

Untersuchungen zur radikalen Zystektomie als Therapie des Harnblasenkarzinoms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Miriam Hufnagel
aus Olpe

2008

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Erstgutachter: Herr Privatdozent Dr. med. Patrick J. Bastian
Zweitgutachter: Herr Professor Dr. med. Albert J. Becker

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.10.2008

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. S. C. Müller

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
<u>1 Einleitung</u>	<u>8</u>
1.1 Epidemiologie	8
1.2 Anatomie der Harnblase	9
1.3 Pathologie des Harnblasenkarzinoms	11
1.3.1 Pathogenese	11
1.3.2 Histologie	12
1.3.3 Staging	12
1.3.4 Grading	14
1.4 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms	15
1.4.1 Allgemeines	15
1.4.2 Orientierende Diagnostik	15
1.4.3 Primäre Tumordiagnostik / Transurethrale Resektion (TUR)	16
1.4.4 Ausbreitungsdiagnostik	17
1.5 Therapieoptionen des Harnblasenkarzinoms	17
1.5.1 Allgemeines	17
1.5.2 Radikale Zystektomie	18
1.5.3 Therapie des Tumorstadium pT1G3	19
1.5.4 Stellenwert der Lymphadenektomie	20
1.5.5 Stellenwert der systemischen Chemotherapie	21
1.5.6 Radiotherapie	22
1.5.7 Prognose	22
1.6 Zielsetzung	24
<u>2 Material und Methoden</u>	<u>25</u>
2.1 Patientenpopulation	25
2.2 Klinisches und histopathologisches Staging	25
2.3 Beobachtungszeiträume	26
2.4 Statistische Analysen	27
2.4.1 Grundlagen	27
2.4.1.1 Chi-Quadrat	27
2.4.1.2 Kaplan-Meier-Kurven	27
2.4.1.3 Die Cox-Formel	28

2.4.2 Vorgehen	30
2.4.2.1 Univariate Untersuchungen	30
2.4.2.2 Multivariate Untersuchungen	31
<u>3 Ergebnisse</u>	<u>33</u>
3.1 Allgemeine Daten	33
3.2 Daten zum präoperativen histologischen Staging	34
3.3 Vesikale Instillationstherapie und neoadjuvante Therapie	36
3.4 Daten zur Operation	36
3.5 Postoperatives Staging	37
3.6 Daten zum postoperativen Verlauf	39
3.7 Adjuvante Therapie	41
3.8 Ergebnisse der univariaten Analysen	42
3.8.1 Alter	42
3.8.2 T-Stadium	42
3.8.3 Nodalstatus	54
3.8.4 M-Stadium	59
3.8.5 Grading	59
3.8.6 pT1G3	60
3.8.7 Carcinoma in situ	63
3.8.8 Hämangiosis Carcinomatosa	64
3.8.9 Lymphangiosis Carcinomatosa	66
3.8.10 Gefäßinvasion	69
3.8.11 Anzahl der transurethralen Resektionen der Harnblase	71
3.8.12 Anzahl der resezierten Lymphknoten	72
3.8.13 Multifokalität	75
3.8.14 Symptomatik	76
3.9 Ergebnisse der multivariaten Analysen	76
<u>4 Diskussion</u>	<u>80</u>
<u>5 Zusammenfassung</u>	<u>88</u>
<u>6 Literaturverzeichnis</u>	<u>89</u>
<u>Danksagung</u>	<u>99</u>
<u>Lebenslauf</u>	<u>100</u>

Verzeichnis der Abkürzungen

AJCC	American Joint Committee on Cancer (U.S.A.)
BAK	BCG-aktivierte Killerzelle
BCG	Bacille Calmette-Guérin
BMI	Body-Mass-Index (kg/m ²)
CM	Cisplatin, Methotrexat (Zytostatika)
CT	Computertomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
FGFR3	Wachstumshormonfaktor (engl.: fibroblast growth factor receptor 3)
fe	erwartete Häufigkeit
fo	beobachtete Häufigkeit
GKS	Ganzkörperszintigraphie
Ho	allen Patienten gemeinsamen Grundrisiko
Hi	individuelles Risiko
HPV	humane Papillomaviren
IARC	International Agency of Research on Cancer (F.)
MD	Median
MKÜ	mittleres krankheitsspezifisches Überleben
MRT	Magnetresonanztomographie / Kernspintomographie
MRZ	mittlere rezidivfreie Zeit
MÜ	mittleres Überleben
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin (Zytostatika)
MVEC	Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin (Zytostatika)
MW	Mittelwert
NAT2	N-Acetyltransferase 2
NMP22	Urintumormarker (engl.: nuclear matrix protein 22)
noc	organübergreifend (engl.: non-organconfined)
oc	organbegrenzt (engl.: organconfined)
PDD	Fluoreszenzendoskopie (engl.: photodynamic diagnosis)
PEB	Cisplatin, Etoposid, Bleomycin (Zytostatika)
TUR	transurethrale Resektion der Harnblase
UICC	Union internationale contre le cancer (F.)
WHO	World Health Organization
5-FU	5 Fluorouracil (Zytostatikum)

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Nach Untersuchungen der World Health Organization (WHO) stellen primäre Harnblasenkarzinome die elfthäufigste maligne Erkrankung pro Jahr dar (Eble et al., 2004). Damit ist das Harnblasenkarzinom der zweithäufigste urologische Tumor hinter dem Prostata- und vor dem Nierenzellkarzinom. Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 15.000 Menschen an einer bösartigen Neubildung der Harnblase (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2004). Laut WHO versterben jährlich weltweit ca. 130.000 Menschen an einem Harnblasenkarzinom (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2004).

Die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms in Deutschland lag für Männer im Jahr 1998 bei ca. 10.500 Fällen, die Mortalität bei über 3.500 Fällen. Bei Frauen wurde im selben Jahr eine Inzidenz von ca. 5.200 pro Jahr und eine Mortalität von 2.100 Fällen verzeichnet (Becker, 2001). Einem Anstieg der Inzidenz bis Anfang der 90er Jahre folgte eine bis heute anhaltende Trendumkehr. Im zeitlichen Vergleich ist die Mortalität in den letzten 30 Jahren annähernd gleich geblieben, wobei sich ein leichter Anstieg in der Sterblichkeit der Frauen abzeichnet (Eble et al., 2004). Das mediane Erkrankungsalter der Männer liegt bei 70, für Frauen bei 72 Jahren. Nur 5% der Patienten sind jünger als 45 Jahre.

Zu den Risikofaktoren des Harnblasenkarzinoms gehört der berufliche Kontakt mit aromatischen Aminen. Dieser Zusammenhang wurde erstmals von dem Frankfurter Chirurgen Ludwig Rehn im Jahr 1895 beschrieben (Rehn, 1895). Die Verwendung aromatischer Amine in vielen industriellen Bereichen führte zur Anerkennung des Harnblasenkarzinoms als berufsbedingte Erkrankung (Norpoth et al., 1994). Des Weiteren werden Krankheitserreger als Verursacher des Harnblasenkarzinoms diskutiert. Hier sind Harnwegsinfekte hervorrufende Bakterien (Kantor et al., 1984), humane Papillomaviren (HPV) vom Typ 16, 18 und 33 (Hausen zur, 1989), parasitärer Befall durch Schistosoma (Aboul Nasr et al., 1986) und das Mykotoxin Ochratoxin A zu nennen (Pavlovic et al., 1979). Der pathogenetische Zusammenhang beruht vermutlich auf von den Erregern gebildeten Nitrosaminen (Vukelic et al., 1992) und mechanischer Reizung (Badawi et al., 1992). Die blasenkarzinogenen Eigenschaften oben genannter humaner Papillomaviren (Bosch et al., 1990) bestätigten sich im Tierversuch (Campo et al., 1992). Ein weiterer Faktor ist die iatrogene Karzinogenese, beispielsweise die Verwendung alkylierender Chemotherapeutika (Cyclophosphamid, Ifosamid, Trofosamid) ohne Uroprotektor (Mesna), das generell höhere Karzinomrisiko unter Immunsuppression und das strahleninduzierte Harnblasenkarzinom (Boice, Jr. et al., 1988).

Allem voran aber ist das Zigarettenrauchen Mitverursacher von 50% aller auftretenden Harnblasenkarzinome (Harris et al., 1990). Dies gilt, obgleich weniger ausgeprägt auch für das Rauchen von Zigarren und Pfeifen. Starke Raucher tragen ein höheres Risiko als weniger starke Raucher (Brennan et al., 2000). Zigarettenrauch enthält karzinogene Stoffe (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2004), für einige von ihnen, darunter Verbrennungsprodukte und aromatische Amine wie β -Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl und o-Toluidin ist eine karzinomerzeugende Wirkung belegt. Aromatische Amine werden bei Rauchern, die Träger des Isoenzym N-Acetyltransferase 2 (NAT2) sind, vermehrt zu karzinogenen Stoffwechselprodukten umgesetzt (Vineis et al., 2001). Eine genetische Prädisposition ist bislang nicht bekannt.

1.2 Anatomie der Harnblase

Die Harnblase ist ein muskuläres Hohlorgan, deren Form je nach Füllungsgrad variiert. In leicht gefülltem Zustand ähnelt die Vesica urinaria einer dreiseitigen Pyramide, deren Spitze nach vorn gekippt ist. Es werden folgende Strukturen unterschieden:

- Apex vesicae, daran ist der obliterierte Urachus befestigt.
- Corpus vesicae
- Fundus vesicae, am Blasengrund befindet sich die Einmündung der beiden Ureteren im Bereich des Trigonum vesicae.
- Cervix vesicae, der sich in die Urethra fortsetzt.

Der Wandaufbau der Harnblase ermöglicht große Volumenschwankungen. Nach Entleerung ist sie 5 – 7 mm, in Füllung 1,5 – 2 mm dick. Die Wand besteht aus drei Schichten:

Tunica serosa: Peritonealüberzug im oberen und hinteren Corpusbereich, welcher die Plica vesicalis transversa am Übergang zwischen Facies superior und posterior bildet. Seitlich geht dieser in die Plica rectovesicalis über, woraus dorsal die Excavatio rectovesicalis beim Mann bzw. die Excavatio vesicouterina bei der Frau und lateral die Fossae paravesicales entstehen.

Tunica muscularis: Dreischichtige glatte Muskulatur aufgebaut aus einer äußeren und einer inneren longitudinalen und einer mittleren, zirkulär verlaufenden Muskelfaserschicht. Gemeinsam bilden diese Schichten eine funktionelle Einheit, den M. detrusor vesicae. Aus den dorsal gelegenen, äußeren, longitudinalen Fasern geht der M. vesicoprostaticus bzw. vesicovaginalis hervor, aus den anterioren, longitudinalen Anteilen setzen sich Fasern ins Lig. pubovesicale fort. Im Bereich des Trigonum vesicae ist die Muskulatur einschichtig und mit Muskelfasern der Ureteren verwoben. Um das Ostium urethra internum sind die Fasern

eliptisch angeordnet und gleichen einer Halskrause, wodurch eine kontinente Abdichtung der Blase zur Urethra möglich ist. Durch Muskelzug des Trigonum vesicae sind die Öffnungen der Ureteren verschlossen, geöffnet werden sie bei eintreffender Kontraktionswelle des Harnleiters. Das Trigonum vesicae ist auch in der leeren Blase faltenfrei.

Tunica mucosa: Dehnungsvariables Übergangsepithel auch Urothel genannt, welches sich in Abhängigkeit vom Füllungszustand umorientiert. Ungedehnt sind die Zellen hochprismatisch bei Dehnung platt. Typischerweise handelt es sich um mehrschichtiges und nicht selten mehrreihiges Epithel mit einer apikalen, lichtmikroskopisch erkennbaren Verdichtung im Zellverband namens Crusta. Zur Tunica mucosa gehört auch die lockere, bindegewebige, Lamina propria, die bei leerer Blase, ausgenommen der Bereich des Trigonum vesicae (s.o.), eine ausgeprägte Faltenbildung ermöglicht.

Die verschiebliche Befestigung der Harnblase dient ebenfalls der Anpassung an verschiedene Füllungszustände. Im Bereich der Cervix vesicae und des Fundus vesicae ist die Harnblase bindegeweblich fixiert.

Eine normale Blase kann maximal 1.500 ml Urin fassen, Harndrang stellt sich jedoch bereits bei Füllvolumina von 250 – 500 ml ein. Bei stärkerer Füllung tritt die Blase entlang der vorderen Bauchwand aus dem kleinen Becken heraus und schiebt dabei das Peritoneum von der vorderen Bauchwand ab, sodass es zur Überschreitung der Symphysenlinie kommt.

Die Blutversorgung der Harnblase erfolgt wesentlich durch Äste der A. iliaca interna. Die A. vesicalis superior entsteht aus dem nicht-obliterierten Anteil der A. umbilicalis und führt das Blut zur lateralen Blasenwand und zur Blasenoberfläche. Die A. vesicalis inferior versorgt den Blasengrund. Bei der Frau entspringt dieses Gefäß aus der A. vaginalis. Kleinere Blutgefäße kommen aus der A. obturatoria, der A. rectalis media und der A. pudenda interna. Das venöse Blut aus submukösen und intramuskulären Venennetzen wird im Plexus venosus vesicalis gesammelt. Dort hinein münden auch die V. dorsalis profunda penis, bei der Frau die V. dorsalis profunda clitoridis. Vom Plexus aus gelangt das Blut entweder direkt zu den Vv. iliaci interni oder wird über die Vv. rectales, Vv. obturatoriae und Vv. pudendae internae abgeleitet.

Die Lymphe aus oberer Blasenwand und seitlichen Partien des Organs werden zu den Nodi lymphatici iliaci externi geleitet, aus Fundus und Trigonum wird in die Nodi lymphatici iliaci interni abgeleitet, wohin auch die Lymphe der Blasenvorderwand via Nodi lymphatici vesicales laterales abgeleitet wird. Vom Fundus aus bestehen auch Verbindungen zu den Nodi lymphatici sacrales (Schiebler et al., 1999).

1.3 Pathologie des Harnblasenkarzinoms

1.3.1 Pathogenese

Die Entstehung von Harnblasenkrebs aus initial, prämaligen, nicht invasiven Vorstufen ist im Tiermodell belegt. Vorstufen sind Hyperplasien und Dysplasien mit alterierter Proliferationsaktivität und Differenzierungskapazität. Die Dysplasien werden in drei Stufen unterteilt (D I – III), wobei die Übergänge fließend sind. Dysplasien ersten Grades sind Veränderungen des Urothels mit Kernvergrößerung, Anisomorphie und Hyperchromasie der Zellkerne, wobei diese Veränderungen reversibel sein können (D I). Mit zunehmender Manifestation (D II-III) bleiben diese Veränderungen bestehen. Als karzinomatöse Vorstufe ist das Carcinoma in situ (Cis) zu nennen, mit hochgradiger Polymorphie der Kerne und Desquamation einzelner Zellen (Barentsz et al., 1996; Kunze, 1998). Aus diesem entwickeln sich echte invasive Tumoren der Harnblasenschleimhaut mit Infiltrationsneigung und Metastasierungskompetenz (Cordon-Cardo et al., 1994).

Generell lässt sich sagen, dass Tumorentstehung durch unkontrollierte Zellproliferation aus einem Verlust der Balance zwischen Zellzyklus und Apoptose, bedingt durch Aktivierung von Onkogenen (Feramisco et al., 1984) oder Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen auf mutagenem Weg resultiert.

Bereits vor zehn Jahren wurden zwei molekulargenetische Hypothesen der Karzinogenese des Harnblasenkarzinoms aufgestellt, die bis heute Gültigkeit besitzen:

1. Die Entstehung kann über verschiedene Mutationswege erfolgen (Knowles, 1995).
2. Es lassen sich charakteristische Mutationsereignisse, sowohl frühe für das oberflächliche als auch späte für das invasive Tumorstadium unterscheiden (Knowles, 1995; Spruck, III et al., 1994).

Als frühes Mutationsereignis gelten Chromosomenverluste in den Regionen 9p und 9q, die in oberflächlichen Blasentumoren (pTa) gefunden werden. 9p und 9q kodieren verschiedene Tumorsuppressorgene (Habuchi et al., 1995). Invasive Karzinome weisen andere, zu einem späteren Zeitpunkt auftretende Alterationen auf. Hier findet man Chromosomenverluste in den Regionen 3p, 8p, 11p, 13q und 17p (Spruck, III et al., 1994).

Ein alternativer Weg der frühen malignen Transformation basiert auf einer Mutation des Tumorsuppressorgens p53 auf Chromosom 17p, woraus sich ein Carcinoma in situ entwickeln kann. Im weiteren Verlauf führen Chromosomenverluste in den Region 9p und 9q zur Tumorprogression, bis sich im fortgeschrittenen Stadium des Blasenkarzinoms die oben beschriebenen, typischen Chromosomenverluste der Region 3p, 8p, 11p und 13q nachweisen lassen (Cordon-Cardo et al., 1994).

Typisches Ereignis in der Karzinogenese von oberflächlichen Tumoren ist die Mutation von FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3). Hierbei handelt es sich um einen Tyrosinkinaserzeptor, dem wichtige Aufgaben in der Vermittlung der Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Migration und Angiogenese zugesprochen werden (Bakkar et al., 2003). Pathogenetische Charakteristika des Harnblasenkarzinoms sind eine hohe Inzidenz oberflächlich gelegener Tumoren, polytopter bzw. multifokaler Befall und eine hohe Rezidivneigung (Helpap, 1989). Das primäre, isolierte Carcinoma in situ (pTis) ist selten; meist tritt es multifokal und mit einem invasiven Karzinom assoziiert auf (Adsay et al., 1997). In fortgeschrittenen Stadien kommt es zu hämatogener Metastasierung vorrangig in Lunge, Knochen und Leber. Früher allerdings ist mit lymphogener Metastasierung gemäß der oben beschriebenen Ausbreitungswege, vorrangig in die hypogastrischen, iliakalen und paraaortalen Lymphknoten zu rechnen (Jonas et al., 1997). Die Inzidenz von primären Knochenmetastasen liegt je nach lokalem Tumorstadium zwischen 2% und 12% (Berger et al., 1981; Davey et al., 1985).

1.3.2 Histologie

Harnblasentumore stellen eine sehr heterogene Gruppe dar. 95% der Tumore sind epithelial, davon 80% urothelialen Phänotyps, 10% plattenepithelial, ca. 2% drüsig und weniger als 1% imponieren als undifferenzierte Karzinome. Neben den epithelialen Tumoren treten Adenokarzinome, von denen das Urachuskarzinom als eigene Entität hervorzuheben ist, neuroendokrine Tumoren, melanozytäre Tumoren, mesenchymale Tumoren, hämopoetische und lymphatische Tumoren auf (Eble et al., 2004).

1.3.3. Staging

Das pathologische Staging ist zuverlässig nur an einem radikalen Zystektomiepräparat durchführbar (Abel et al., 1988).

Die Beschreibung der Tumorausbreitung erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation der UICC von 1997 (siehe Tabelle 1). Klinische und pathologische TNM-Einteilung sind analog (Wittekind et al., 2002). Zur Bestimmung des Nodalstatus sollte eine histologische Untersuchung von mindestens acht regionären Lymphknoten erfolgen. Regionäre Lymphknoten sind die Lymphknoten des kleinen Beckens, die im Wesentlichen den Beckenlymphknoten unter der Bifurkation der Aa. iliacae communes entsprechen. Lateralität beeinflusst die N-Klassifikation nicht. Der Nachweis von Fernmetastasen geschieht histologisch oder zytologisch.

Tabelle 1: pTNM-Klassifikation der Harnblasenkarzinome

pT

pTX	Primärtumor nicht beurteilbar
pT0	Kein Anhalt für ein Karzinom
pTa	Nichtinvasives papilläres Karzinom
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Invasion der Lamina propria
pT2	Invasion der Detrusormuskulatur
pT3	Invasion von perivesikalem Gewebe
pT4	Invasion angrenzender Organe

pN

pNX	Regionäre Lymphknotenmetastasen nicht beurteilbar
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Solitäre Lymphknotenmetastase ≤ 2 cm
pN2	Solitäre oder multiple LK-Metastasen; > 2 cm und ≤ 5 cm
pN3	LK-Metastasen > 5 cm

pM

pMX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

1.3.4 Grading

Die standardisierte Beurteilung der Tumordifferenzierung unterliegt seit Jahren einem stetigen Wandel. Sie wird nach der AJCC/UICC (siehe Tabelle 2) in 4 Stadien (G1 - 4) entsprechend des Differenzierungsgrades des Tumors unterteilt (Wittekind et al., 2005). Im Jahre 2004 brachte die WHO eine Klassifikation heraus (siehe Tabelle 3), die sich bezüglich der Terminologie auf „low-grade“ und „high-grade“ Urothelkarzinome beschränkte (Wittekind et al., 2005).

Beide Klassifikationen werden parallel verwendet, wobei der Klassifikation der UICC histopathologische Kriterien zugrunde liegen, die WHO-Klassifikation eher prognostische Relevanz hat und insbesondere die oberflächlichen Tumorstadien berücksichtigt.

Tabelle 2: Tumordifferenzierung (nach AJCC und UICC)

Grading	Häufigkeit %
Gx nicht beurteilbar	
G1 guter Differenzierungsgrad	43
G2 mäßiger Differenzierungsgrad	30
G3 schlechter Differenzierungsgrad	20
G4 undifferenziert	7

Tabelle 3: WHO Grading altes und neues System*

Modifiziert nach Bergkvist 1987	WHO 1973	WHO/ISUP 1998 Consensus WHO, 2004
Papillom G0	Papillom	Papillom
Papillom mit Atypien G1	TCC G1	Papilläres urotheliale Neoplasie mit niedriger Malignität
Urothelkarzinom G2A	TCC G1	Urothelkarzinom low-grade
Urothelkarzinom G2B	TCC G2	Urothelkarzinom high-grade
Urothelkarzinom G3	TCC G3	Urothelkarzinom high-grade

* modifiziert nach Droller MJ: Bladder Cancer, Current Diagnosis and Treatment. Totowa, NJ, 2001

1.4 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms

1.4.1 Allgemeines

Das Kardinalsymptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Mikro-/Makrohämaturie. Sowohl Frühformen als auch ausgedehnte Tumoren können irritative Miktionsbeschwerden (Urgesymptomatik, Pollakisurie und Dysurie) hervorrufen. Ein Symptom des fortgeschrittenen Tumorwachstums kann der Flankenschmerz als Ausdruck einer Harnstauungsniere sein.

