr, R., et al., *Predictive Capacity of Four Comorbidity Indices Estimating perioperative Mortality after Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder*. BJU international, 2012.
10. Mayr, R., et al., *Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder*. European urology, 2012. **62**(4): p. 662-70.
11. Boorjian, S.A., et al., *Comparative Performance of Comorbidity Indices for Estimating Perioperative and 5-Year All Cause Mortality Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer*. The Journal of urology, 2013.
12. Saklad, M., *Grading of Patients for Surgical Procedures*. Anesthesiology, 1941. **2**: p. 281-4.
13. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. Journal of chronic diseases, 1987. **40**(5): p. 373-83.
14. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. American journal of clinical oncology, 1982. **5**(6): p. 649-55.
15. Kaplan, M.H. and A.R. Feinstein, *The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus*. Journal of chronic diseases, 1974. **27**(7-8): p. 387-404.
16. Bolenz, C., et al., *Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival*. BJU international, 2010. **106**(9): p. 1324-9.

17. Novotny, V., et al., *Systematic assessment of complications and outcome of radical cystectomy undertaken with curative intent in patients with comorbidity and over 75 years of age*. *Urologia internationalis*, 2013. **90**(2): p. 195-201.
18. Lachin, J.M., *Sample size and power for a logrank test and Cox proportional hazards model with multiple groups and strata, or a quantitative covariate with multiple strata*. *Statistics in medicine*, 2013. **32**(25): p. 4413-25.
19. Harrell, F.E., Jr., K.L. Lee, and D.B. Mark, *Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors*. *Statistics in medicine*, 1996. **15**(4): p. 361-87.

3. ANHANG

3.1. Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel durchgeführt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir geldwertige Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungskommission vorgelegt.

Die vorgelegte Dissertation wurde durch Herrn PD Dr. med. Hans-Martin Fritsche in ihrer Durchführung und Ausarbeitung supervidiert.

Regensburg, den 22. Juli 2015

3.2. Danksagung

Ich möchte mich hiermit ganz herzlich bei Herrn PD Dr. med. Hans-Martin Fritsche, Oberarzt der Urologischen Universitätsklinik in Regensburg, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Hierbei möchte ich die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft hervorheben. Ein weiterer besonderer Dank gilt PD Dr. med. Matthias May, Oberarzt der Urologischen Klinik in Straubing, der mir eine große Hilfestellung in der statistischen Auswertung der Arbeit war.

Ich möchte mich des Weiteren bei Herrn Prof. Dr. med. Maximilian Burger, Direktor der Urologischen Universitätsklinik zu Regensburg, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in seiner Abteilung durchzuführen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Frau Karin ganz besonders bedanken für die liebevolle und rücksichtsvolle Unterstützung während der gesamten Zeit. Auch dafür meinen Dank!