Die Diagnose wird urethro-zystoskopisch gestellt. Nicht immer ist das zystoskopische Bild beweisend für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms. In allen Zweifelsfällen ist die weitere zytologische und histologische Abklärung durch transurethrale Resektion oder Biopsie angezeigt. Bei zystoskopischem Verdacht auf ein Carcinoma in situ ist die Urinzytologie obligat.

Tumormarker spielen derzeit in der klinischen Praxis keine wesentliche Rolle, obwohl dieses Feld in den letzten zehn Jahren stark beforscht und neue Erkenntnisse gewonnen wurden (s.u.) (Alvarez et al., 2007).

Den aktuellen Goldstandard im Nachweis des Harnblasenkarzinoms stellt die Kombination aus Standardzystoskopie und Urinzytologie dar (Jichlinski, 2003).

1.4.2 Orientierende Diagnostik

Der klinischen Untersuchung, Palpation von Nierenlager, Unterbauch und inneren Genitales folgt eine Harnanalyse und Harnkultur.

Laborchemisch werden das Serumkreatinin und die Gerinnungsparameter bestimmt.

Hier ist auch der Urintumormarker NMP22 (nuclear matrix protein 22) zu nennen. In seiner Spezifität weniger überzeugend als die Urinzytologie (69,8% versus 99,0%) eignet er sich nicht zu Screeningverfahren in der Diagnose des Harnblasenkarzinoms (Ihm et al., 2007) und wird zur Zeit nur fakultativ bestimmt. Jedoch scheint seine Verwendung in der Rezidivkontrolle sinnvoll (Shariat et al., 2006). Er besticht durch einfache Handhabung und schnelle Ergebnisse (Seo et al., 2007).

Die Sonographie von Blase und Nieren gibt Aufschluss über Lokalisation, Ausdehnung des Befundes und das Vorliegen von Hydronephrosen. Sonographisch können, bei gefüllter Blase Raumforderungen von ein bis zwei cm Größe nachgewiesen werden.

Die Harnröhren-Harnblasenspiegelung (Urethrozystoskopie) ist zur Abklärung des Harnblasenkarzinoms unverzichtbar. Hierbei können gesonderte Biopsien von Tumorgrund und -rand entnommen werden. Bei endoskopisch gesichertem Befund sollte allerdings auf

einzelne Probeentnahmen zugunsten einer ohnehin notwendigen transurethralen Resektion der Blase (TUR; s.u.) verzichtet werden. Im Allgemeinen sollte die Möglichkeit bestehen, beide Eingriffe in einer Sitzung vorzunehmen.

Zur Darstellung der oberen und unteren ableitenden Harnwege kann ein Ausscheidungsurogramm durchgeführt werden. In ca. 5% können Urothelkarzinome auch im oberen Harntrakt auftreten und auf diese Weise auffällig werden (Otto et al., 1993).

Die Zytologie zählt in Ergänzung zur Zystoskopie zur grundlegenden Diagnostik der Harnblasenkarzinomerkrankung. Unter Verwendung von Spontanurin (besser Spülurin), stellt sie eine bedeutende nicht-invasive Methode mit einer Sensitivität von durchschnittlich 83% (Halachmi et al., 1998) und einer Spezifität von 85% (Nelde et al., 1998) dar.

Urinzytologien dienen der Diagnose und Verlaufskontrolle von Urothelkarzinomen.

Die Kombination aus Urinzytologie und dem Tumormarker NMP22 (s.o.) optimiert die Nachbetreuung von Harnblasenkrebspatienten. Durch eine gesteigerte Sensitivität der kombinierten Verfahren können Zystoskopien im Verlauf gezielter angewendet werden (Shariat et al., 2004).

1.4.3 Primäre Tumordiagnostik / Transurethrale Resektion (TUR)

Das obligate Verfahren in der Diagnostik von Primärtumoren ist die transurethrale Elektroresektion des Harnblasengewebes (TUR). Hierbei wird der Tumor mit einer elektrischen Schlinge abgetragen. Die Resektion des Tumorgrundes muss Blasenmuskulatur mit einschließen. Das Gewebe wird mikroskopisch untersucht, so kann Art und Stadium des Tumors genau bestimmt werden. Bei oberflächlichen Tumoren kommt der TUR auch therapeutische Bedeutung zu.

Bei unauffälliger Zystoskopie aber positiver Urinzytologie sollte eine Quadrantenbiopsie („mapping“) vorgenommen werden. Darunter versteht man eine systematische Schleimhautbiopsie aller Areale der Harnblase. Dies gilt für die Diagnostik des Carcinoma in situ aber auch zur Therapiekontrolle multifokaler, rezidivierender Harnblasenkarzinome.

Bei Verdacht auf ein Carcinoma in situ oder ein muskelinvasives Karzinom empfiehlt sich die diagnostische Resektionsbiopsie der prostatishen Harnröhre, um urethrale Infiltration oder Beteiligung der externen Sphinkteren auszuschließen.

Seit 2005 ist die Fluoreszenzendoskopie oder auch „photodynamic diagnosis“ (PDD) in Erprobung. Hierbei wird ein fluoreszierender Stoff (5-Amino-Levulinsäure) intravesikal appliziert. Es herrscht begründeter Verdacht, dass PDD die Entdeckung von Harnblasenkrebs

verbessert, darüber hinaus eine fluoreszenzendoskopisch geführte TUR das Rezidivrisiko vermindert (Zaak et al., 2005; Zaak et al., 2007).

1.4.4 Ausbreitungsdiagnostik

Bei oberflächlichen Tumoren (hier wird zwischen den nicht-invasiven Stadien Ta und Tis und dem invasiven Stadium T1 unterschieden), ist eine Ausbreitungsdiagnostik nicht erforderlich. Allerdings gilt eine Nachresektion im Falle eines T1-Tumors, innerhalb sechs postoperativer Wochen als obligat.

Bei gesichertem Harnblasenkarzinom, insbesondere im lokal-fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, werden zur Ausbreitungsdiagnostik die Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRT), Röntgen-Thorax, Abdomensonographie und Ganzkörperszintigraphie (GKS) eingesetzt. In der CT kann mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität (80%) die Tumordinvasion in andere Organe diagnostiziert werden, sie ist jedoch zur Differenzierung zwischen Ta, T1, T2, nicht geeignet (Barentsz et al., 1996). Die Beurteilung der Dignität von Lymphknoten basiert unter anderem auf der Messung der Größe. Lymphknotenmetastasen unter 1,5 cm Größe sind in der Regel nicht erkennbar. Die MRT ist mit den Ergebnissen der CT vergleichbar. Sowohl bei G3-Tumoren als auch im muskelinvasiven Stadium (T2) kann durch nachfolgende Verfahren versucht werden, eine hämatogene Absiedelung auszuschließen. Zum Ausschluss pulmonaler Metastasierung ist normalerweise eine Röntgen-Thoraxaufnahme ausreichend. Bei Verdacht auf oder bei unklaren Raumforderungen sollte die weitere Diagnostik mittels CT-Thorax erfolgen. Zum Ausschluss von Lebermetastasen sollte minimalerweise eine Abdomensonographie durchgeführt werden, alternativ eine CT-Abdomen. Eine CT des Beckens kann eventuell ein überschreitendes Tumorwachstum bzw. lymphonoduläre Metastasierung ausschließen. Bei fortgeschrittenem Tumorleiden und/oder klinischem Verdacht wie Schmerzen ist eine ossäre Metastasierung mittels Knochenszintigraphie und entsprechender röntgenologischer Nachuntersuchung auszuschließen. Alternativ kommen Röntgen-Schichtaufnahmen bzw. eine CT-Knochenfenstereinstellung oder die kernspintomographische Untersuchung zum Einsatz.

1.5 Therapieoptionen des Harnblasenkarzinoms

1.5.1 Allgemeines

Die Therapie des Harnblasenkarzinoms orientiert sich in erster Linie am Tumorstadium, daher steht am Anfang jeder differenzierten Therapie eine transurethrale Tumorsektion (TUR) um Aussagen über Histologie, Grading und Infiltrationstiefe des Befundes treffen zu können.

Unter Berücksichtigung von Prognose, Lebensalter, Allgemeinzustand und individueller Lebensqualität des Patienten werden neben operativen Maßnahmen (TUR, Zystektomie) auch Chemo- und/oder Immuntherapien (topisch, systemisch), Strahlentherapien und kombinierte Radiochemotherapien eingesetzt. Diese Maßnahmen werden sowohl in kurativem als auch palliativem Therapieansatz verwendet.

1.5.2 Radikale Zystektomie

Die Zystektomie mit bilateraler Lymphadenektomie gilt als das operative Standardverfahren der Tumorchirurgie bei invasivem Harnblasenkarzinom und wird als radikale Zystektomie bezeichnet. In 15% bis 30% der Fälle wird ein muskelinvasives Tumorstadium diagnostiziert, somit eine radikale Operation erforderlich (Lerner et al., 1992). Der Eingriff wird beim Mann als radikale Zystoprostato-vesikulektomie durchgeführt. Der Versuch der Potenz-erhaltung mit Schonung des Gefäßnervenbündels ist fakultativ. Die simultane Urethrektomie ist obligat bei positiven Absetzungs-rändern im Schnellschnitt oder bei Tumorbefall der prostatischen Harnröhre. Bei der Frau werden im Rahmen der radikalen Zystektomie Blase, Uterus, Adnexen, Vaginaldach und Urethra reseziert. Die pelvine Lymphadenektomie (Fossa obturatoria, Vasa iliaca externa bis interna) wird immer mit eingeschlossen, die resezierten Lymphknoten im Schnellschnitt untersucht (Bichler et al., 1998) und bei eventuellem Befall distanter gelegene Lymphknotenstationen reseziert.

Die Operationsletalität der radikalen Zystektomie beträgt heute etwa 1,5% (Clark et al., 2005). Dennoch geht mit diesem Eingriff eine enorme Änderung der Lebensgewohnheiten einher. Eine künstliche Harnableitung wird erforderlich, nicht selten kommt es zu Störungen der Vita sexualis.

Primäre Operationsindikation besteht bei Patienten mit muskelinvasiven Tumoren (T2-4) und/oder lymphogener Metastasierung (N1-3). Im Falle oberflächlicher Tumoren sollte bei hohem Rezidiv-, Progressions-, oder Metastasierungsrisiko zystektomiert werden. Dies betrifft die Stadien T1, 2 (G2-3) und das therapieresistente Carcinoma in situ.

Die Wahl der Harnableitung richtet sich nach Alter, Compliance, Bedürfnissen und Tumorprognose der Patienten. Unterschieden werden kontinente und inkontinente Harnableitungen, die in vielfachen Operationstechniken und Modifikationen unter Verwendung von Darmsegmenten durchgeführt werden (Bichler et al., 1998).

Die Neoblase und die Mainz-Pouch-Ersatzblase stellen orthotope Varianten kontinenter Harnableitungen dar. Weitere, kontinente Formen sind der kutane Mainz-Pouch I und der

Rektosigmoidpouch (Mainz-Pouch II). Verbreitete inkontinente Harnableitungsformen sind die Ureterokutaneostomie und das Ileumkonduit.

Die komfortabelste Lösung stellt der orthotope Blasenersatz dar. Hierbei wird ein, aus detubularisierten Ileumanteilen rekonstruiertes Urinreservoir an den verbliebenen Urethrastumpf anastomosiert. Beim kutanen Pouch wird das Darmreservoir mit einem kontinenten Stoma („Nippel“) ausgestattet. Die Entleerung erfolgt über regelmäßige Selbstkatheterisierung (Mansson et al., 2003). Der Rektosigmoidpouch ist eine Modifizierung der Ureterosigmoidostomie. Kontinenzmechanismus ist der funktionstüchtige, anale Schließmuskel. Refluxbedingte Komplikationen konnten durch das Einführen der Detubularisierung des Sigmas eingedämmt werden. Zudem verhalf die Einführung des augmentierten Sigma als Niederdruckreservoir dieser einfachen Form der Harnableitung zu einer Renaissance (Fisch et al., 1996). Frühere Bedenken, älteren Patienten aufgrund nachlassender Sphinkterfunktion diesen unkomplizierten und schnellen Eingriff vorenthalten zu müssen, wurden inzwischen revidiert (Bastian et al., 2004).

Die inkontinente Ureterokutaneostomie ist Hochrisikopatienten, denen eine Darmoperation nicht zugemutet werden kann vorbehalten. Gängiger ist die inkontinente Harnableitung des Ileumkonduit. Ein ausgeschaltetes Stück Dünndarm wird als Urinreservoir kutan angeschlossen und permanent via Stomabeutel abgeleitet. Vorteilhaft sind niedrige Komplikationsraten und eine kürzere Operationsdauer.

1.5.3 Therapie des Tumorstadium T1G3

Patienten mit dem Tumorstadium T1G3 stellen eine Hochrisikogruppe mit einer Rezidivrate von 70% bis 80% und einer Progressionsrate von 30% bis 70% dar, wenn ein organerhaltender Therapieansatz vorausging (Harland, 2005). Das Tumorstadium T1G3 nimmt gewissermaßen eine Mittelstellung zwischen oberflächlichen und invasiven Harnblasenkarzinomen ein, weshalb eine prognostisch allgemeingültige Zuordnung bislang nicht ausreichend möglich ist. Aus diesem Grund wird die Therapie dieses speziellen Tumorstadiums seit den 80er Jahren kontrovers diskutiert. Im Jahr 1987 wurde eine Studie veröffentlicht, welche erstmals die transurethrale Harnblasenresektion (TUR) als Standardtherapie des oberflächlichen Harnblasekarzinoms, T1G3 einbegriffen, in Frage stellte und die radikale Zystektomie bei gewünschter maximaler Heilungswahrscheinlichkeit als Therapie der ersten Wahl empfahl (Stöckle et al., 1987). Viel diskutierte Schwachstelle der Arbeit ist der Vergleich der früh zystektomierten Patientengruppe mit den TUR-Versagern, wohingegen erfolgreich mittels TUR behandelte Patienten in den Analysen nicht

berücksichtigt werden. Trotz dieser methodischen Unzulänglichkeit findet die Studie bis heute Beachtung. Zur aktuellen Diskussion steht die Kombination von TUR mit topischer Instillationstherapie oder die primäre Zystektomie (Harland, 2005) oder die primäre Radiotherapie (Bichler et al., 1998). Festzuhalten ist, dass im Rezidivfall (nach TUR mit Instillation) sekundär zystektomiert werden muss. Den aktuellen Leitlinien (Dt.Krebsgesellschaft, 2002) zu Folge ist der Versuch einer organerhaltenden Therapie mit vollständiger TUR und anschließender intravesikaler BCG-Instillationsprophylaxe gerechtfertigt. Hierbei handelt es sich um das Bacillus Calmette-Guérin (BCG), dessen antineoplastische Wirkung erstmals 1935 von Holmgren beschrieben wurde. In der Folge wurden außerdem starke immunogene Wirkungen nachgewiesen (Neiman et al., 1949), mit deren Hilfe eine BCG-induzierte Infektion verursacht wird. Die Infektion persistiert in der Harnblasenwand und ruft eine Immunantwort hervor. Durch in-vitro-Untersuchungen zum Wirkmechanismus konnten zytotoxische Effektorzellen, die sogenannten BCG-aktivierten Killerzellen (BAK-Zellen) charakterisiert werden, welche in der Lage sind, in vitro Blasen tumorzellen abzutöten (Böhle et al., 1993). Alternativ zu dieser Immunotherapie kann eine intravesikale Chemotherapie mit Mitomycin C, einem zytotoxischen Antibiotikum als Progressionsprophylaxe durchgeführt werden. Mitomycin C wird in vergleichenden Studien eine dem BCG vergleichbare Effektivität zugeschrieben (Böhle et al., 2003). Bei einem Rezidiv eines T1G3-Tumors innerhalb von drei bis sechs Wochen ist die radikale Zystektomie indiziert.

1.5.4 Stellenwert der Lymphadenektomie

Seit den 50er Jahren ist die pelvine Lymphadenektomie obligater Bestandteil der radikalen Zystektomie. Aus der initial rein diagnostischen Bedeutung des intraoperativen Schnellschnitts von pelvinen Lymphknoten erwuchs die Vermutung, auch einen therapeutischen Nutzen aus der Entfernung befallener bzw. potentiell befallener Lymphknoten ziehen zu können. Als Vorreiter dieser These beschrieb Skinner 1982 eine Verbesserung des Überlebens durch „metikulöse“ Technik der Lymphadenektomie (Skinner, 1982) und stieß eine bis heute aktuelle Diskussion an. Leissner et al. plädieren für eine standardisierte erweiterte Lymphadenektomie bei kurativer Zielsetzung, da der Patient sowohl von der Entfernung okkulten Mikrometastasen als auch von einem sehr akkuraten Staging profitiert (Leissner et al., 2004).

1.5.5 Stellenwert der systemischen Chemotherapie

Die Chemotherapie hat zwei Rationale: Zum einen soll durch die radiosensibilisierende Wirkung von Substanzen wie Cisplatin oder 5-Fluorouracil eine lokal höhere Remissions- und Kontrollrate erreicht werden. Zum anderen erhofft man sich, die zum Diagnosezeitpunkt in bis zu 50% der Fälle vorhandene okkulte Tumorzellstreuung bei muskelinvasiven Tumoren möglichst effektiv behandeln zu können (Coppin et al., 1996; Rodel et al., 2002).

Mitte der 80er Jahre wurde der neoadjuvanten bzw. perioperativen Chemotherapie große Bedeutung beigemessen. Die Veröffentlichung einer Remissionsrate von 50% nährte die Hoffnung auf eine echte Alternative zur radikalen Zystektomie (Sternberg et al., 1985). Diese Erfolgsraten ließen sich am histologischen Präparat allerdings nicht bestätigen. In Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie mit dem Ziel des präoperativen „down-staging“ zeigten sich Komplettremissionsraten von 15% bis 30% (Roberts et al., 1991). Des Weiteren konnte kein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu sofort operierten Patienten festgestellt werden, sodass aktuell eine neoadjuvante Chemotherapie außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen wird (DGU, 1998).

Adjuvante Chemotherapie wird angewandt bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen (\geq pT3) oder lymphogener Metastasierung (pN1). Ziel ist die Konsolidierung des Operationserfolgs und die Zerstörung von Mikrometastasen zur Verminderung der hohen Rezidivwahrscheinlichkeit ($> 50\%$) nach alleiniger radikaler Zystektomie (Chahal et al., 2003). In verschiedenen randomisierten Studien (Freiha et al., 1996; Skinner et al., 1991; Stockle et al., 1992), mit allerdings kleinen Fallzahlen und unizentrischer Durchführung wurde eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Intervalls durch adjuvante Chemotherapie beschrieben. Eine multizentrische Studie beschrieb ebenfalls einen Vorteil der progressionsfreien Fünf-Jahres-Überlebens-Rate von 10% (Lehmann et al., 2003). Weitere, mit einem unbehandelten Kontrollarm konzipierte Studien konnten diesen Vorteil bestätigen (Gschwend et al., 2004; Stöckle et al., 1996). Aufgrund kleiner Fallzahlen wird der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie jedoch kontrovers bewertet und bislang nur im Rahmen klinische Studien durchgeführt (Dt.Krebsgesellschaft, 2002).

Hinsichtlich der Zusammensetzung der adjuvanten Chemotherapie konnten Lehmann et al. zeigen, dass die Kombination von Cisplatin und Methotrexat (CM) nicht signifikant schlechter als MVEC (Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin) ist, aber eine geringere Toxizität zeigt (Lehmann et al., 2005). Die Polychemotherapie MVEC ist die weniger kardiotoxische Variante des MVAC-Schemas (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin) (Roth, 1996).

1.5.6 Radiotherapie

Prinzipiell stellt die Strahlentherapie eine Alternative bei eingeschränkter Operationsindikation dar. Sie findet außerdem Verwendung bei Frührezidiven, extensiv oberflächlichen Karzinomen oder unbedingtem Wunsch auf Organerhalt. Dieser kann bei ca. 70% der langfristig überlebenden Patienten unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen (rezidivierende Zystitiden, Schrumpfbblasen, Kolitiden) realisiert werden (Dunst et al., 1996). Es sind komplette Remissionen bei ca. 50% der Patienten und eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle von durchschnittlich 30% erreichbar (T2: 30% bis 50%, T3: 20% bis 30%). Die Fünf-Jahres-Überlebens-Raten betragen etwa 25% bis 60% für T2, 10% bis 50% für T3 und weniger als 15% für T4-Karzinome (Chahal et al., 2003).

Gebäuchlicher als die alleinige Radiatio ist die kombinierte Radio-Chemotherapie nach TUR als Alternative zur radikalen Zystektomie bei muskelinvasivem Karzinom (\geq T2). Prognostisch entscheidend ist die R-Situation nach TUR. Im Fall R0 und darauf folgender Radiatio liegt die Fünf-Jahres-Überlebens-Rate bei 98%, für R1 bei 72% und für R2 bei 48% (Kühn et al., 1998).

1.5.7. Prognose

Die Prognose des Harnblasenkarzinoms ist abhängig von der Ausbreitung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Studien zeigen, dass die Prognose der oberflächlichen Tumoren (Ta, T1) vom Grad der Differenzierung bestimmt wird. Gut bis mäßig differenzierte Tumore scheinen im Vergleich zu schlecht bis undifferenzierten Tumoren in diesen Stadien eine geringere Rezidiv- und Metastasierungsrate aufzuweisen. Die beste Prognose findet sich im TaG1-Stadium mit einer Progressionsrate zur Invasivität von kleiner 5% und einer Metastasierungsfrequenz kleiner 1% (Gospardarowicz, 1995). So bedürfen primäre, monofokale Tumore im Stadium TaG1 keiner adjuvanten Therapie, während bei allen anderen oberflächlichen Tumoren eine intravesikale Rezidivtherapie empfohlen wird (Böhle et al., 2000). Insgesamt entwickeln 10% bis 15% der primär nicht invasiv, papillär wachsenden Tumoren (Ta, T1) im weiteren Krankheitsverlauf eine Progression mit muskelinvasivem Wachstum (Frohneberg, 2007). Das Carcinoma in situ (Tis) stellt eine Sonderform der nicht-invasiven Tumoren dar. Es kann als präinvasive, schnell proliferierende Frühform des Harnblasenkarzinoms verstanden werden. 15% bis 30% dieser intraepithelialen Neoplasien neigen zu früh progredientem Wachstum (Tyrkus et al., 1992). In der Gruppe der invasiven Harnblasentumoren (T1-4) variiert die Prognose nach der Infiltrationstiefe, dem Befall von regionären Lymphknoten und dem Vorliegen von Fernmetastasen (siehe Tabelle

1). Neuere Untersuchungen zeigen, dass im Stadium T3 (Infiltration des perivesikalen Fettgewebes) prognostisch zwischen einer nur mikroskopisch nachweisbaren Infiltration und der makroskopisch sichtbaren Ausbreitung unterschieden werden muß (Bastian et al., 2008). Während erstere vom Krankheitsverlauf eher dem Stadium T2 zu zurechnen sind, ist bei einer tiefen Invasion des perivesikalen Fettgewebes mit einer signifikant schlechteren Prognose zu rechnen.

10% bis 20% der Harnblasenkarzinome wachsen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose muskelinvasiv, ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen (Frohneberg, 2007). Im Falle lymphogener Metastasierung (N1-3), lokaler Infiltration von Nachbarorganen (T4) oder Fernmetastasierung (M1) besteht nahezu keine kurative Chance (Gospardarowicz, 1995).

Die Identifizierung molekularer Prognosemarker des Harnblasenkarzinoms steht im Interesse aktueller Forschung. Bestimmung von Progressions-, Proliferationsprädiktoren und der Wirksamkeit von Therapien würde eine individuellere Vorgehensweise ermöglichen. Dies wäre insbesondere im Falle des prognostisch kontrovers diskutierten Stadiums T1G3 wünschenswert.

1.6 Zielsetzung

In der vorliegenden Studie sollte der Stellenwert der radikalen Zystektomie als Therapie des Harnblasenkarzinoms eingehend untersucht werden. Da alle Patienten in der gleichen Institution behandelt wurden, stand eine homogene Patientengruppe für die Auswertung zur Verfügung. Besonderes Augenmerk wurde auf die Erfassung potentiell relevanter Prognosefaktoren gelegt. Zu diesem Zweck wurden folgende Parameter dokumentiert:

- präoperative Tumorcharakteristika, die zur Indikationsstellung für die operative Therapie führten: Hierfür wurden Parameter wie Alter des Patienten, die Anzahl der vorausgegangenen transurethralen Resektionen (TUR), präoperative Histologie und Art der präoperativen Therapie berücksichtigt.
- intra- und perioperative Morbidität und Auftreten von Komplikationen.
- histopathologische Befunde nach erfolgter operativer Therapie: Neben der Dokumentation des postoperativen TNM-Stadiums wurden Daten zur Tumordifferenzierung, Häufigkeit des Lymph- und/oder Blutgefäßeinbruchs, Anzahl der resezierten Lymphknoten, Multifokalität und zu tumorbegleitenden in situ Karzinomen erhoben.
- Art der postoperativen Therapie.

Um die prognostische Wertigkeit der aufgeführten Punkte beurteilen zu können, wurden diese mit den im Rahmen der Nachbeobachtung erfassten Überlebensparametern statistisch korreliert. In der Zusammenschau der verschiedenen Patienten- und Tumorcharakteristika mit dem Krankheitsverlauf sollte überprüft werden, ob für das vorliegende Bonner Patientenkollektiv klinikopathologische Prognosefaktoren definiert werden können.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie konnten die Daten von insgesamt 227 Patienten konsekutiv erhoben und ausgewertet werden, die sich im Zeitraum von Januar 1995 bis Juni 2006 einer radikalen Zystektomie wegen eines primären Harnblasenkarzinoms unterzogen.

Alle Patienten wurden an der Urologischen Universitätsklinik Bonn von insgesamt 14 Operateuren operiert.

Mit der Datenerhebung wurde im Sommer 2005 begonnen. Als Datenquelle dienten die Patientenakten der Klinik und der behandelnden niedergelassenen Ärzte, sowie ein eigens konzipierter Fragebogen, der den Patienten beziehungsweise deren Angehörigen zugesandt wurde. Es wurde ein Rücklauf von 75 Fragebögen verzeichnet. Auf diese Weise konnten zusätzliche Angaben zum Follow-up (mittlere Nachbeobachtungszeit: 32,5 Monate, MD: 15, Range: 1 bis 136 Monate) von 128 Patienten ermittelt werden.

Neben den Daten zur Person, wie Name und Geburtsdatum, wurden Daten zur präoperativen Diagnostik, zur Operation und zur postoperativen Nachsorge erhoben (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Erhebung der patientenspezifischen Parameter prä-, peri- und postoperativ

präoperative Phase	perioperative Phase	postoperative Phase
Datum der Erstdiagnose	Operationsdatum	Komplikationen (früh/spät)
Urinzytologie	Operationsdauer	Rezidiv
Harnstau	LK-Dissektion	Metastasentherapie
Symptome bei Diagnosestellung	simultane Urethrektomie	Adjuvante Chemotherapie
Histologischer Typ	Art der Harnableitung	Adjuvante Radiatio
TUR Staging	Anzahl der Erythrozyten-Konzentrate	Überleben
TUR Grading	Staging (pTNM)	Death of disease (dod)
Uni-/ Multifokalität	Grading	Tod anderer Ursache
Cis only / begleitend	Uni-/Multifokalität	
Instillationstherapie	Cis only / begleitend	
Neoadjuvante Radiatio	Resektionsränder	
Neoadjuvante Chemotherapie	Lymphangiosis carcinomatosa Hämangiosis carcinomatosa	

2.2 Klinische und histopathologische Befundung

Die operative Therapie dieser Studie war die radikale Zystektomie, welche die pelvine Lymphonodektomie beinhaltet. TUR-, Zystektomie- und Lymphadenektomiepräparate wurden standardisiert makro- und histopathologisch begutachtet. Staging und Grading wurde

anhand der TNM-Klassifikation von 1997 beziehungsweise nach der AJCC/UICC-Klassifikation bestimmt (Wittekind et al., 2005). Das Staging von vor 1997 operierten Patienten wurde entsprechend angepasst. Unterschieden wurden oberflächlich wachsende (Tis, Ta, N0, M0), invasiv wachsende (T1, T2-4, N0, M0), lymphogen (T1-4, N1-3, M0) und hämatogen (T1-4, N0-3, M1) metastasierte Harnblasenkarzinome. Als muskelinvasiv wurden die Stadien \geq pT2 und organüberschreitend die Stadien \geq pT3 definiert. Lymphovaskuläre Invasion wurde definiert als das Vorhandensein von Tumorzellen in einem von Endothel begrenzten Raum ohne unterliegende muskuläre Schichten. Analog dazu versteht man unter Hämangiosis carcinomatosa per definitionem den Nachweis von Tumorzellen in einem endothelial ausgekleideten Raum mit unterliegender Muskulatur. Der Prozentsatz der positiven Lymphknoten wurden definiert als: $(\text{Anzahl der positiven Lymphknoten} / \text{Anzahl der entfernten Lymphknoten}) \times 100$. Die Anzahl der resezierten Lymphknoten wurden für statistische Auswertungen anhand des Median in zwei Gruppen unterteilt.

Bei Patienten mit organbegrenztem Befund wurde in den Untersuchungen das jeweils höhere Stadium, präoperativ/klinisch bzw. postoperativ/histopathologisch berücksichtigt. Gleiches trifft auf Patienten mit organüberschreitenden Tumoren zu, welche präoperativ eine systemische Chemotherapie und/oder Radiatio erhielten.

Es wurde eine Unterteilung in lokale, distante und urethrale Rezidive vorgenommen. Ein lokales Rezidiv ist definiert als erneutes Tumorwachstum im kleinen Becken, das von Lymphknotenmetastasen oberhalb der Bifurkation der Iliakalgefäße und Leistenlymphknoten abgegrenzt wird. Die Fernmetastasen werden unter den distanten Rezidiven aufgeführt.

2.3 Beobachtungszeiträume

In den statistischen Analysen wurden definierte Beobachtungszeiträume untersucht. Zum einen das rezidivfreie Überleben und zum anderen das krankheitsspezifische und das Gesamtüberleben.

Als rezidivfreie Zeit wurde die Zeitspanne zwischen Zystektomie und erstem Wiederauftreten der Erkrankung oder aber dem letzten dokumentierten Patientenkontakt bei ausgebliebenem Rezidiv berechnet. Verstarb ein Patient ohne ein Rezidiv erlitten zu haben ging sein Sterbedatum als zensiertes Ereignis in die Analyse des rezidivfreien Überlebens ein, was im folgenden Kapitel näher erläutert wird.

Das krankheitsspezifische oder auch tumorbedingte Überleben bezieht sich auf die Zeitspanne zwischen Zystektomie und einem durch die Krebserkrankung verursachten Tod. Das

Gesamtüberleben beinhaltet sowohl den krankheitsspezifischen Tod als auch den Tod anderer Ursache.

2.4 Statistische Analysen

Um den Zusammenhang zwischen zwei kategorialen Variablen zu analysieren wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Mittels Kaplan-Meier wurden Überlebenskurven erstellt und Unterschiede der Subgruppen anhand des Log-Rank-Test getestet. Zur Durchführung uni- und multivariater Überlebensanalysen diente das Cox-Regressionsverfahren. Bei diesen Überlebensanalysen wird jeweils das zensierte Überleben ermittelt. Unter dieser Zensur versteht man das Ausbleiben eines zuvor definierten Ereignisses, beispielsweise das Auftreten eines Rezidivs oder das tumorbedingte Versterben.

Für diese Untersuchung wird die allgemein übliche Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ als signifikant festgelegt.

2.4.1 Grundlagen

2.4.1.1 Chi-Quadrat

Der Chi-Quadrat-Test überprüft die Unabhängigkeit zweier in einer Kreuztabelle aufgeführten Variablen und damit indirekt deren Zusammenhang. Die Variablen einer Kreuztabelle gelten dann als voneinander unabhängig, wenn die beobachteten Häufigkeiten (f_o) der einzelnen Zeilen mit den erwarteten Häufigkeiten (f_e) übereinstimmen. Zur Berechnung des Chi-Quadrat-Werts werden drei verschiedene Formeln benutzt: Pearson, Likelihood und linear-mit-linear. Im Falle einer Vierfeldertafel bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner fünf wird zusätzlich der exakte Test nach Fisher ausgeführt (Bühl, 2006).

2.4.1.2 Kaplan–Meier-Kurven

Im Jahre 1958 schlugen Kaplan und Meier mehrere Abschätzungen für die Überlebensrate bei unvollständigen Daten vor (Kaplan et al., 1958). Von diesen hat sich die Product-Limit-Methode als Standardmethode durchgesetzt. Sie wird auch in dieser Untersuchung benutzt und soll deswegen hier kurz beschrieben werden.

Kaplan-Meier-Kurven können für unterschiedliche Ereignisse erstellt werden, die von Interesse sind („event of interest“). Aufgetragen wird der Anteil der Patienten, bei denen dieses Ereignis nicht eingetreten ist, gegen die Zeit. Da oft der Tod das Ereignis von Interesse ist und dementsprechend der Anteil der Überlebenden gegen die Zeit aufgetragen wird,

werden die Kurven Überlebenskurven genannt. Auf diesen Fall beziehen sich die folgenden Ausführungen, das gleiche Vorgehen ist für andere Ereignisse von Interesse denkbar.

Als Zeitpunkt Null wird für jeden Patienten das gleiche Ereignis definiert, z.B. der Therapiebeginn, ein bestimmtes Alter oder, wie in dieser Untersuchung eine Operation. Die Kurven beginnen immer bei 100%, da zum Zeitpunkt Null alle Patienten leben. Nach und nach sterben einige Patienten und der Anteil der Überlebenden wird geringer, so dass die Kurven stetig abfallen. Würden alle Patienten bis zum Abschluss der Untersuchung unter Beobachtung stehen, so würde sich während der ganzen Zeit nur der Zähler (Anzahl der Lebenden), nicht aber der Nenner (Gesamtzahl der Patienten) verändern. Da aber ein Teil der Patienten nach und nach ausgeschlossen werden muss oder verloren geht, ist für einen Teil der Patienten bezüglich ihres Todesdatums keine Aussage möglich. Dieses Informationsdefizit macht eine Abschätzung nötig, die es ermöglicht, auch aus unvollständigen Beobachtungen Überlebensraten zu schätzen. Die Product-Limit-Abschätzung nach Kaplan und Meier hat sich hier als zuverlässige Methode bewährt.

Dabei geht man rechnerisch so vor, dass der Anteil der zu einem bestimmten Zeitpunkt sterbenden Patienten ins Verhältnis zu den zu diesem Zeitpunkt noch unter Beobachtung stehenden Patienten gesetzt wird. Dieses Verhältnis gibt an, welcher Anteil von Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt stirbt. Aufgrund der sinnvollen Annahme, dass eben dieser Anteil auch bei den zensierten Fällen versterben wird, wird dann dieses Verhältnis mit der zu diesem Zeitpunkt erreichten (prozentualen) Überlebensrate multipliziert und so die Überlebensrate für den nächstfolgenden Zeitpunkt errechnet. Trägt man die errechneten Überlebensraten gegen die Zeit auf, so erhält man die so genannten Kaplan-Meier-Kurven. Nach dieser Methode sind alle in dieser Untersuchung angegebenen Überlebenskurven und Überlebensraten berechnet.

2.4.1.3 Die Cox-Formel

Im Jahre 1972 stellte Cox ein mathematisches Modell vor, das ebenfalls zu einer statistischen Standardmethode geworden ist (Cox, 1972). Sie ermöglicht die multivariate Analyse von Überlebenszeiten zur Ermittlung von unabhängigen prognostischen Faktoren, sowie die quantitative Einschätzung des prognostischen Einflusses der einzelnen Faktoren.

Es geht von der Überlegung aus, dass es ein für alle Patienten einer Population gemeinsames Grundrisiko gibt, dass ein bestimmtes Ereignis eintritt. Wie bei der Kaplan-Meier-Abschätzung für Überlebensraten kann das Ereignis von Interesse („event of interest“) unterschiedlich sein. Meist ist das Ereignis des Interesses jedoch entweder ein Rezidiv

(„disease free survival“) oder der Tod infolge einer bestimmten Krankheit („death of disease“) oder der Tod beliebiger Ursache („overall survival“).

Das allen Patienten gemeinsame Grundrisiko, zu sterben, soll im Folgenden mit H_0 bezeichnet werden. H_0 ist eine Funktion der Zeit, $H_0(t)$ also das Grundrisiko zu einem bestimmten Zeitpunkt (t) zu sterben, die sogenannte „base-line-function“ (Kalbfleisch et al., 1980). Diese Funktion muss aus den Überlebensdaten einer zu untersuchenden Gesamtpopulation empirisch ermittelt werden und kann beliebig sein, das heißt, sie ist nicht an einen bestimmten Kurventyp z.B. Exponentialfunktion oder Weibulfunktion gebunden (Cox, 1972).

Das Risiko eines bestimmten individuellen Patienten (i), zum Zeitpunkt t zu sterben, sei $H(i,t)$. Je nach seinen individuellen prognostischen Faktoren hat der einzelne Patient ein höheres oder geringeres Risiko zu sterben als der Durchschnitt. Jedem prognostischen Faktor ist ein so genannter Vektor zugeordnet, der den prognostischen Einfluss dieses Faktors quantitativ wiedergibt. Dieser Vektor ist positiv, wenn der prognostische Faktor das Sterberisiko erhöht und negativ, wenn er das Sterberisiko senkt. Das Risiko eines bestimmten Patienten zu einer bestimmten Zeit zu sterben, ergibt sich dann als Produkt des Grundrisikos, zu diesem Zeitpunkt zu sterben $H_0(t)$, mit e (der Euler'schen Zahl) hoch die Summe der einschlägigen Vektoren. Dies ist der Inhalt von Gleichung 1:

$$H(i,t) = H_0(t) * e^{(V_1 * P_1(i) + \dots + V_n * P_n(i))}$$

Dabei ist n die Anzahl der durch die Analyse ermittelten prognostischen Faktoren. V_1 bis V_n sind die Vektoren der prognostischen Faktoren. P hat entweder den Wert 1, wenn der prognostische Faktor vorhanden ist, oder den Wert 0 wenn er nicht vorhanden ist. In der Klammer werden also die Vektoren aller der prognostischen Faktoren addiert, die bei einem individuellen Patienten zutreffen. Ist die Summe in der Klammer negativ, so verkleinert sich das Sterberisiko und die Prognose des Patienten ist besser. Ist die Summe positiv, so hat der Patient ein höheres Risiko zu sterben, also eine schlechtere Prognose. Hat die Summe in der Klammer den Wert 0, so ist $mH(i,t) = H_0(t)$ d.h. das individuelle Sterberisiko des Patienten, entspricht genau dem Grundrisiko.

Aufgrund dieses mathematischen Modells ist es möglich eine Population bezüglich ihres Überlebens und der bei ihr vorhandenen prognostischen Faktoren multifaktoriell zu analysieren. Es handelt sich dabei um eine mehrdimensionale Regressionsanalyse, die aufgrund ihrer mathematischen Voraussetzungen auch „proportional hazard method“ genannt

wird. Diese komplizierten Berechnungen werden mittels entsprechender Software von einem Rechner ausgeführt.

2.4.2 Vorgehen

Nach der Erfassung aller Daten wurden die für diese Arbeit notwendigen statistischen Untersuchungen mit SPSS 14.0 Software durchgeführt (Bühl, 2006).

Zunächst wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test festgestellt ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterschieden, was eine Unabhängigkeit der getesteten Variablen voneinander bedeutet. Zu diesem Zweck wurde eine sogenannte Kreuztabelle mit einer Zeilen- und einer Spaltenvariablen bestückt. Die Zeilenvariable kann mehr als zwei Merkmale aufweisen, während die Spaltenvariable die zu testende Population entsprechend der Thematik in zwei Gruppen unterteilen soll (in Bezugnahme auf die zu prüfenden Daten beispielsweise Überleben: lebend/verstorben).

Im Folgenden wurden im Wesentlichen zwei Schritte durchgeführt:

Zunächst wurden verschiedene Kaplan-Meier-Kurven unter Berücksichtigung jeweils eines potentiell signifikanten Faktors d.h. univariat verglichen, um prognostisch relevante bzw. für die Überlebensrate erklärende Faktoren zu finden. In einem zweiten Schritt wurden die Faktoren einer multivariaten Analyse nach Cox unterzogen. Diese Prozedur hat in der SPSS-Software den Namen Omnibus-Test der Modellkoeffizienten.

2.4.2.1 Univariate Untersuchungen

Univariate Untersuchungen haben den Sinn, einzelne möglicherweise prognostisch relevante Faktoren als solche zu verifizieren oder zu verwerfen.

Für die univariaten Untersuchungen wurden die Patientendaten, ähnlich der Spaltenvariablen im Chi-Quadrat-Test, in eine Gruppe, bei der der zu prüfende Faktor vorhanden ist, und die andere Gruppe, bei der er nicht vorhanden ist eingeteilt. In solche zwei Gruppen aufgeteilt wurden die Daten in den Rechner gegeben. Dieser berechnete für beide Gruppen die Kaplan-Meier-Kurve und prüft routinemäßig nach dem Log-Rank-Test ob diese beiden Kurven sich signifikant unterscheiden. Die dem Begriff der Signifikanz zugrunde liegende Test-Theorie soll im Folgenden kurz erläutert werden:

Falls sich zwei Gruppen bezüglich ihres Überlebens unterscheiden, kann dies im Prinzip zwei Gründe haben. Erstens kann die Abweichung zufällig sein. Dies ist der Fall, wenn beide Gruppen der gleichen Grundgesamtheit (einer homogenen Gruppe) entstammen. Zweitens kann der Unterschied im Überleben durch irgendeine Kausalität bedingt sein. Die den

Gruppen zugrunde liegenden Grundgesamtheiten wären dann als verschieden zu bezeichnen. Die Hypothese, die durch die hier durchgeführten univariaten Analysen geprüft wird, lautet „Die Gruppen entstammen der gleichen Grundgesamtheit“ (Nullhypothese). Diese These wird entweder verworfen (dann wäre anzunehmen, dass die Grundgesamtheiten sich unterscheiden), oder sie kann nicht verworfen werden (dann muss davon ausgegangen werden, dass die gleiche Grundgesamtheit zugrunde liegt). Die Verwerfung der Hypothese birgt eine gewisse Irrtumswahrscheinlichkeit, die mit, den in dieser Untersuchung benutzten Tests berechnet werden kann. Diese Irrtumswahrscheinlichkeit wird auch Signifikanzniveau genannt und gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Hypothese irrtümlich verworfen wird. Für diese Untersuchung wird, wie allgemein üblich festgelegt, dass diese Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5% (0,05) sein sollte.

Zur Beurteilung der Frage, ob ein Faktor prognostischen Einfluss hat, wird also überprüft, ob sich die Patienten, bei denen dieser Faktor vorhanden ist, signifikant von denen unterscheiden, bei denen er nicht vorhanden ist. Die auf diese Weise als prognostisch relevant eingestuften Faktoren werden der multivariaten Analyse zugrunde gelegt. Kann eine potentiell prognostische Variable mehrere Ausprägungen annehmen (z.B. T1-4), so kann es vorkommen, dass bestimmte Ausprägungen sich signifikant unterscheiden, während andere dies nicht tun. In solchen Fällen fasst man Ausprägungen, die sich nicht signifikant unterscheiden zusammen. Man fährt damit solange fort, bis sich jede Ausprägung signifikant von den anderen unterscheidet.

2.4.2.2 Multivariate Untersuchungen

Die Fragestellung bei einer multivariaten Analyse ist, ob signifikante Unterschiede im Überleben unter Berücksichtigung mehrerer prognostischer Faktoren nachweisbar sind.

Die Patientendaten wurden dabei den verschiedenen Ausprägungen der prognostischen Variablen zugeordnet, mit SPSS berechnet und so standardmäßig der prognostische Einfluss der unterschiedlichen Faktoren unter Zugrundelegung des Cox-Modells analysiert. Dies geschieht in einer festgelegten Prozedur, die schrittweise wahlweise vorwärts oder rückwärts abläuft. Die Vorwärts-Variante wird benutzt, das heißt, dass dabei zuerst die aussagekräftigste prognostische Variable festgelegt wird, also diejenige, die die geringste Irrtumswahrscheinlichkeit und den größten Chi-Quadrat-Wert hat. Danach werden unter Berücksichtigung des Einflusses dieser Variable die Daten erneut analysiert, wobei die zweite prognostische Variable festgestellt wird usw.. Durch die Berücksichtigung der ersten Variablen werden die Signifikanzniveaus für die anderen Variablen größer, sodass weniger

einflussreiche Variablen schließlich die 0,05-Grenze überschreiten und demnach als nicht relevant eingestuft werden müssen.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten

Für die Auswertung standen die Daten von 227 (siehe Tabelle 5), aufgrund eines Harnblasenkarzinoms zystektomierte Patienten zur Verfügung. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 64,2 Jahren, der Median bei 65 Jahren. Das Alter erstreckte sich zwischen 34 und 86 Jahren. Die Standardabweichung betrug 10,4 Jahre. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) lag bei 26 kg/m² (MD: 24 kg/m², Range: 17 bis 47 kg/m²). Jeder Zystektomie gingen eine unterschiedliche Anzahl von transurethralen Resektionen der Harnblase (TUR) voraus (MW: 1,8, MD: 1, Range: 0 bis 14). Unter den Patienten befanden sich 5 Frauen (2%) und 222 Männer (98%). In 215 Fällen (94,7%) war das Urothel der prädominante Zelltyp des zugrunde liegenden Karzinoms. In zwölf Fällen (5,2%) zeigten sich nicht-urotheliale Harnblasenkarzinome in der histologischen Aufarbeitung. Dabei handelte es sich um fünf Plattenepithelkarzinome (2,2%), drei Adenokarzinome (1,3%), zwei Karzinosarkome (0,9%) und jeweils einen Müller'schen Misch tumor und ein Sarkom (jeweils 0,4%; siehe Tabelle 6). Als Ausgangspunkt für die Bestimmung des Nachbeobachtungsintervalls wurde das Operationsdatum der Zystektomie definiert. Die im Folgenden durchgeführten Untersuchungen und statistischen Analysen beschränkten sich auf Patienten mit einem primären Urothelkarzinom (n = 215).

Tabelle 5: Daten zu Alter, Body-Mass-Index (BMI) und Anzahl der präoperativ durchgeführten transurethralen Resektionen (TUR) des Patientenkollektivs

	Mittelwert	Median	Range
Alter	64,2 Jahre	65 Jahre	34-86 Jahre
BMI	26 kg/m ²	24 kg/m ²	17-47 kg/m ²
Anzahl TUR	1,8	1	0-14

Tabelle 6: Histologische Befunde des Zystektomiepräparat in der Studiengruppe (n=227)

	n	Prozent (%)
Urothelkarzinom	215	94,7
Plattenepithelkarzinom	5	2,2
Adenokarzinom	3	1,3
Karzinosarkom	2	0,9
Müller´scher Misch tumor	1	0,4
Sarkom	1	0,4

Der Großteil der Patienten (n = 129; 60%) war bei Diagnose symptomatisch, 93 (43,3%) Patienten zeigten Einzelsymptomatik und 31 (14,4%) Symptomkombinationen. Unter den Einzelsymptomen trat in 79 Fällen (36,7%) eine Mikro- oder Makrohämaturie, in neun Fällen (4,2%) Algurie, vierfach (1,9%) Pollakisurie und jeweils einfach (0,5%) Inkontinenz und Nykturie auf. Von 74 Patienten lagen keine Angaben zur Symptomatik vor.

Eine positive Urinzytologie wurde in 21 Fällen (9,8%) dokumentiert, bei 131 Patienten lagen diesbezüglich keine Angaben vor. Präoperativer Harnstau wurde 76mal dokumentiert (35,3%).

3.2. Daten zum präoperativen histologischen Staging

Zum Zeitpunkt des präoperativen Staging mittels TUR wurde bei 68 Patienten (37,6%) ein oberflächliches Tumorwachstum (pTis, pTa, pT1) festgestellt. 113 Patienten (62,4%) zeigten einen muskelinvasiven Tumor (pT2–4).

Ein Carcinoma in situ fand sich in sechs Fällen (3,3%) und bei 13 Patienten (7,2%) ein papilläres Tumorwachstum (pTa). Das Tumorstadium pT1 war 49 mal (27,1%) nachweisbar. Am Häufigsten trat das Stadium pT2 (n = 99; 54,7%) auf. Das Stadium pT3 wurde zehnmal (5,5%) und pT4 viermal (2,2%) diagnostiziert (siehe Tabelle 7).

Bei 38 Patienten (21,0%) zeigte sich ein begleitendes Carcinoma in situ („concomitant cis“). Hiervon traten sechs (33,1%) zusammen mit dem Stadium pTa auf und jeweils 16 (8,8%) mit den Stadien pT1 und pT2 auf.

Bezüglich des Grading fanden sich folgende Verteilungen: Keine Angaben zur Tumordifferenzierung waren in zwei Fällen (Gx, 1,1%) möglich, eine G1 Differenzierung zeigte sich in vier (2,2%), G2 in 50 (27,6%), G3 in 124 (68,5%) Fällen. In einem Fall war ein

G4 Karzinom (0,6%) nachweisbar. In 30 Fällen (16,6%) zeigte sich das Tumorstadium pT1G3.

Tabelle 7: Vergleich der histologischen Tumorstadien nach TUR* und Zystektomie

Tumorstadium	TUR (n=181**)	Zystektomie (n=215)
<u>Oberflächliches Karzinom</u>	68 (37,6%)	56 (26,0%)
pT0***	0	5 (2,3%)
pTis	6 (3,3%)	7 (3,2%)
pTa	13 (7,2%)	3 (1,4%)
pT1	49 (27,1%)	41(19,1%)
<u>Muskelinvasives Karzinom</u>	113 (62,4%)	159 (74,0%)
pT2	99 (54,7%)	53 (24,7%)
pT3	10 (5,5%)	73 (34,0%)
pT4	4 (2,2%)	33 (15,3%)
pT1G3	30 (16,6%)	26 (12,1%)

* Histologie der jeweils letzten TUR vor Zystektomie

** unbekanntes Tumorstadium in 34 Fällen

*** kein Tumornachweis im Präparat

3.3 Vesikale Instillationstherapie und neoadjuvante Therapie

Im Anschluss an die TUR unterzogen sich 26 Patienten (12,1%) einer Instillationstherapie, 14 Patienten mit Mitomycin (6,5%), neun mit BCG (4,2%) und drei mit Mitomycin/BCG (1,4%). Indikationen waren multifokale Tumorerläsionen (n = 18), rezidivierende Befunde bzw. drei oder mehr TUR (n = 17) und ein begleitendes Carcinoma in situ (n = 10).

73,9% der Instillationen wurden bei niedrigem T-Stadium (pT1-2) durchgeführt, dagegen 26,1% in höheren Stadien (pT3-4).

Ein Patient erhielt eine neoadjuvante Radiatio (insgesamt 14 Gy) bei zeitgleich vorliegendem Prostatakarzinom (pT2G2, Gleason-Score 6).

Präoperative systemische Chemotherapie wurde in sechs Fällen (2,8%) durchgeführt, davon erhielten jeweils zwei Patienten MVEC bzw. Cisplatin, je ein Patient PEB oder Mitoxantron. Indikationen waren ein als pT4G3 klassifizierter Tumor, in den anderen fünf Fällen der primäre Wunsch nach Organerhaltung, was sich in den hohen Latenzzeiten zwischen Erstdiagnose und Operation (77, 182, 549, 334 und 7755 Tage) zeigt.

3.4 Daten zur Operation

Die mittlere Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose durch TUR und der Operation betrug 496 Tage (MD: 61 Tage, Range: 13 bis 7755 Tage). Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 5,5 Stunden (MD: 5,4 Stunden, Range: 2,2 bis 10,3 Stunden).

In 212 Fällen (98,6%) wurde eine radikale pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. In drei Fällen (1,4%) wurde eine zusätzliche paraaortale Lymphknotendissektion vorgenommen, in einem Fall (0,5%) wurde zusätzlich inguinal, zweimal (0,9%) zusätzlich paracaval lymphadenektomiert. Bei drei Patienten (1,4%) wurde aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums (pT4) und des schlechten Allgemeinzustands auf eine Lymphonodektomie verzichtet. Durchschnittlich wurden 18,2 Lymphknoten entfernt (MD: 15 Lymphknoten, Range: 0 bis 99 Lymphknoten). Im Mittel wurden intraoperativ 2,7 Erythrozytenkonzentrate verabreicht (MD: 2 EK, Range: 0 bis 14 EK).

Die Komplikationsrate lag bei 38,1% (n = 82 betroffene Patienten). Insgesamt traten 90 Komplikationen auf, darunter 58 Früh- und 32 Spätkomplikationen (64,4% und 35,6%).

Die häufigsten Frühkomplikationen waren Fasziendehiszenzen, Wundheilungsstörungen, Darmpassagestörungen, Harnstau und Pyelonephritiden (in absteigender Reihenfolge). Unter den Spätkomplikationen fanden sich ebenfalls häufig Pyelonephritiden und Harnstau, seltener Ureterstenosen und Verwachsungen.

Sämtliche aufgetretene Komplikationen verteilten sich wie folgt:

Fasziendehiszenz (n = 15; 16,7%), postoperativer Harnstau (n = 13; 14,4%), Darmpassagestörung (n = 10; 11,1%), Wundheilungsstörungen (n = 9; 10,0%), Pyelonephritis (n = 9; 10,0%), Lungenembolie (n = 6; 6,7%), Ureterstenose (n = 5; 5,5%).

Seltenere Komplikationen (n = 45; zwei- bis viermaliges Auftreten) waren:

Peritonitis, intraoperative Blutung, Nachblutung, Darmwandnekrose, Pouch-Steine, Anastomoseninsuffizienz, Unterschenkelthrombose, Harnwegsinfekt, respiratorische Insuffizienz, kardiale Dekompensation, Verwachsungen, Harnleiternekrose, Bauchwandhernie, Lymphozele, Mesenterialinfarkt.

Sehr seltene Komplikationen (n = 20; jeweils einfaches Auftreten):

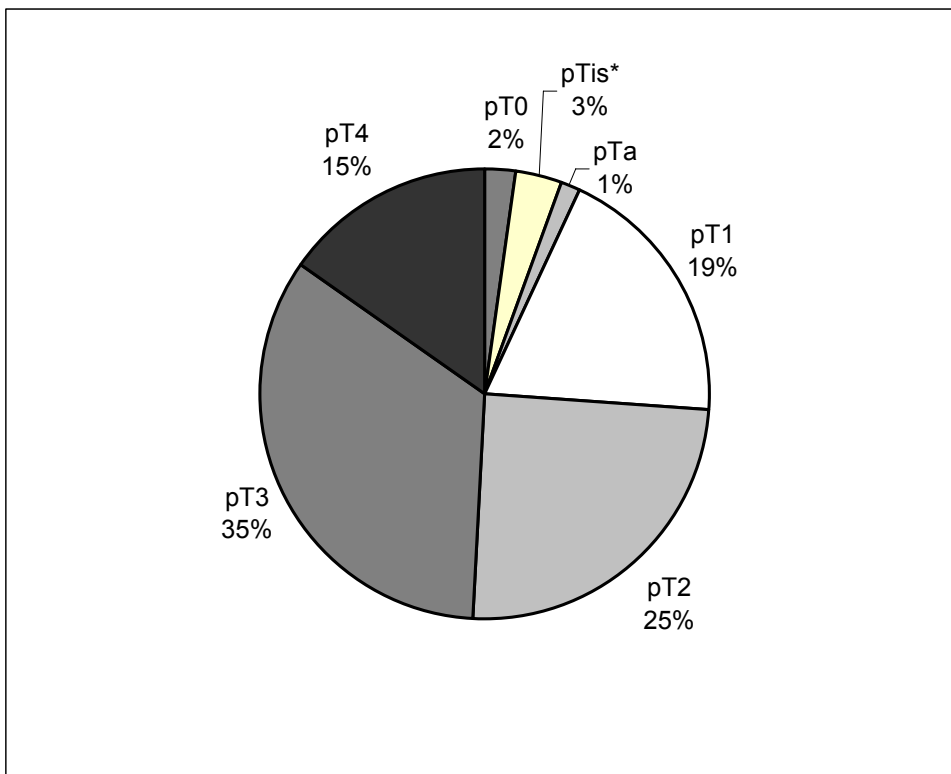
Aspiration, Ileus, Niereninsuffizienz, Hepatorenales-Syndrom, Sepsis, Lymphödem, toxisches Megacolon, Pouchleakage, Pleuraerguss, Hypästhesie, Harnleiterdislokation, Colitis, Gastroenteritis, ZVK-Thrombose, Makrohämaturie, Pneumonie, Nippelprolaps, parastomale Hernie am Ileumkonduit, Epididymiditis, Opiatintoxikation.

3.5 Postoperatives Staging

In fünf Fällen (2,3%) konnte im Zystektomiepräparat kein Tumor nachgewiesen werden. Von diesen fünf Fällen hatten im präoperativen TUR-Staging drei Patienten ein Carcinoma in situ und zwei ein pT2-Stadium. Ein Carcinoma in situ fand sich in sieben Fällen (3,2%) und bei drei Patienten (1,4%) ein papilläres Tumorwachstum (pTa).

Zum Zeitpunkt der Operation wiesen 56 Patienten (26,0%) einen oberflächlichen Tumor (pTis, pTa, pT1), 109 (50,7%) Patienten ein organbegrenztetes Tumorwachstum (< pT3) auf. Es wurden 159 (74,0%) muskelinvasive Karzinome nachgewiesen.

Das Tumorstadium pT1 war 41 mal (19,1%) nachweisbar. Das Stadium pT2 trat in 53 Fällen (27,7%) auf. pT3 Karzinome wurde 73 mal (34,0%) und pT4 33 mal (15,3%) diagnostiziert (siehe Tabelle 7 und Abbildung 1). Bei 52 Karzinomen (24,2%) lag ein begleitendes Carcinoma in situ („concomitant cis“) vor. Im Stadium pT1 fanden sich 19 begleitende Cis-Fälle (46,3%), im Stadium pT2 13 Fälle (24,5%), im Stadium pT3 17 Fälle (23,3%) und im Stadium pT4 zeigten drei Fälle (9,1%) ein zusätzliches Carcinoma in situ.



* ausschließlich Carcinoma in situ (cis only)

Abbildung 1: Verteilung der Tumorstadien nach Zystektomie

Für das Grading fand sich folgende Verteilung: G0 (n = 5; 2,3%), G1 (n = 2; 0,9%), G2 (n = 61; 28,4%), G3 (n = 145; 67,4%), G4 (n = 2; 0,9%). In den folgenden Analysen wurde das Stadium G4 dem Stadium G3 zugerechnet. Bei 26 Patienten (12,1%) wurde das „high-risk“ Stadium pT1G3 festgestellt.

In 63 Fällen (29,3%) wurden positive Lymphknoten gefunden. Im Stadium pT1 waren 2 von 44 (4,5%) Patienten nodal positiv, 16 von 55 (29,1%) waren es im Stadium pT2. Im Tumorstadium pT3 fanden sich 31 von 77 Patienten (40,3%) und im Stadium pT4 14 von 34 Patienten (41,2%) mit positiven Lymphknoten.

Die mittlere Anzahl positiver Lymphknoten betrug 1,1 (Range: 0 bis 25). Der durchschnittliche prozentuale Anteil der positiven Lymphknoten war 6,8%. („lymph node density“: 0,068). 22 Patienten (34,9%) wurden in das Stadium pN1, 38 Patienten (60,3%) in das Stadium pN2 und drei Patienten (4,7%) in das Stadium pN3 eingestuft.

In sechs Fällen (2,8%) lag eine primäre Fernmetastasierung vor, davon drei bei Patienten mit Tumorstadium pT3G3 und jeweils einmal in den Stadien pT1G2, pT2G3 und pT4G3.

91 (83,5%) von 109 Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum zeigten einen negativen Nodalstatus.

58 Patienten (27,0%) wiesen multifokale, 93 Patienten (43,3%) unifokale Tumorerläsionen auf. Zur Frage der Fokalität fehlen Angaben von 64 Patienten.

Eine Hämangiosis carcinomatosa fand sich bei 31 Patienten (14,4%), Lymphangiosis carcinomatosa bei 66 Patienten (30,7%).

Die Schnittränder wurden in 197 Fällen (91,6%) R0 klassifiziert, R1 in 14 Fällen (6,5%) und R2 in 4 Fällen (1,9%).

Zur Diskrepanz zwischen TUR-Staging und postoperativem, pathologischem Staging lagen Angaben zu 181 Patienten vor. In 72 (39,8%) Fällen blieb das Tumorstadium prä- und postoperativ gleich. 95 Patienten (52,5%) hatten postoperativ ein höheres Tumorstadium: 77mal (42,5%) änderte es sich von organbegrenzt zu nicht organbegrenzt, 14mal (9,4%) von oberflächlich zu muskelinvasiv und viermal (2,2%) innerhalb der oberflächlichen Tumoren. Im Gegensatz dazu wurden 14 Fälle herabgestuft (9,4%), darunter siebenmal (3,9%) von muskelinvasiven Stadien hin zu nicht-muskelinvasiven Stadien und einmal von einem nicht organbegrenzten Befund zu einem organbegrenztem Befund.

3.6 Daten zum postoperativen Verlauf

Den Untersuchungen lag eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 32,5 Monaten (MD: 15 Monate, Range: 1 bis 136 Monate) zugrunde. Zur besseren Vergleichbarkeit mit Literaturangaben wurde zwischen Fünf-Jahres-Überleben und Gesamtüberleben unterschieden, wobei das Zehn-Jahres-Überleben dem Gesamtüberleben gleichgesetzt wurde.

52 Patienten (24,6%) erlitten ein Rezidiv, davon 19 (8,8%) ein Lokalrezidiv und vier (1,8%) ein urethrales Rezidiv. 39 (18,1%) Patienten hatten Fernmetastasen, von denen 27 (69,2%) solitäre und zwölf (30,8%) multiple Fernmetastasen aufwiesen.

Das zensierte mittlere, rezidivfreie Überleben betrug 66,8 Monate (MD: 42 Monate, Range: 56,3 bis 77,3 Monate). Die Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren rezidivfrei zu sein, war 47%, nach zehn Jahren 40% (siehe Abbildung 2). Das errechnete, zensierte Fünf-Jahres-Überleben lag bei 62%, das Gesamtüberleben bei 52% (siehe Abbildung 3). Von den 55 insgesamt verstorbenen Patienten (25,6%) erlitten 39 Patienten (18,1% insgesamt, 70,9% der verstorbenen Patienten) einen krankheitsspezifischen Tod („death of disease“). Das zensierte krankheitsspezifische Überleben betrug nach fünf Jahren 73%, nach zehn Jahren 60% (siehe Abbildung 4).

Das mittlere Follow-up, der bei letzter Kontaktaufnahme lebenden Patienten war 36,1 Monate (MD: 10,5, Range: 1 Monat bis 11,3 Jahre). Das mittlere Follow-up der verstorbenen Patienten betrug 19,6 Monate (MD: 11 Monate, Range: 1 Tag bis 6 Jahre). Der mittlere

Nachbeobachtungszeitraum der krankheitsspezifisch Verstorbenen betrug 19,2 Monate (MD: 11 Monate, Range: 1 Monat bis 6 Jahre).

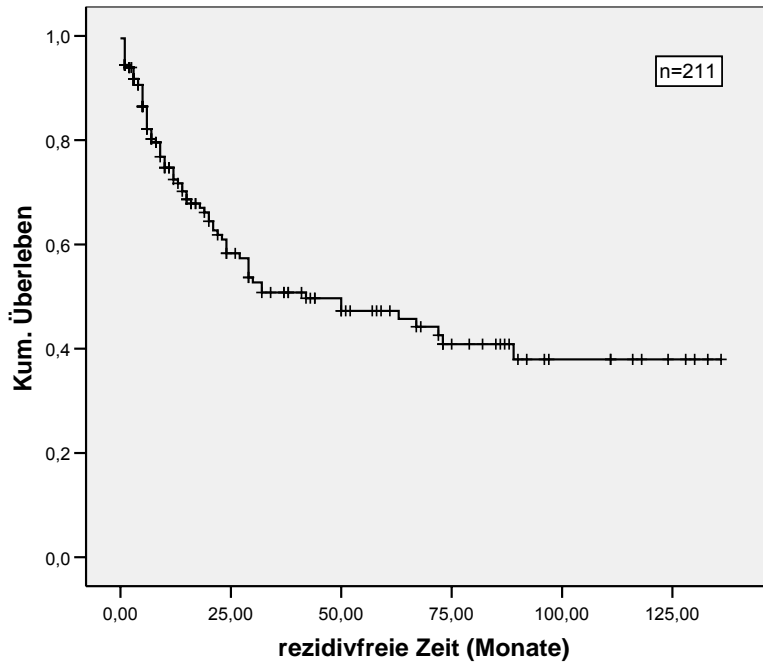


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben des Patientenkollektivs (n=211)

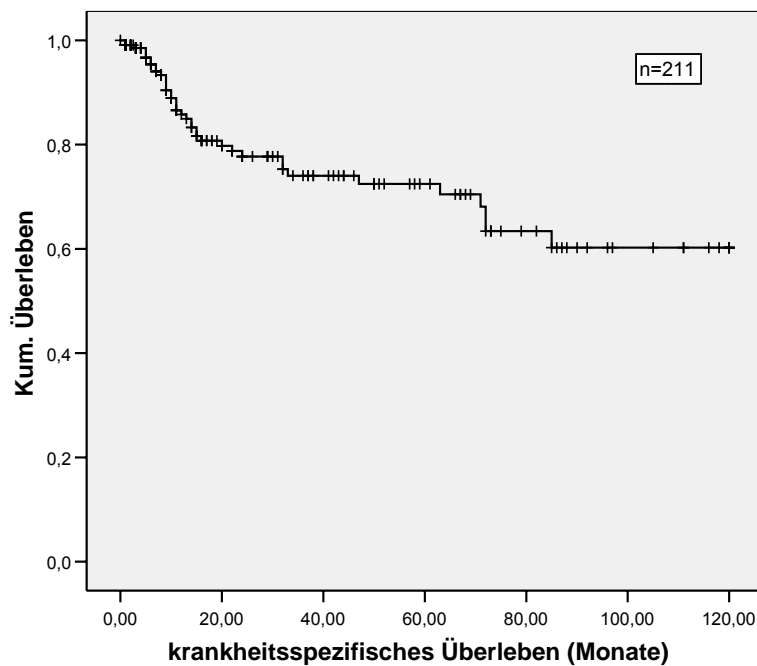


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsspezifischen Überleben des Patientenkollektivs (n=211)

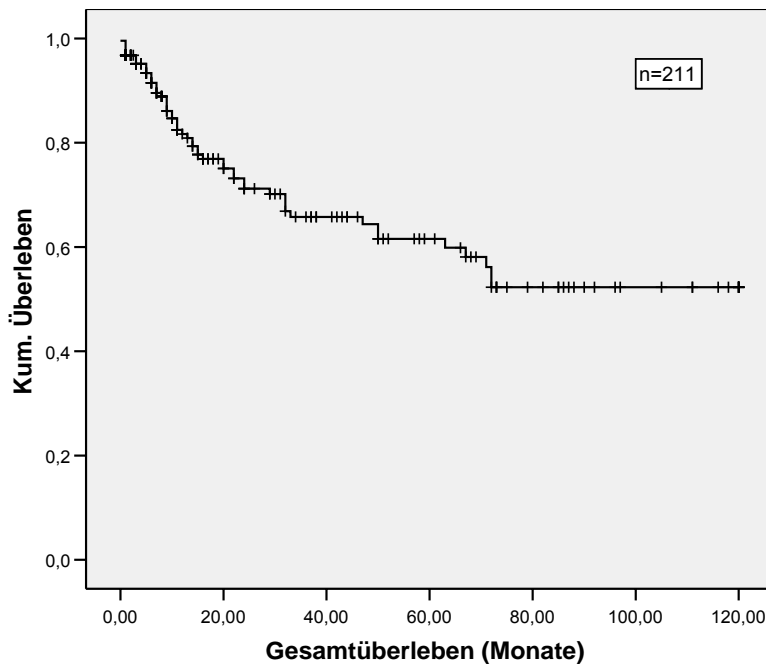


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben des Patientenkollektivs (n=211)

3.7 Adjuvante Therapie

71 Patienten (33,0%) wurden postoperativ chemotherapiert (MVEC; n = 26, Gemcitabine + Cisplatin; n = 19, Gemcitabine; n = 9, Cisplatin + Metotrexat; n = 5, CM; n = 4, 5-FU, Cisplatin, Carboplatin + Taxol und Gemcitabine + Paclitaxel je n = 1). Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie waren einerseits organbegrenzte Tumorstadien mit positivem Nodalstatus (pT1: n = 4; pT2: n = 11), Lymphangiosis carcinomatosa oder Hämangiosis carcinomatosa bzw. deren Kombinationen. Andererseits stellten unter anderem fortgeschrittene Stadien pT3 (33 von 73 Fällen, 45,2%) und pT4 (18 von 33, 54,5%) eine Indikation zur zytostatischen Therapie dar.

Bei zehn Patienten (5,7%) wurde aufgrund eines Tumorprogress oder einer Metastasierung eine zusätzliche „second line“ Chemotherapie (Gemcitabine + Paclitaxel; n=5, Gemcitabine mono; n=3, Gemcitabine /Cisplatin; n=2) durchgeführt.

Fünf Patienten (2,3%) mit Fernmetastasen unterzogen sich einer palliativen Radiatio.

Aufgrund geringer Fallzahlen und inhomogener Subgruppen lassen sich zur Instillationstherapie (n = 26), neoadjuvanter Chemotherapie (n = 6), neo- und adjuvanter Radiatio (n = 1 und 5) keine statistischen Analysen durchführen.

3.8 Ergebnisse der univariaten Analysen

3.8.1 Alter

Zunächst wurden die Rezidiv- und Überlebensraten der Patienten, die älter als der Mittelwert ($> 64,2$ Jahre; $n = 107$; 49,8%) waren, mit denjenigen, die jünger als der Mittelwert ($\leq 64,2$ Jahre; $n = 108$; 50,2%) waren, verglichen. Von den jüngeren Patienten waren 44,7% nach fünf Jahren und 41,5% nach zehn Jahren rezidivfrei. Die mittlere rezidivfreie Zeit (MRZ) lag bei 66,7 Monaten (MD: 29 Monate, Range: 52,4 bis 81,1 Monate). In der Gruppe der älteren Patienten waren 50,0% nach fünf Jahren rezidivfrei, nach zehn Jahren 33,7%. Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug in dieser Gruppe 62,7 Monate (MD: 63 Monate, Range: 49,4 bis 76,1 Monate).

Die Fünf-/Zehn-Jahres-Überlebensrate war 66,9% bzw. 58,5% bei der jüngeren Gruppe und 56,4% bzw. 46,2% bei der älteren Gruppe. Das mittlere Überleben (MÜ) der jüngeren Patienten lag bei 81,7 Monaten (Range: 69,1 bis 94,3 Monate), dasjenige der älteren Patienten bei 70,6 Monaten (Range: 57,6 bis 83,7 Monate).

Die Wahrscheinlichkeit des krankheitsspezifischen Überlebens war 75,8% nach fünf und 60,8% nach zehn Jahren unter den jüngeren Patienten (mittleres krankheitsspezifisches Überleben (MKÜ): 87,7 Monate, Range: 75,4 bis 100 Monate). In der Gruppe der älteren Patienten betrug die Wahrscheinlichkeit des krankheitsspezifischen Überlebens 69,1% nach fünf und 60,4% nach zehn Jahren (MKÜ: 84,0 Monate, Range: 70,8 bis 97,2 Monate). Im Log Rank-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den getesteten Gruppen. Es liess sich allenfalls eine Tendenz zu einem besseren Überleben in der Gruppe der jüngeren Patienten erkennen.

3.8.2 T-Stadium

211 Patienten wurden für die Auswertung der invasiven Tumorstadien berücksichtigt. Davon hatten 203 Patienten ein invasives Karzinom im Zystektomiepräparat und acht Patienten bei präoperativer TUR, welches postoperativ nicht mehr nachweisbar war. Insgesamt erlitten vier von 44 (9,0%) Patienten im Stadium pT1, 10 von 55 im Stadium pT2 (18,2%), 27 von 77 (35,0%) im Stadium pT3 und 11 von 35 (31,4%) im Stadium pT4 ein Rezidiv. Nachfolgend wurden die Ergebnisse für das Rezidivfreie-, das Krankheitsspezifische- und das Gesamtüberleben bezogen auf die verschiedenen Tumorstadien dargestellt (siehe Tabelle 8). Die Ergebnisse der Patientenuntergruppe mit positivem Nodalstatus ($n = 63$) sind ebenfalls in Tabelle 8 aufgezeigt. Im Stadium pT1Npos ($n = 2$) hatte lediglich ein Patient ein Rezidiv nach 19 Monaten. Für das Stadium pT2 fällt auf, dass der Nodalstatus keinen Einfluss auf das

krankheitsspezifische bzw. Gesamtüberleben hat. Im Stadium pT3 scheint ein positiver Nodalstatus die Prognose der Patienten zu verschlechtern (Fünf-Jahres-Überleben N0 versus Npos: 44,4 Monate versus 34,3 Monate). Aufgrund einer kurzen Nachbeobachtungszeit können für das Stadium pT4 hierzu keine Angaben gemacht werden.

Rezidivfreiheit

Im Stadium pT1 waren nach fünf Jahren 88,2% der Patienten rezidivfrei, nach zehn Jahren 72,8% (MRZ: 106,1 Monate, Range: 88,9 bis 123,2 Monate). Im Stadium pT2 lag der Anteil der rezidivfreien Patienten bei 60,4% nach fünf Jahren und 45,3% nach zehn Jahren (MRZ: 81,9 Monate, Range: 60,7 bis 103,0 Monate, MD: 89 Monate). Im Tumorstadium pT3 belief sich die Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit auf 23,7%, die Zehn-Jahres-Rezidivfreiheit auf 16,6% (MRZ: 38,9 Monate, Range: 25,2 bis 52,6 Monate, MD: 16 Monate). Für das Stadium pT4 endete die Nachbeobachtungszeit nach 88 Monaten, die Rate der Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit betrug 19,2% (MRZ: 29,2 Monate, Range: 15,4 bis 43,0 Monate, MD: 20 Monate). Die mittlere Rezidivfreiheit des gesamten Patientenkollektivs betrug 66,8 Monate (Range: 56,3 bis 77,2 Monate, MD: 42 Monate). Die rezidivfreie Zeit der Patienten verkürzte sich demnach erheblich mit organüberschreitendem Tumorwachstum. Es ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied im Vergleich der Tumorstadien miteinander (Log Rank-Test $p < 0,0001$).

In der Subgruppe der Patienten mit ausschließlich negativem Nodalstatus (pTN0) betrug die mittlere rezidivfreie Zeit insgesamt 79,4 Monate (Range: 67,0 bis 91,7 Monate, MD: 89 Monate). Die stadienabhängigen Wahrscheinlichkeiten kein Rezidiv zu entwickeln, betrug für das Stadium pT1N0 91,8% nach fünf Jahren, 75,7% nach zehn Jahren (MRZ: 109,6, Range: 93,2 bis 125,9 Monate), für das Stadium pT2N0 70,3% nach fünf Jahren, 52,7% nach zehn Jahren (MRZ: 93,3 Monate, Range: 69,9 bis 116,7 Monate). Für das Stadium pT3N0 betrug die Rezidivfreiheit 21,7% (MRZ: 41,0 Monate, Range: 22,1 bis 59,9 Monate, MD: 20 Monate). Für das Stadium pT4N0 betrug die Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit 29,7%. Das Follow-up endete nach 88 Monaten (MRZ: 36,8 Monate, Range: 17,1 bis 56,6 Monate, MD: 20 Monate; Log Rank-Test $p < 0,001$).

Die Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier Kurven für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Die Abbildung 6 bezieht sich auf die Subgruppe der nodalnegativen Patienten.

Krankheitsspezifisches Überleben

Das krankheitsspezifische Überleben für das Stadium pT1 betrug nach fünf Jahren 96,4%, nach zehn Jahren 79,6% (MKÜ: 107,4 Monate, Range: 94,5 bis 120,4 Monate), für pT2 85,4% nach fünf Jahren, 78,3% nach zehn Jahren (MKÜ: 100,5 Monate, Range: 87,1 bis 113,8 Monate) und für pT3 52,5% nach fünf Jahren, 36,0% nach Ablauf von zehn Jahren (MKÜ: 64,9 Monate, Range: 48,2 bis 81,5 Monate, MD: 72 Monate). Für pT4 endete der Nachbeobachtungszeitraum, wie bereits erwähnt nach 88 Monaten, so dass die Rate nach fünf Jahren bei 50,9% lag (MKÜ: 52,9 Monate, Range: 34,1 bis 71,8 Monate; Log Rank-Test $p < 0,001$).

Verglichen mit den Patienten mit negativem Nodalstatus ergaben sich lediglich Unterschiede für die Stadien pT3N0 und pT4N0. Im Einzelnen betrug die Fünf-/Zehn-Jahres-Überlebensraten im Stadium pT1N0 96,3% bzw. 79,4% (MKÜ: 107,3 Monate, Range: 94,2 bis 120,4 Monate), im Stadium pT2N0 86,7% bzw. 78,8% (MKÜ: 101,6 Monate, Range: 86,7 bis 116,5 Monate, MD: 72 Monate), im Stadium pT3N0 55,8% bzw. 38,2% (MKÜ: 67,5 Monate, Range: 10,3 bis 47,2 Monate), im Stadium pT4N0 62,5% (MKÜ: 59,3 Monate, Range: 36,7 bis 81,9 Monate). Auch hier zeigte sich ein schlechteres krankheitsspezifisches Überleben bzw. ein häufigeres Auftreten eines krankheitsspezifischen Todes mit steigendem Tumorstadium (Log Rank-Test $p < 0,01$). Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die dazugehörigen Kaplan-Meier Kurven.

Gesamtüberleben

Das Stadium pT1 wies eine Fünf-Jahres-Überleben von 94,2% und eine Zehn-Jahres-Überleben von 77,7% auf (MÜ: 105,0 Monate, Range: 91,5 bis 118,5 Monate; pT1N0: 94,0% und 77,6%, MÜ: 104,7 Monate, Range: 91,1 bis 118,4 Monate). Die Patienten im Stadium pT2 hatten eine Fünf- und Zehn-Jahres-Überleben von 76,4% und 70,0% (MÜ: 92,7 Monate, Range: 77,8 bis 107,7 Monate; pT2N0: 77,2% und 70,2%, MÜ: 94,1 Monate, Range: 77,2 bis 110,9 Monate). Die Fünf- und Zehn-Jahres-Überleben im Stadium pT3 belief sich auf 40,4% bzw. 30,8% (MW: 55,1 Monate, Range: 39,9 bis 70,3 Monate, MD: 32 Monate; pT3N0: 44,4% und 38,0%, MÜ: 61,7 Monate, Range: 41,7 bis 81,7 Monate, MD: 50 Monate). Im Stadium pT4 betrug die Fünf-Jahres-Überleben 31,1%. Hier endete die Nachbeobachtungszeit nach 88 Monaten (MÜ: 38,9 Monate, Range: 22,6 bis 55,2 Monate, MD: 24 Monate; pT4N0: 45,2%, MÜ: 47,1, Range: 25,3 bis 68,9 Monate, MD: 29 Monate).

Analog zur rezidivfreien Zeit und dem krankheitsspezifischen Überleben liess sich auch in der Betrachtung des Fünf- und Zehn-Jahres-Überleben eine Verkürzung der Überlebenszeit mit

steigendem Tumorstadium erkennen. Die statistischen Analysen zeigten hochsignifikante Ergebnisse. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten im Einzelnen waren: Log Rank-Test $p < 0,0001$ für das Fünf-Jahres-Überleben (pTN0: $p < 0,001$); Log Rank-Test $p < 0,0001$ für das Zehn-Jahres-Überleben (pTN0: $p < 0,005$). In den Abbildungen 9 und 10 werden die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben aufgezeigt, wobei dieses dem Zehn-Jahres-Überleben entspricht.

Tabelle 8: Rezidivfreiheit, krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Tumorstadium

	Rezidivfreiheit (%)		krankheitsspezifisches Überleben (%)		Gesamtüberleben (%)	
	5 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
pT1	88,2	72,8	96,4	79,6	94,2	77,7
pT1N0	91,8	75,7	96,3	79,4	94,0	77,6
pT1Npos	*	*	*	*	*	*
pT2	60,4	45,3	85,4	78,3	76,4	70,0
pT2N0	70,3	52,7	86,7	78,8	77,2	70,2
pT2Npos	*	*	83,1	*	77,1	*
pT3	23,7	16,6	52,5	36,0	40,4	30,8
pT3N0	21,7	21,7	55,5	38,2	44,4	38,0
pT3Npos	26,8	*	46,5	*	34,3	*
pT4	19,2	*	50,9	*	31,1	*
pT4N0	29,7	*	62,5	*	45,2	*
pT4Npos	*	*	*	*	*	*

* die jeweilige Nachbeobachtungszeit wurde in dieser Subgruppe nicht erreicht

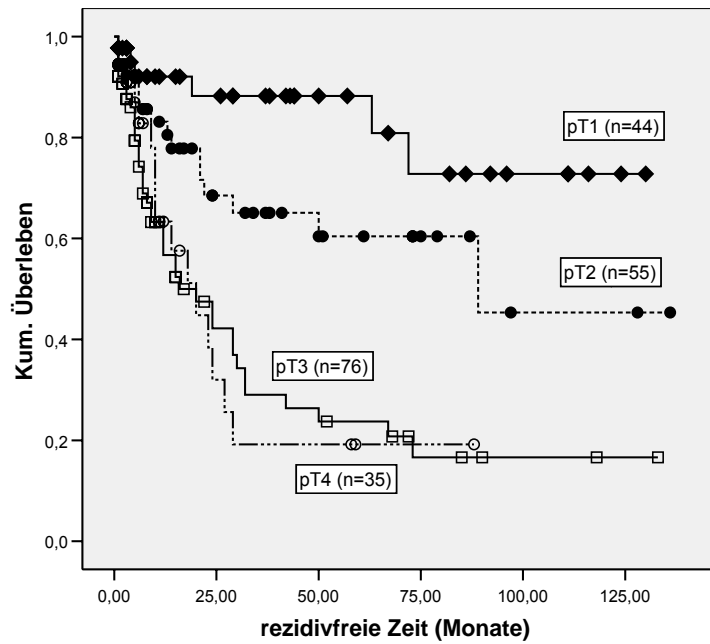


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit vom pT Stadium. Log Rank-Test: $p < 0,0001$

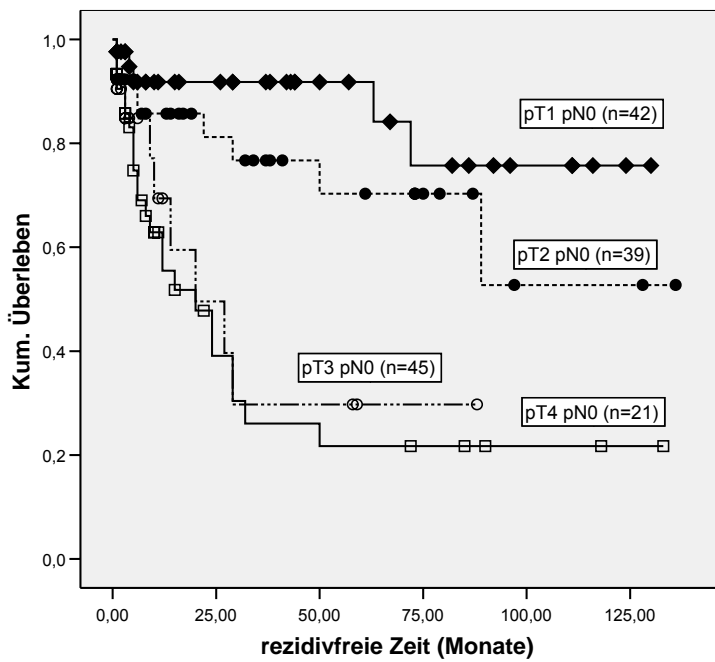


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit vom pT Stadium und negativen Nodalstatus. Log Rank-Test: $p < 0,0001$

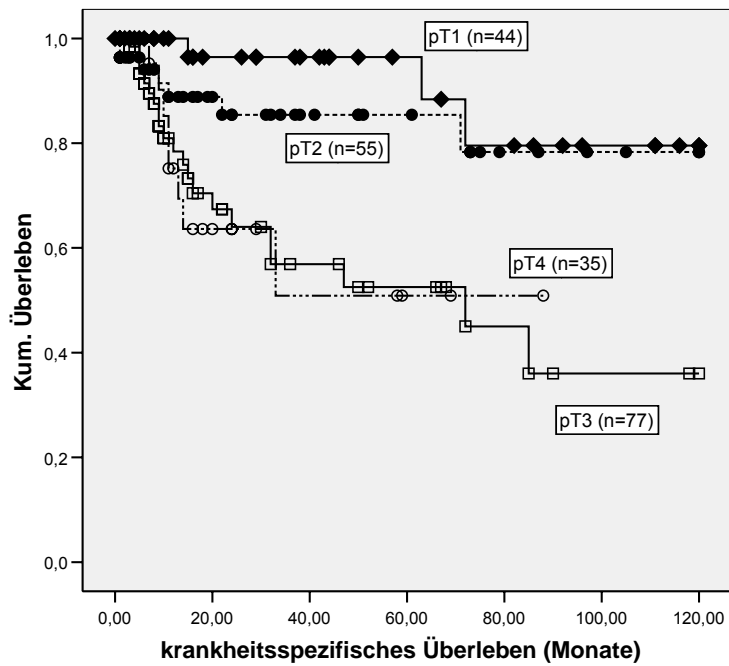


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsspezifischen Überleben in Abhängigkeit vom pT Stadium. Log Rank-Test: $p < 0,001$

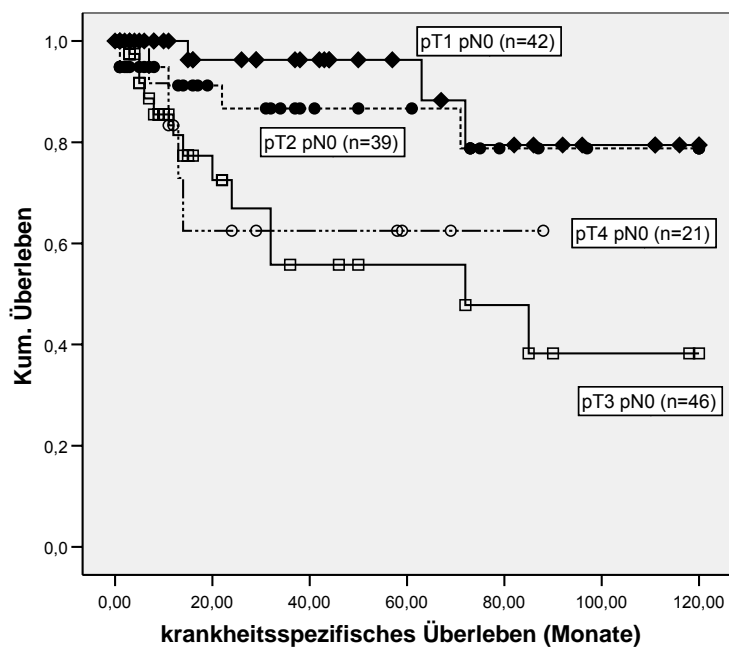


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsspezifischen Überleben in Abhängigkeit vom pT Stadium und negativen Nodalstatus. Log Rank-Test: $p < 0,01$

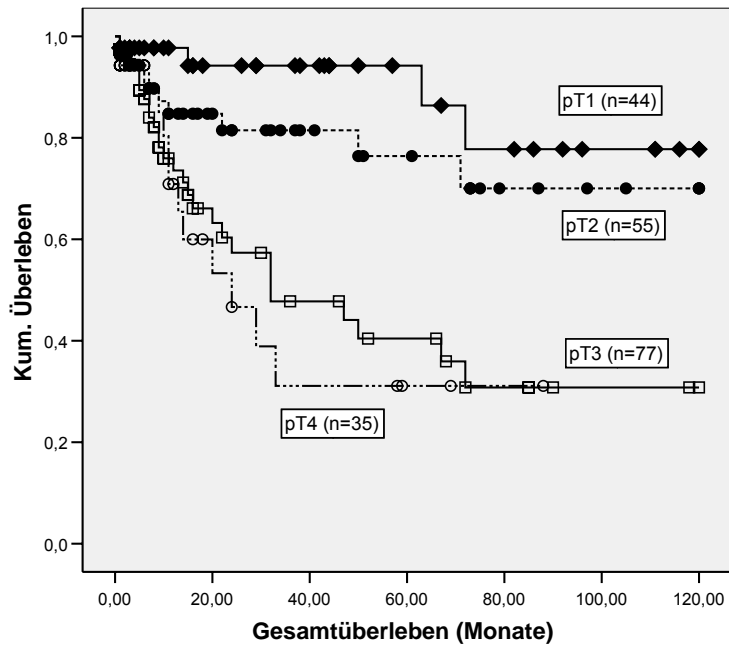


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pT Stadium. Log Rank-Test: $p < 0,001$

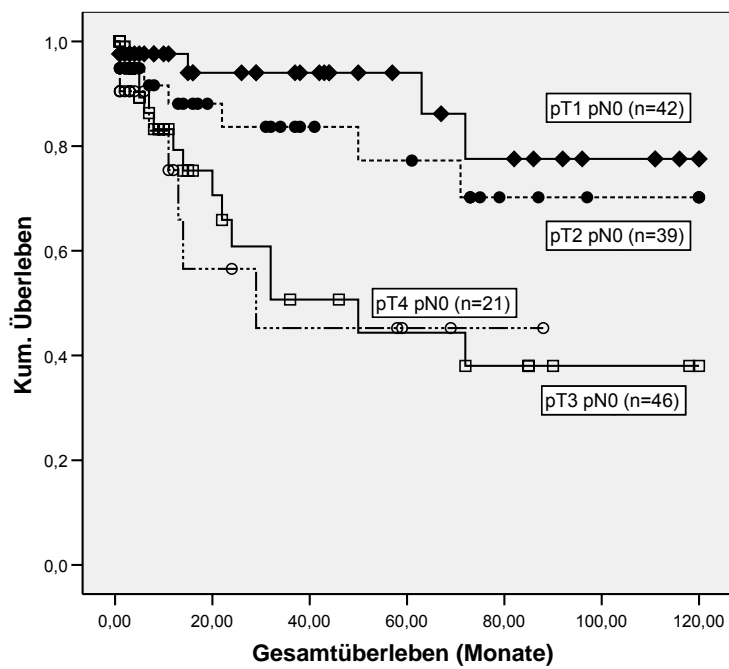


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pT Stadium und negativem Nodalstatus. Log Rank-Test: $p < 0,005$

Vergleich der organbegrenzten mit den organüberschreitenden Tumorstadien

Der Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander zeigte, dass sich die Stadien pT1 und pT2 nicht signifikant voneinander unterschieden. Gleiches traf für pT3 und pT4 Fälle zu. pT1 unterschied sich jedoch signifikant von pT3 und pT4 (Log Rank-Test: $p < 0,001$), pT2 ebenfalls von pT3 und pT4 (Log Rank-Test: $p < 0,01$).

Die Stadien, pT1 und pT2 wurden daher zu einer Gruppe pToc („organconfined“) zusammengefasst. Diese enthielt dann 99 Patienten (Fünf-/Zehn-Jahres-Rezidivfreiheit 76,4% bzw. 63,0%) und unterschied sich bezüglich der Rezidivfreiheit signifikant von der zweiten zusammengefassten Gruppe pTnoc („non-organconfined“; Fünf-/Zehn-Jahres-Rezidivfreiheit 31,0% bzw. 25,8%), bestehend aus pT3 und pT4 mit nun 112 Patienten. (MRZ: 99,0 respektive 48,3 Monate, Range: 85,0 bis 113,0 Monate respektive 34,0 bis 62,7 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,0001$).

Das krankheitsspezifische Überleben stellte sich ähnlich dar. In der Gruppe pToc betrug es nach fünf Jahren 90,4%, nach zehn Jahren 78,7% (MKÜ: 103,5 Monate, Range: 94,1 bis 113,1 Monate). In der Gruppe pTnoc betrug das krankheitsspezifische Überleben 52,0% und 37,9% nach fünf bzw. zehn Jahren (MKÜ: 65,1 Monate, Range: 50,6 bis 79,6 Monate, MD 72 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,0001$).

Die Fünf-/Zehn-Jahres-Überleben für die Gruppe pToc betrug 84,4% bzw. 73,5% (MÜ: 98,2 Monate, Range: 87,9 bis 108,6 Monate), für die Gruppe pTnoc 37,7% bzw. 30,0% und war signifikant kleiner (MÜ: 52,8 Monate, Range: 39,9 bis 65,6 Monate, MD: 32 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,0001$).

Im Vergleich der Subgruppe der nodalnegativen Patienten eingeteilt nach organbegrenzten ($n = 82$) und organüberschreitenden ($n = 66$) Tumoren ergab sich eine Rezidivfreiheit nach fünf Jahren von 83,5% bzw. 24,2%, nach zehn Jahren 66,2% und 24,2% (MRZ: 104,0 bzw. 43,7 Monate, Range: 89,9 bis 118,3 und 27,4 bis 60,0 Monate, MD: 20 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,0001$). Das krankheitsspezifische Überleben betrug nach fünf Jahren 91,8% und 57,8%, nach zehn Jahren 79,4% und 42,1% (MÜ: 104,8 und 69,7 Monate, Range: 89,2 bis 110,6 und 44,6 bis 78,3 Monate, MDnoc: 32 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,001$). Das Gesamtüberleben nach fünf Jahren war 85,9% bzw. 45,2%, nach zehn Jahren 74,4% und 39,6% (MKÜ: 99,9 und 61,5 Monate, Range: 95,0 bis 114,5 und 52,1 bis 87,2 Monate, MDnoc: 85 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,0001$).

Auch die Subgruppe der nodalpositiven Patienten unterteilt in organbegrenzt ($n = 18$) und organüberschreitend ($n = 45$) wurde untersucht. Zu den Beobachtungszeiträumen nach zehn Jahren können keine Aussagen gemacht werden, da diese Zeitspanne von keinem der

Patienten erreicht wurde. Die Rezidivfreiheit betrug 35,2% bzw. 19,6% (MRÜ: 26,9 bzw. 26,3 Monate, Range: 16,7 bis 37,3 und 16,7 bis 36,0 Monate, MD: 21 und 16 Monate; nicht signifikant). Die Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens ergab 84,4% und 39,8% (MKÜ: 89,8 und 39,1 Monate, Range: 70,4 bis 109,3 und 27,7 bis 50,7 Monate, MDnoc: 33 Monate; nicht signifikant). Das Gesamtüberleben war 79,1% und 25,1% (MÜ: 84,3 und 30,5 Monate, Range: 63, 5 bis 105,3 Monate und 20,6 und 40,4 Monate, MDnoc: 20 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,05$).

Tabelle 9: Rezidivfreiheit, krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Tumorstadium unterteilt in organbegrenzte pToc (pT1-2) und organüberschreitende pTnoc (pT3-4)

	Rezidivfreiheit (%)			krankheitsspez. Überleben (%)			Gesamtüberleben (%)		
	5 J.	10 J.	p	5 J.	10 J.	p-Wert	5 J.	10 J.	p
pToc* (n = 104)	76,4	63,0	< 0,0001	90,4	78,7	< 0,0001	84,4	73,5	< 0,0001
pTnoc** (n = 111)	31,0	25,8		52,0	37,9		37,7	30,0	
pTocpN0 (n = 81)	83,5	66,2	< 0,0001	91,8	79,4	< 0,001	85,9	74,4	< 0,0001
pTnocpN0 (n = 66)	24,2	24,2		57,8	42,1		45,2	39,6	
pTocpNpos (n = 18)	***	***	n.s.	84,4	***	n.s.	79,1	***	< 0,05
pTnocpNpos (n = 45)	19,6	0,0		39,8	***		25,1	***	

* oc = organconfined

** noc= non-organconfined

*** der jeweilige Nachbeobachtungszeitraum wurde nicht erreicht

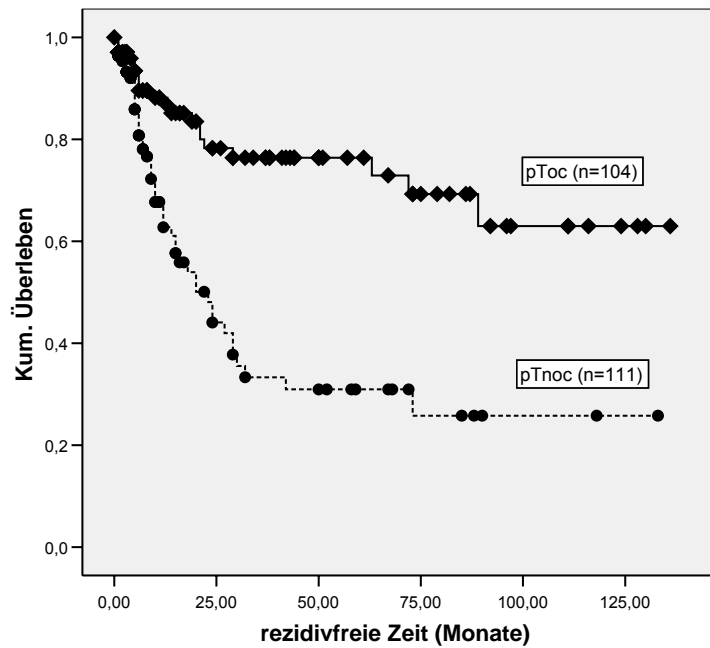


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit vom T Stadium unterteilt in pToc (organconfined) und pTnoc (non-organconfined). Log Rank-Test: $p < 0,0001$

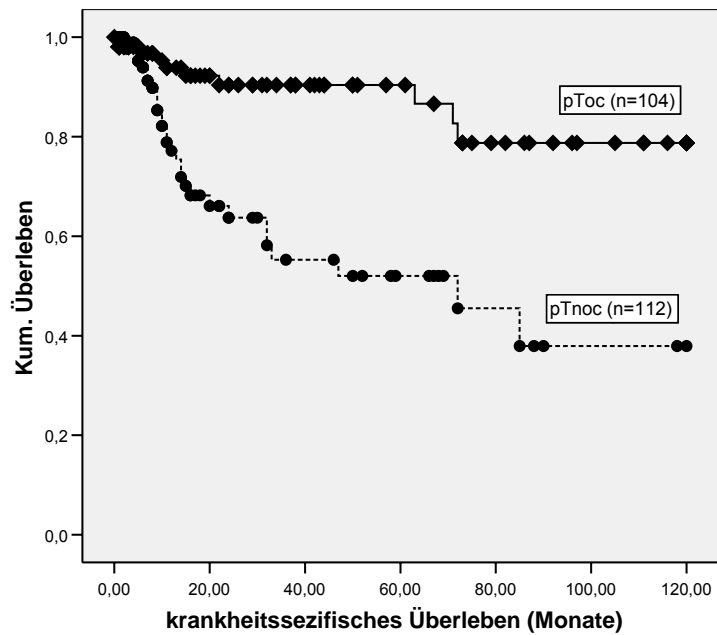


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit vom T Stadium unterteilt in pToc (organconfined) und pTnoc (non-organconfined). Log Rank-Test: $p < 0,0001$

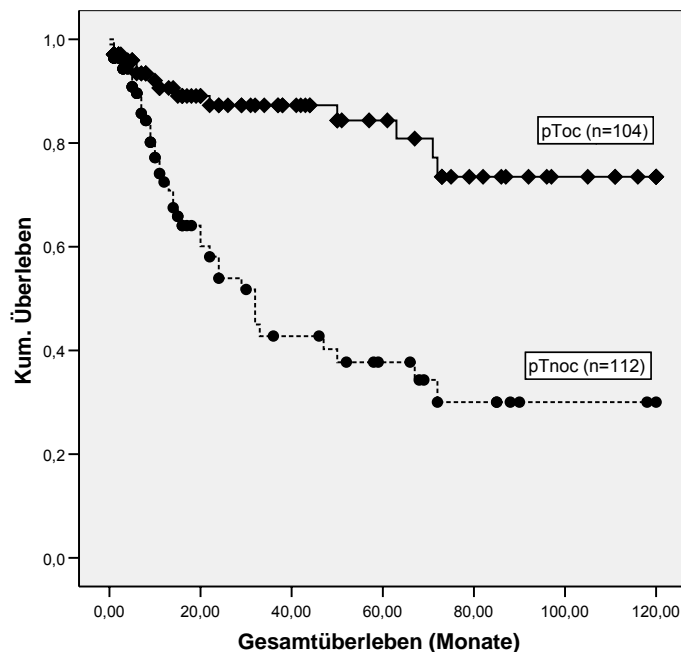


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pT Stadium eingeteilt in pToc (organconfined) und pTnoc (non-organconfined). Log Rank-Test $p < 0,0001$

3.8.3 Nodal-Stadium

Für das Stadium pN0 lag die Rate der rezidivfreien Patienten nach fünf Jahren bei 56,5%, nach zehn Jahren bei 48,7% (MRZ: 79,1 Monate, Range: 66,8 bis 91,3 Monate, MD: 89 Monate). Bei einem maximalen Beobachtungszeitraum von 73 Monaten lag die Rezidivfreiheit für das Stadium pN1 nach fünf Jahren bei 34,4% (MRZ: 36 Monate, Range: 20,4 bis 51,6 Monate, MD: 32 Monate). Für Patienten im Stadiums pN2 (Beobachtungszeitraum 67 Monate) lag die Rate für das rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren bei 22,3% (MRZ: 25,4 Monate, Range: 15,3 bis 35,5 Monate, MD: 18 Monate). Im Stadium pN3 war die mittlere Rezidivfreiheit 19,5 Monate bei einem Beobachtungszeitraum von 30 Monaten (Range: 0 bis 40,1 Monate, MD: 9 Monate).

Das krankheitsspezifische Überleben der Patienten mit pN0 betrug nach fünf Jahren 78,6%, nach zehn Jahren 64,6% (MKÜ: 91,0 Monate, Range: 81,2 bis 100,7 Monate). Für das Stadium pN1 endete die Nachbeobachtungszeit nach 68 Monaten, nach fünf Jahren betrug die Rate des krankheitsspezifischen Überleben 74,7% (MKÜ: 60,0 Monate, Range: 50,1 bis 69,9 Monate). Patienten des Stadium pN2 hatten die Wahrscheinlichkeit eines fünfjährigen krankheitsspezifischen Überlebens von 42,3%, das Follow-up endete nach 105 Monaten

(MKÜ: 53,6 Monate, Range: 30,2 bis 77,0 Monate, MD: 33 Monate). Über das Stadium pN3 konnten keine prozentualen Angaben zum Fünf- bzw. Zehn-Jahres-Überleben gemacht werden (MKÜ: 19,5 Monate, Range: 4,9 bis 34,1 Monate, MD: 9 Monate).

Das Fünf-Jahres-Überleben für das Stadium pN0 lag bei 69,4%, das Zehn-Jahres-Überleben bei 60,3% (MÜ: 84,3 Monate, Range: 74,2 bis 94,4 Monate). Die Patienten im Stadiums pN1 hatten ein Fünf-Jahres-Überleben von 46,7%. Das Zehn-Jahres-Überleben konnte bei einer Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten nicht angegeben werden (MÜ: 43,6 Monate, Range: 30,0 bis 57,3 Monate, MD: 47,0 Monate). Für das Stadium pN2 ergab sich ein Fünf-Jahres-Überleben von 35,2%, das Follow-up endet nach 105 Monaten (MÜ: 40,5 Monate, Range: 21,1 bis 59,8 Monate, MD: 24 Monate). Für das Stadium pN3 endete das Follow-up nach 30 Monaten. (MÜ: 19,5 Monate, Range: 4,9 bis 34,1 Monate, MD: 9 Monate).

Der Vergleich der einzelnen Nodalstadien zeigte, dass sich die positiven Stadien nicht signifikant voneinander unterschieden. Fasste man alle positiven Nodalstadien zu einer Gruppe zusammen, unterschied sich diese Gruppe pNpos (n = 63) signifikant von der Gruppe pN0 (n = 148) bezüglich aller untersuchter Beobachtungszeiträume (siehe Tabelle 10). Rezidivfrei waren von den Patienten mit positivem Nodalstatus nach fünf Jahren nur noch 22,9% (MRZ: 28,2 Monate, Range: 19,8 bis 36,5 Monate, MD: 3 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,01$; siehe Abbildung 14). Das krankheitsspezifische Überleben der Patienten mit positiven Lymphknoten betrug 52,6% nach fünf Jahren (MKÜ: 64,5 Monate, Range: 76,6 bis 94,8 Monate). Bedingt durch das schlechte Überleben der Patienten endete das Follow-up nach 105 Monaten (Log Rank-Test: $p < 0,05$; siehe Abbildung 15). Das Fünf-Jahres-Überleben betrug 38,3%. Die Nachbeobachtungszeit endete nach 105 Monaten (MÜ: 46,5 Monate, Range: 30,8 bis 62,2 Monate, MD: 32 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,005$; siehe Abbildung 16).

Tabelle 10: Rezidivfreiheit, krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben nach fünf Jahren in Abhängigkeit vom Nodalstatus

	Rezidivfreiheit		krankheitsspez. Überl.		Gesamtüberleben	
	%	p-Wert	%	p-Wert	%	p-Wert
pN0 (n = 148)	56,5	< 0,01	78,6	< 0,05	69,4	< 0,005
pNpos (n = 63)	22,9		52,6		38,3	

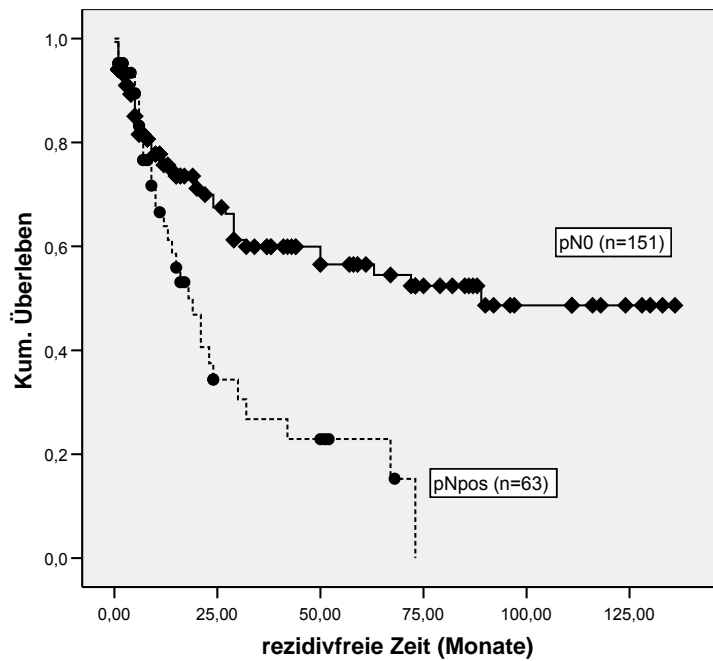


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit von negativem (pN0) oder positivem (pNpos) Nodalstatus. Log Rank-Test; $p < 0,01$

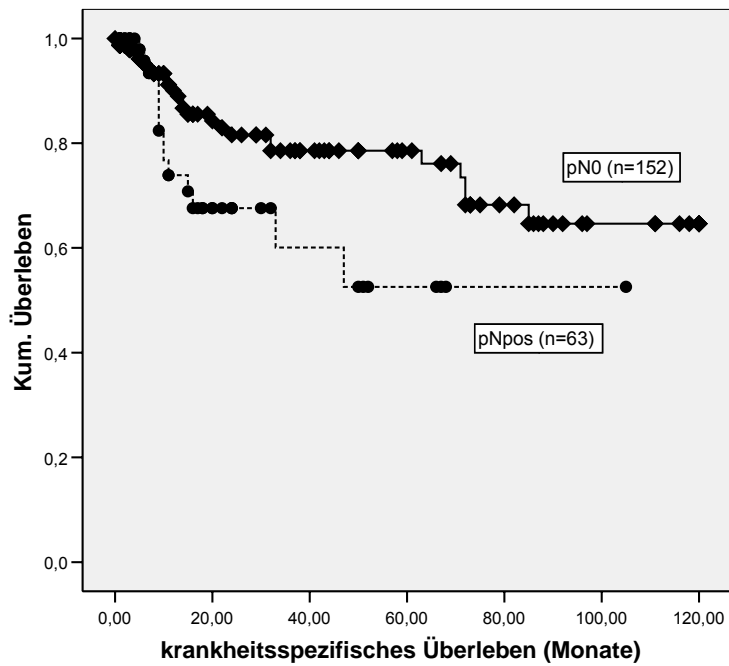


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsspezifischen Überleben in Abhängigkeit von negativem (pN0) oder positivem (pNpos) Nodalstatus. Log Rank-Test: $p < 0,05$

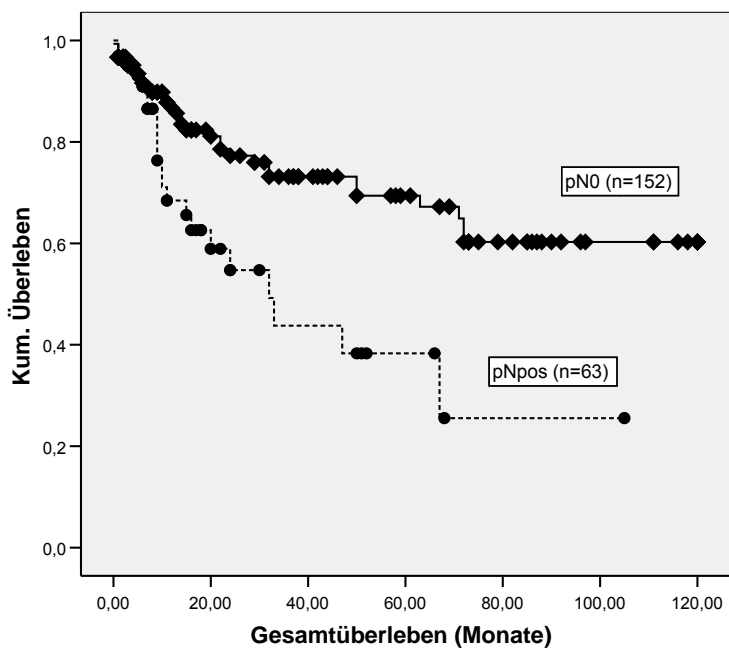


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von negativem (pN0) oder positivem (pNpos) Nodalstatus. Log Rank-Test: $p < 0,005$

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen einem steigenden Tumorstadium und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen. In der Gruppe pToc (pT1-2) fanden sich 18 der 63 Patienten (28,6%) mit positiven Lymphknoten (zwei in pT1 und 16 in pT2), in der Gruppe pTnoc (pT3-4) dagegen 45 von 63 (71,4%; 31 in pT3 und 14 in pT4; $p < 0,0001$; siehe Tabelle 11).

Unter den Patienten mit oberflächlichen Tumorstadien fand sich im Stadium pT1G1 kein Patient mit Lymphknotenmetastasen, für pT1G2 fanden sich zwei Patienten mit positivem Nodalstatus (jeweils pN2). Die Subgruppe der pT1G3 Fälle zeigte keine Lymphknotenmetastasen.

Tabelle 11: Nodalstatus, Grading, Vorhandensein von Lymphangiosis, Hämangiosis carcinomatosa und begleitendem Cis in Abhängigkeit vom Tumorstadium in der Studiengruppe (n = 211)

Nodalstatus	Tumorstadium		p-Wert***
	pToc* (n=99)	pTnoc** (n=112)	
pN0 (n=148)	81 (54,7%)	67 (45,3%)	< 0,0001
pNpos (n=63)	18 (28,6%)	45 (71,4%)	
Grading			
G1-2	35 (56,5%)	27 (43,5%)	n.s.
G3	63 (43,2%)	83 (56,8%)	
Lymphangiosis			
Negativ (n=145)	81 (55,9%)	64 (44,1%)	< 0,0001
Positiv (n=66)	18 (27,3%)	48 (72,7%)	
Hämangiosis			
Negativ (=180)	90 (50,0%)	90 (50,0%)	< 0,05
Positiv (n=31)	9 (29,0%)	22 (71,0%)	
Begleitendes Cis			
Negativ (n=159)	67 (42,1%)	92 (57,9%)	< 0,05
Positiv (n=52)	32 (61,5%)	20 (38,5%)	

* pToc = pT1-2

** pTnoc = pT3-4

*** Chi-Quadrat-Test nach Pearson

3.8.4 M-Stadium

Das Fünf- und Zehn-Jahres-Überleben ließ sich aufgrund weniger Fälle primärer Fernmetastasen (n = 6) und einer Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten nicht ermitteln. Das mittlere Überleben von Patienten mit Fernmetastasen betrug 13,3 Monate (Range: 8,6 bis 17,9 Monate, MD: 9 Monate).

3.8.5 Grading

Beide Patienten mit G1-Karzinomen hatten kein Rezidiv und überlebten mehr als zehn Jahre. Von den Tumoren mit G2-Differenzierung waren 53,2% nach fünf und 30,4% nach zehn Jahren (MRZ: 62,5 Monate, Range: 45,4 bis 79,7 Monate, MD: 67 Monate) rezidivfrei. Für

G3 waren es 42,8% nach fünf und 40,5% nach zehn Jahren (MRZ: 66,4 Monate, Range: 53,5 bis 79,3 Monate, MD: 32 Monate). Im Vergleich der einzelnen Grading miteinander ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Rate des krankheitsspezifischen Überleben war 76,3% nach fünf und 69,4% nach zehn Jahren für G2 (MKÜ: 92,5 Monate, Range: 76,7 bis 108,2 Monate). Für G3 waren es 69,7% nach fünf und 55,1% nach zehn Jahren (MKÜ: 81,6 Monate, Range: 70,4 bis 92,3 Monate).

Das Fünf-Jahres-Überleben war 63,1% für G2 und 59,3% für G3. Das Zehn-Jahres-Überleben betrug 52,6% für G2 (MÜ: 75,3 Monate, Range: 59,1 bis 91,5 Monate) und 50,7% für G3 (MÜ: 74,7 Monate, Range: 63,5 bis 86,0 Monate). Keine der Überlebenskurven zeigte ein signifikantes Ergebnis zwischen dem Differenzierungsgrad G2 und G3.

Eine auf die organbegrenzten Tumorstadien bezogene Analyse zeigte, dass es in diesen Stadien keinen Zusammenhang zwischen dem Grad der Tumordifferenzierung und der Rezidivfreiheit, dem krankheitsspezifischen oder Gesamtüberleben gab.

3.8.6 pT1G3

26 Patienten wiesen das „high-risk“ Stadium pT1G3 (außerdem 18 Patienten ein Stadium pT1G1-2 und 167 Patienten ein fortgeschrittenes Tumorstadium pT2-4) auf.

Die Rate des rezidivfreien Überlebens im pT1G3-Stadium war 93,3% nach fünf und 80,0% nach zehn Jahren (MRZ: 109,5 Monate, Range: 91,1 bis 127,9 Monate). Für die höher differenzierten pT1-Stadien (G1-2) war die Rate des rezidivfreien Überlebens nach fünf Jahren 74,2% und 61,9% nach zehn Jahren (MRZ: 91,1 Monate, Range: 66,8 bis 115,5 Monate). Für die Tumorstadien größer pT1G3 belief sich die errechnete Rate auf 34,2% nach fünf und 24,9% nach zehn Jahren (MRZ: 51,7 Monate, Range: 40,1 bis 63,4 Monate, MD: 24 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,001$; siehe Abbildung 17).

Das krankheitsspezifische Fünf-Jahres-Überleben war 87,5%, der erste krankheitsabhängige Todesfall unter den Patienten mit pT1G3-Tumoren ereignete sich 63 Monate nach Zystektomie. Das krankheitsbezogene Zehn-Jahres-Überleben betrug 75,0% (MKÜ: 106,8 Monate, Range: 90,8 bis 122,7 Monate). In den Stadien kleiner pT1G3 war das fünfjährige krankheitsspezifische Überleben 90,4%, das zehnjährige 75,3% (MKÜ: 102,2 Monate, Range: 83,7 bis 120,7 Monate). In der Gruppe größer pT1G3 betrug die Rate des krankheitsspezifischen Überlebens nach fünf Jahren 63,3%, nach zehn Jahren 54,2% (MKÜ: 78,4 Monate, Range: 67,0 bis 90,0 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,05$; siehe Abbildung 18).

Das Stadium pT1G3 hatte ein Fünf – und Zehn-Jahres-Überleben von 100% bzw. 75,0% (MÜ: 106,7 Monate, Range: 90,8 bis 122,7 Monate). Das Fünf- und Zehn-Jahres-Überleben

der Stadien kleiner pT1G3 betrug 87,3% bzw. 72,7%. (MÜ: 98,6 Monate, Range: 79,6 bis 117,8 Monate). Das Überleben der Stadien größer pT1G3 waren 49,7% bzw. 44,4% (MÜ: 66,2 Monate, Range: 55,3 bis 77,3 Monate, MD: 50 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,004$; Abbildung 19, siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Rezidivfreiheit, krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben im Vergleich der Tumorstadien kleiner pT1G3, größer pT1G3 und pT1G3

	Rezidivfreiheit (%)			krankheitsspez. Überl. (%)			Gesamtüberl. (%)		
	5 J.	10 J.	p-Wert	5 J.	10 J.	p-Wert	5 J.	10 J.	p-Wert
pT1G1-2	74,2	61,9	< 0,0001	90,4	75,3	< 0,05	87,3	72,7	< 0,005
pT1G3	93,3	80,0		87,5	75,0		100	75,0	
pT2-4	34,2	24,9		63,3	45,2		49,7	44,7	

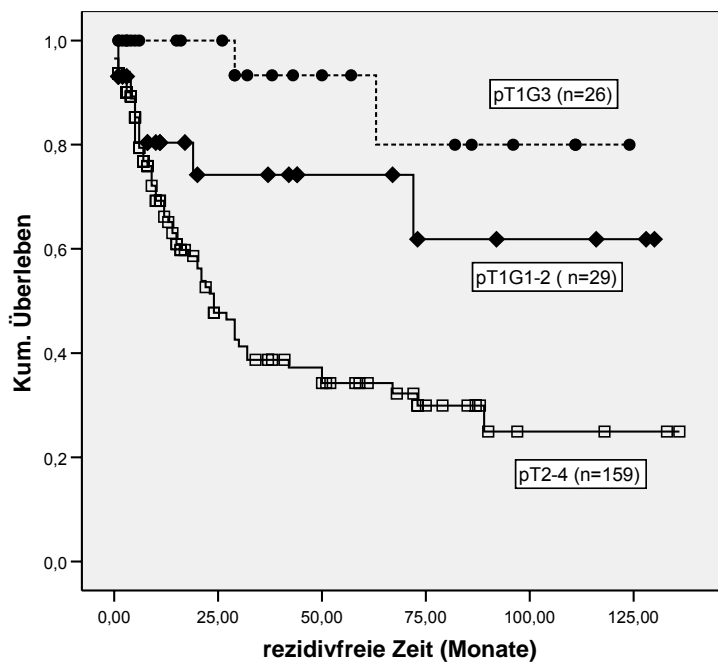


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit vom high-risk Stadium pT1G3, verglichen mit niedriger und höher klassifizierten Tumoren. Log Rank-Test: $p < 0,0001$

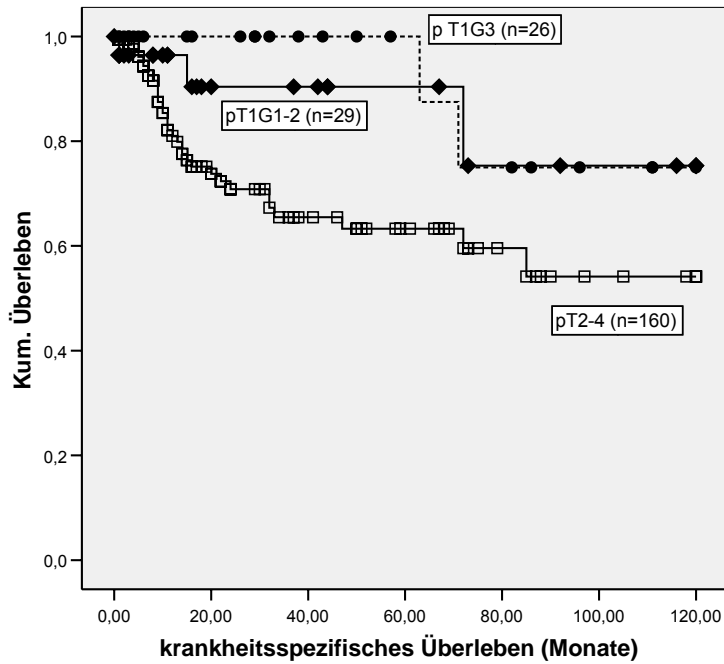


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheits-spezifischen Überleben in Abhängigkeit vom high-risk Stadium pT1G3 (1), verglichen mit niedriger und höher klassifizierten Tumorstadien. Log Rank-Test: $p < 0,05$

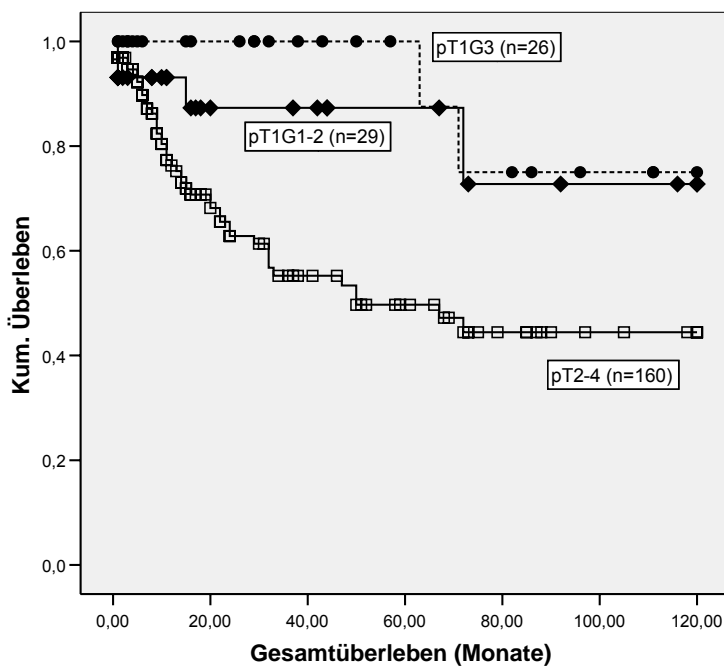


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom high-risk Tumorstadium pT1G3 verglichen mit niedrigeren und höheren Tumorstadien. Log Rank-Test: $p < 0,005$

3.8.7 Carcinoma in situ

Von den 211 Patienten mit einem invasiven Karzinom hatten 52 ein begleitendes Carcinoma in situ. Im Vergleich der Fälle mit begleitendem Cis („concomitant carcinoma in situ“) mit denjenigen ohne Cis zeigte sich eine Rezidivfreiheit für Patienten mit begleitendem Cis von jeweils 57,3% nach fünf und zehn Jahren, ohne begleitendes Cis von 44,2% nach fünf und 33,3% nach zehn Jahren (MRZ: 73,9 Monate, Range: 55,0 bis 92,8 Monate mit concomitant Cis; MRZ: 61,5 Monate, Range: 50,1 bis 73,0 Monate, MD: 29 Monate ohne concomitant Cis; Log Rank-Test: $p < 0,05$).

Das krankheitsspezifische Überleben mit begleitendem Cis betrug nach fünf Jahren 93,7% und nach zehn Jahren 64,2% (MKÜ: 95,1 Monate, Range: 81,6 bis 108,8 Monate), ohne 67,3% und 59,3% (MKÜ: 82,0 Monate, Range: 71,6 bis 92,4 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,05$). Das Fünf-Jahres-Überleben war 76,2% mit und 57,5% ohne begleitendes Cis. Das Zehn-Jahres-Überleben betrug 65,3% mit, 48,8% ohne begleitendes Cis (MÜ: 87,6 Monate, Range: 71,0 bis 104,4 Monate mit concomitant Cis; MÜ: 71,5 Monate, Range: 61,2 bis 81,9 Monate ohne concomitant Cis; Log Rank-Test: $p < 0,05$).

Zur besseren Beurteilung der prognostischen Relevanz eines begleitenden Carcinoma in situ in Frühstadien wurden alle Patienten mit organbegrenztem Befund und negativem Nodalstatus zusammengefasst ($n = 81$) und das Vorhandensein bzw. Fehlen eines begleitenden Cis gegen Rezidivfreiheit, krankheitsspezifisches Überleben und Gesamtüberleben getestet.

Es ergab sich eine Rezidivfreiheit von 85,6% nach fünf und 61,2% nach zehn Jahren ohne concomitant Cis (MRZ: 103,6 Monate, Range: 9,8 bis 84,5 Monate). Die Rezidivfreiheit der Patienten mit begleitendem Cis, organbegrenztem Tumorstadium und negativem Nodalstatus betrug 71,0% nach fünf Jahren. Aussagen zum Zehn-Jahres-Überleben konnten nicht gemacht werden, da das Follow-up nach 111 Monaten endete (MRZ: 86,8 Monate, Range: 67,5 bis 106,0 Monate). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Log Rank Test: $p = 0,868$).

Das krankheitsspezifische Überleben betrug mit begleitendem Cis in der oben beschriebenen Subgruppe nach fünf Jahren 94,4%, nach fast zehn Jahren 78,7% (Follow-up von 111 Monaten; MKÜ: 99,4 Monate, Range: 84,7 bis 114,1 Monate), ohne begleitendes Cis 90,9% und 77,9% (MKÜ: 103,4 Monate, Range: 90,2 bis 116,7 Monate; Log Rank $p = 0,739$).

Das Fünf-Jahres-Überleben betrug in diesem Kollektiv 79,8% mit, 88,2% ohne concomitant Cis. Das Zehn-Jahres-Überleben war ohne concomitant Cis 75,6% (MÜ: 100,6 Monate, Range: 86,6 bis 114,6 Monate). Wie bereits erwähnt endete der Nachbeobachtungszeitraum der Patienten mit begleitendem Cis nach 111 Jahren (MÜ: 89,8 Monate, Range: 71,6 bis 107,9 Monate; Log Rank-Test: $p = 0,761$).

Im Chi-Quadrat-Test stellte sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines begleitenden Cis und niedrigen T-Stadien dar. 62% der begleitenden Cis (n = 32) fanden sich in der Gruppe pToc (pT1-2), dagegen 39% (n = 20) in der Gruppe pTnoc (pT3-4); $p < 0,05$ (siehe Tabelle 11).

3.8.8 Hämangiosis carcinomatosa

Nach 34 Monaten endete die Nachbeobachtungszeit der Patienten mit Hämangiosis carcinomatosa. Zu diesem Zeitpunkt waren 6,6% der Patienten rezidivfrei (MRZ: 13,8 Monate, Range: 7,5 bis 20,1 Monate, MD: 7 Monate). Ohne Hämangiosis lag die errechnete Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren bei 52,8%, nach zehn Jahren bei 42,4% (MRZ: 73 Monate, Range: 61,9 bis 84,2, MD: 67 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,001$; siehe Abbildung 19).

Das mittlere krankheitsspezifische Überleben mit Hämangiosis betrug 25,6 Monate (Range: 15,4 bis 35,8 Monate, MD: 1,7 Monate) ohne 90,7 Monate (Range: 81,6 bis 99,8 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,001$; siehe Abbildung 20).

Das Fünf-Jahres-Überleben war 67,4% ohne Hämangiosis (MÜ: 46,3 Monate, Range: 42,6 bis 50,1 Monate). Kein Patient mit Hämangiosis überlebte 47 Monate Follow-up (MÜ: 21,7 Monate, Range: 12,9 bis 30,6 Monate, MD: 14 Monate; Log Rank-Test: 0,001; siehe Abbildung 21).

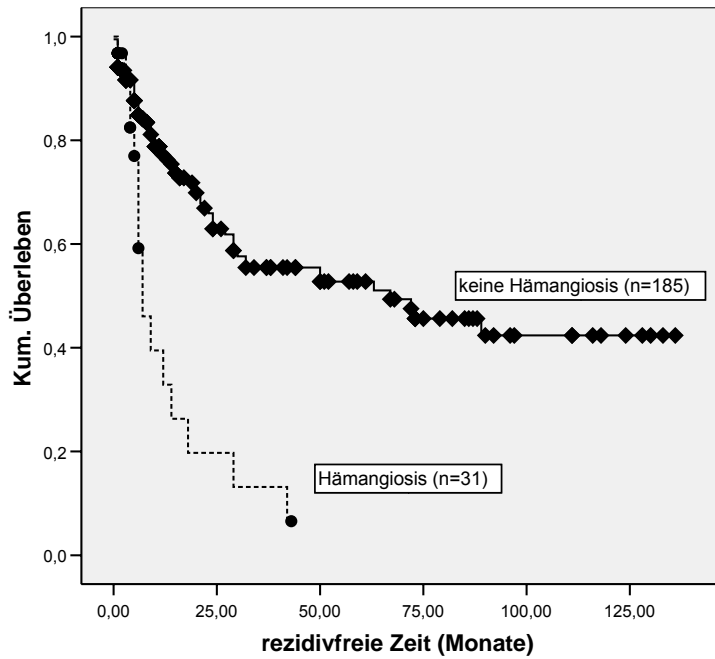


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit von Hämangiosis carcinomatosa. Log Rank-Test: $p < 0,001$

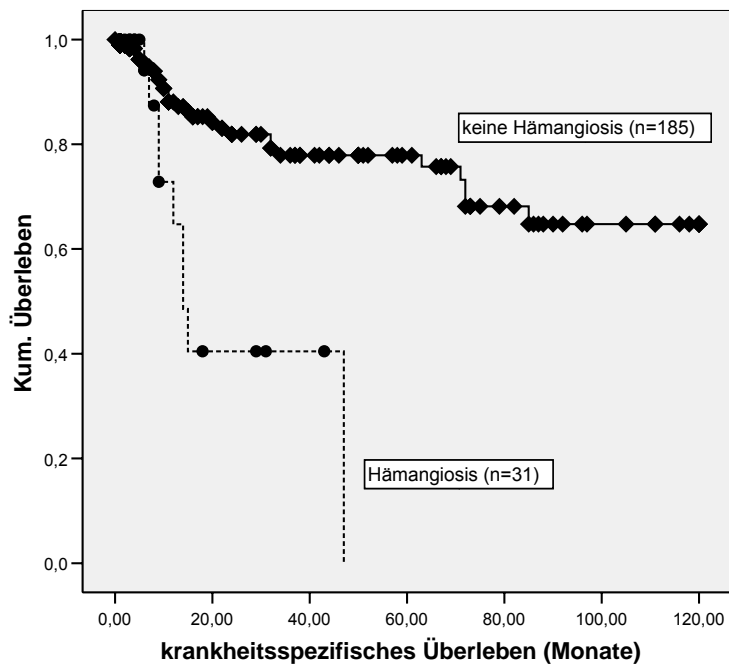


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsspezifischen Überleben in Abhängigkeit von Hämangiosis carcinomatosa. Log Rank-Test: $p < 0,001$

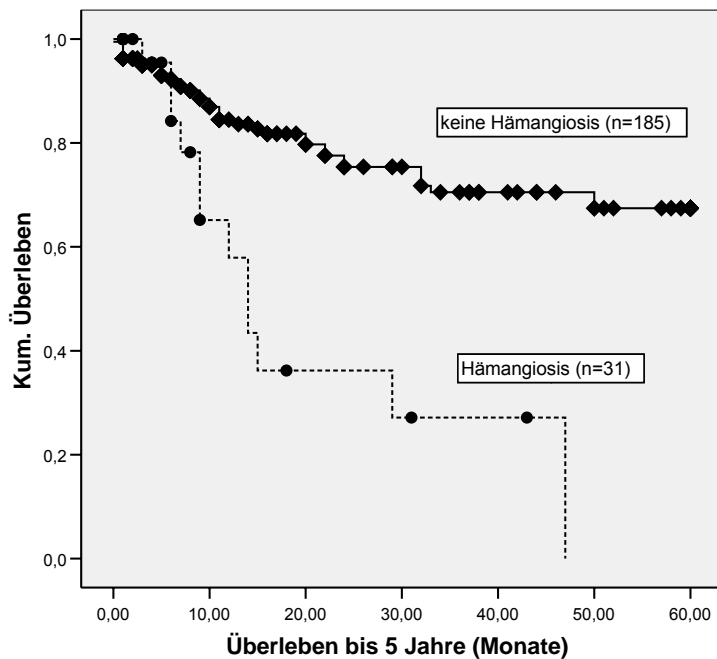


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hämangiosis carcinomatosa. Log Rank-Test: $p < 0,001$

Im Chi-Quadrat-Test wurde ein Zusammenhang zwischen höheren T-Stadien (pT3-4) und dem Auftreten von Hämangiosis carcinomatosa sichtbar. Während 29,0% der Fälle mit Hämangiosis ($n = 9$) in den Stadien pToc (pT1-2) zu finden waren, zeigten sich 71,0% ($n = 22$) in der Gruppe pTnoc (pT3-4), Log Rank-Test: $p < 0,05$ (siehe Tabelle 11).

3.8.9 Lymphangiosis carcinomatosa

Das Follow-up der Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa endete nach 111 Monaten. Die fünfjährige Rezidivfreiheit war 22,8% (MRZ: 37,7 Monate, Range: 23,5 bis 51,8 Monate, MD: 21 Monate). Ohne Lymphangiosis carcinomatosa betrug die Rezidivfreiheit 54,3% nach fünf und 44,6% nach zehn Jahren (MRZ: 76 Monate, Range: 63,9 bis 88,1 Monate, MD: 73 Monate), Log Rank-Test: $p < 0,005$ (siehe Abbildung 23).

Das krankheitsspezifische Überleben der Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa betrug nach fünf Jahren 53,3% (MKÜ: 57,5 Monate, Range: 40,8 bis 74,2 Monate, MD: 72 Monate), ohne 78,3% nach fünf und 70,3% nach zehn Jahren (MKÜ: 92,8 Monate, Range: 83,2 bis 102,4 Monate; Log Rank-test: $p < 0,05$; siehe Abbildung 24).

Das Fünf-Jahres-Überleben war 39,6% mit und 69,1% ohne Lymphangiosis carcinomatosa. Das Zehn-Jahres-Überleben der Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa konnte aufgrund des kurzen Follow-up nicht ermittelt werden (MÜ: 51 Monate, Range: 34,6 bis 67,6 Monate, MD: 32 Monate), ohne Lymphangiosis carcinomatosa betrug das Zehn-Jahres-Überleben 60,1% (MÜ: 83,3 Monate, Range: 73,3 bis 93,4 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,05$; siehe Abbildung 25).

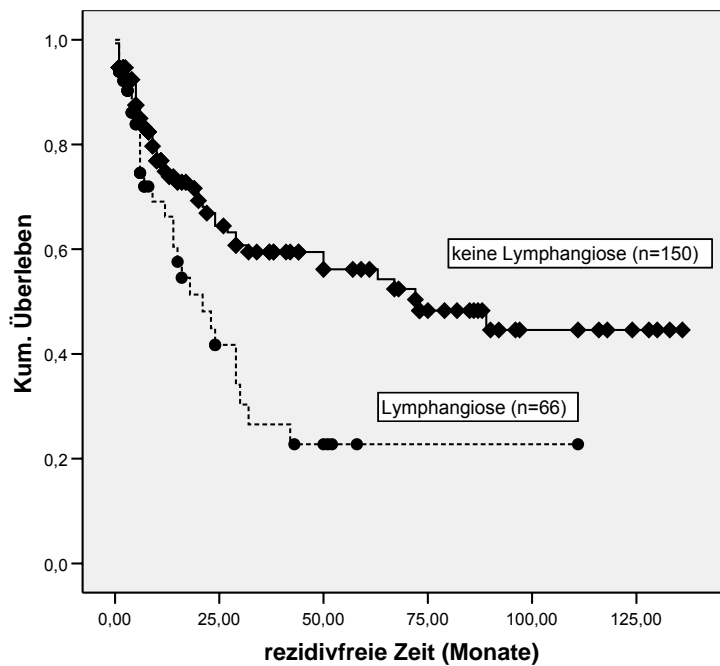


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit von Lymphangiosis carcinomatosa. Log Rank-Test: $p < 0,005$

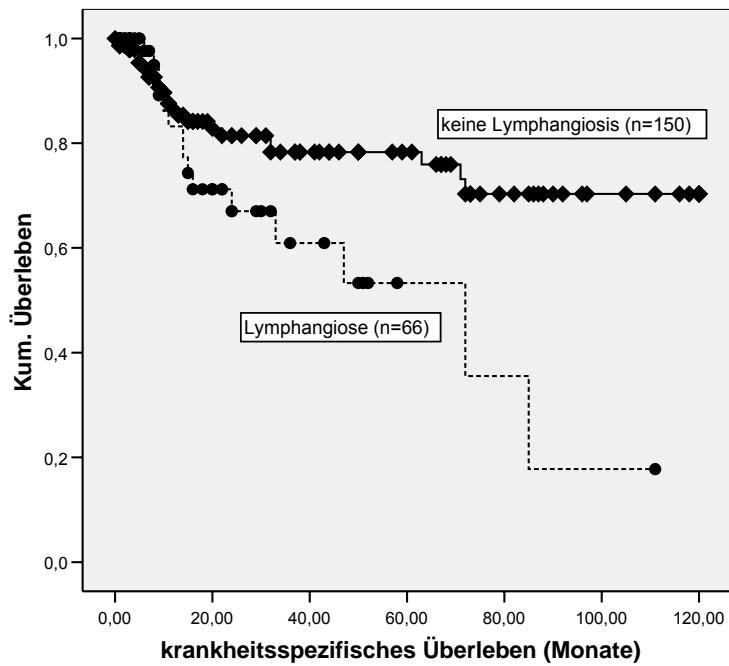


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsspezifischen Überleben in Abhängigkeit von Lymphangiosis carcinomatosa. Log Rank-Test: $p < 0,05$

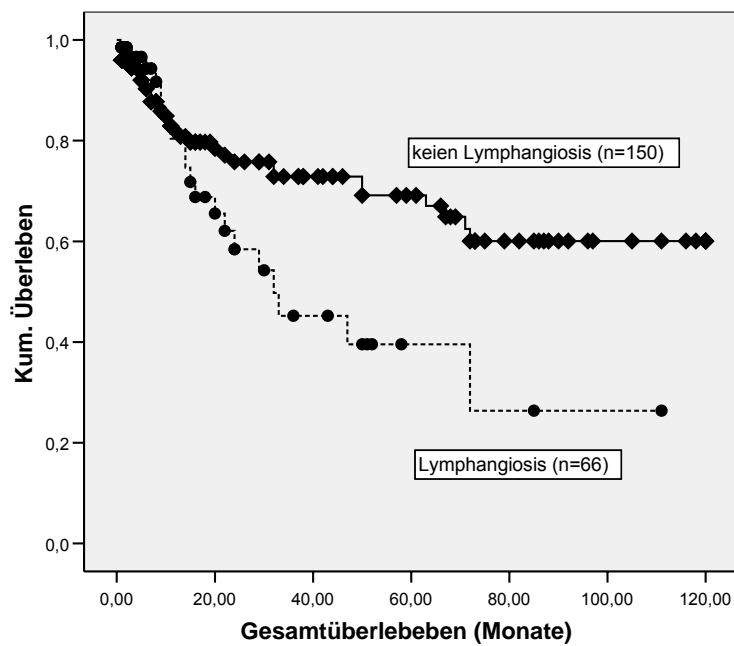


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Lymphangiosis carcinomatosa. Log Rank-Test: $p < 0,05$

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und dem Auftreten von Lymphangiosis carcinomatosa. Während 27,3% der Fälle (n = 18) von Lymphangiosis carcinomatosa in pToc Stadien (pT1 = 5, pT2 = 13) auftraten, fanden sich 72,7% der Fälle (n = 48) in den pTnoc Stadien (pT3 = 30, pT4 = 18). Diese Verteilung trifft sowohl auf die gesamte Population als auch auf die Subgruppe der Patienten mit negativem Nodalstatus zu: pTocN0 26,7% (n = 8), pTnocN0 73,3 % (n = 30); p = 0,001 (siehe Tabelle 11).

3.8.10 Gefäßinvasion

Fasst man die Parameter Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa als Gefäßeinbruch zusammen ergab sich ein Beobachtungszeitraum von 111 Monaten.

Die fünfjährige Rezidivfreiheit war 21,3% (MRZ: 35,7 Monate, Range: 22,3 bis 49,2 Monate, MD: 18,0 Monate). Ohne Gefäßinfiltration betrug die Rezidivfreiheit 57,5% nach fünf und 45,7% nach zehn Jahren (MRZ: 77,7 Monate, Range: 65,4 bis 90,0 Monate, MD: 73,0 Monate; Log Rank-Test: p < 0,001; siehe Abbildung 26).

Das krankheitsspezifische Überleben der Patienten mit Gefäßeinbrüchen betrug nach fünf Jahren 51,3% (MKÜ: 55,7 Monate, Range: 39,4 bis 71,9 Monate, MD: 72 Monate), ohne 79,7% nach fünf und 71,6% nach zehn Jahren (MKÜ: 94,3 Monate, Range: 84,7 bis 103,8 Monate; Log Rank-Test: p < 0,01; siehe Abbildung 27).

Das Fünf-Jahres-Überleben war 38,6% mit und 70,2% ohne Gefäßbeteiligung. Das Zehn-Jahres-Überleben konnte aufgrund des kurzen Follow-up nicht ermittelt werden (MÜ: 49,9 Monate, Range: 33,9 bis 66,0 Monate, MD: 32 Monate). Ohne Lymph- und/oder Hämangiosis betrug das Zehn-Jahres-Überleben 61,0% (MÜ: 84,5 Monate, Range: 74,4 bis 94,6 Monate; Log Rank-Test: p < 0,05; siehe Abbildung 28).

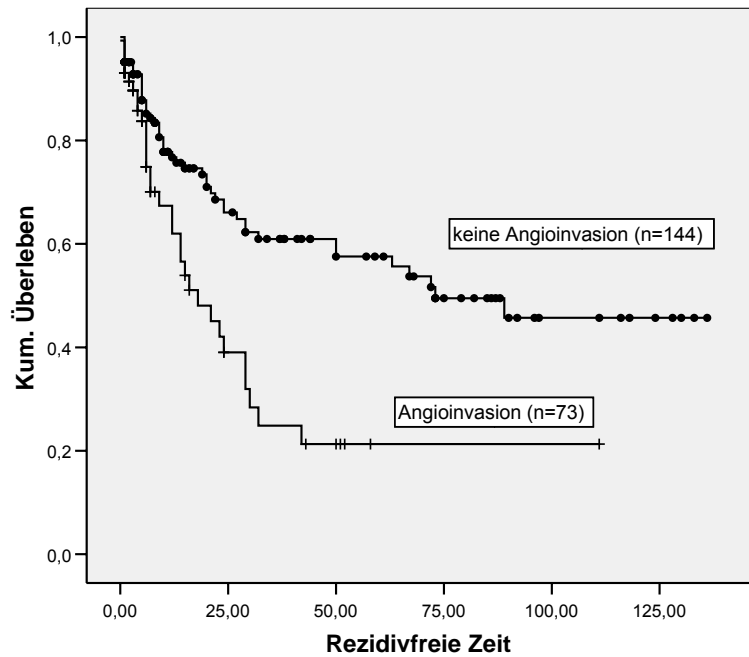


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit von Lymphangiosis carcinomatosa und/oder Hämangiosis carcinomatosa. Log Rank-Test: $p < 0,001$

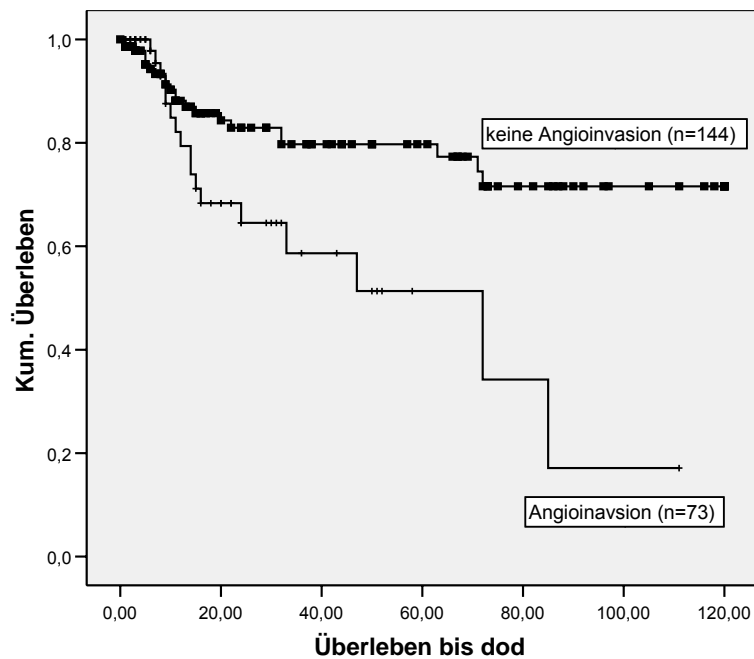


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsspezifischen Überleben in Abhängigkeit von Lymphangiosis carcinomatosa und/oder Hämangiosis carcinomatosa. Log Rank-Test: $p < 0,01$

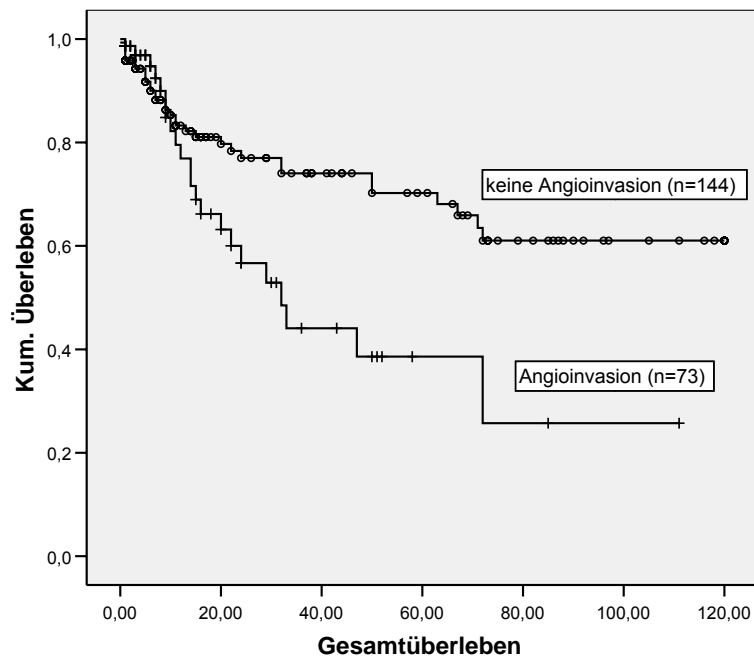


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Lymphangiosis und/oder Hämangiosis. Log Rank-Test: $p < 0,01$

3.8.11 Anzahl der transurethralen Resektionen der Harnblase

Alle Patienten erhielten präoperativ eine oder mehrere transurethrale Resektionen der Harnblase (TUR). Die genaue Anzahl der präoperativ durchgeführten TUR war von 188 Patienten bekannt. Anhand der Anzahl wurden vier Gruppen gebildet: Gruppe 1 enthielt 121 Patienten, bei denen jeweils nur eine TUR durchgeführt wurde, Gruppe 2 ($n = 32$) beinhaltete Patienten mit zwei TUR, Gruppe 3 ($n = 16$) Patienten mit drei TUR und schließlich Gruppe 4 für vier und mehr TUR ($n = 19$).

Die errechneten Wahrscheinlichkeiten der Rezidivfreiheit für Gruppe 1 betragen 44,9% und 36,9% für fünf bzw. zehn Jahre (MRZ: 64,9 Monate, Range: 51,0 bis 78,8 Monate, MD: 42 Monate). Für Gruppe 2 jeweils 49,4% (MRZ: 72,1 Monate, Range: 46,3 bis 97,8 Monate, MD: 32 Monate). Für Gruppe 3 52,5% und 26,3% (MRZ: 63,8 Monate, Range: 33,7 bis 94,0 Monate, MD: 89 Monate). Schließlich Gruppe 4 mit einer Rate der fünfjährigen Rezidivfreiheit von 52,0%. Hier endete die Nachbeobachtungszeit nach 116 Monaten (MRZ: 66,1 Monate, Range: 37,9 bis 94,3 Monate). Im Vergleich der Gruppen miteinander ergab sich kein signifikanter Unterschied, sodass die Gruppeneinteilung in zwei Gruppen, weniger als zwei TUR und zwei oder mehr TUR abgeändert wurde. Hierbei ergab sich eine wahrscheinliche Rezidivfreiheit für weniger als zwei TUR von 44,0% nach fünf und 36,9%

nach zehn Jahren (MRZ: 64,1 Monate, Range: 50,8 bis 77,3 Monate, MD: 32 Monate), für zwei oder mehr TUR 50,0% nach fünf und 37,5% nach zehn Jahren (MRZ: 67,1 Monate, Range: 49,1 bis 85,0 Monate, MD: 89 Monate). Die statistischen Analysen ergaben keine signifikanten Werte.

Das krankheitsspezifische Überleben mit weniger als zwei TUR betrug nach fünf Jahren 68,5%, nach zehn Jahren 50,2% (MKÜ: 78,8 Monate, Range: 66,9 bis 90,6 Monate). In der Gruppe mit zwei oder mehr TUR betrug das krankheitsspezifische Überleben nach fünf und zehn Jahren 79,8% (MKÜ: 84,6 Monate, Range: 85,6 bis 113,5 Monate). Die statistische Analyse ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

Das Fünf-Jahres-Überleben der Gruppen betrug 60,7% für weniger als zwei TUR und 60,0% für zwei oder mehr TUR. Das Zehn-Jahres-Überleben betrug 46,7% und 60,0% (MÜ: 73,2 Monate, Range: 61,6 bis 84,9 Monate, MD: 72 Monate für < 2 ; MÜ: 78,9 Monate, Range: 62,9 bis 94,9 Monate für ≥ 2). Auch hier brachten die Überlebensanalysen keine signifikanten Ergebnisse hervor. Gleiches galt für die isolierte Betrachtung der niedrigen Tumorstadien (pToc, pT1 und pT1G3).

3.8.12 Anzahl der resezierten Lymphknoten

Um Aussagen über die Auswirkung der Anzahl resezierter Lymphknoten auf die Rezidivfreiheit und des Überlebens treffen zu können, wurde der Fokus auf Patienten mit negativem Nodalstatus gelegt ($n = 148$) und eine Einteilung entsprechend des Median (15 entfernte Lymphknoten) vorgenommen: 59 Patienten (39,9%) wurden 15 und weniger Lymphknoten, 52 Patienten (35,1%) mehr als 15 Lymphknoten entfernt. Hier fehlten konkrete Angaben zu 37 Patienten.

Die Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit der 59 Patienten lag bei 44,8%, nach zehn Jahren bei 36,9% (MRZ: 65,3 Monate, Range: 47,6 bis 83,0 Monate, MD: 50). Das Follow-up der 52 Patienten endete nach 97 Monaten, deren fünfjährige Rezidivfreiheit betrug 72,3% (MRZ: 71,7 Monate, Range: 58,4 bis 84,9 Monate). Die Ergebnisse der Analysen waren nicht signifikant.

Das krankheitsspezifische Überleben in der Gruppe mit 15 und weniger entfernten Lymphknoten betrug 78,2% nach fünf und 54,1% nach zehn Jahren (MKÜ: 85,7 Monate, Range: 70,8 bis 100,7 Monate). Im Fall von mehr als 15 entfernten Lymphknoten belief sich das krankheitsspezifische Überleben auf 87,2% (MKÜ: 85,7 Monate, Range: 75,1 bis 96,3 Monate). Es ergaben sich keine Signifikanzen.

Die Wahrscheinlichkeit des fünfjährigen Überlebens betrug 63,0% im Falle einer Resektion von 15 und weniger Lymphknoten, bei mehr als 15 Lymphknoten 81,1%. Das Zehn-Jahres-

Überleben lag bei 49,0% im Falle von 15 und weniger entfernten Lymphknoten (MÜ: 76,4 Monate, Range: 61,2 bis 91,6 Monate). Wie bereits erwähnt war das Follow-up der Gruppe mit mehr als 15 entfernten Lymphknoten nicht ausreichend für die Bestimmung des Zehn-Jahres-Überleben (MÜ: 79,9 Monate, Range: 68,3 bis 91,7 Monate). Auch diese Analysen zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

In der Subgruppe der Patienten mit organbegrenztem Tumorstadium (pToc) zeigten sich signifikante Unterschiede in der Analyse des krankheitsspezifischen und Gesamtüberlebens, jedoch nicht im rezidivfreien Überleben. Kein Patient mit mehr als 15 entfernten Lymphknoten erlitt einen krankheitsspezifischen Tod. In der Gruppe der Patienten mit 15 und weniger resezierten Lymphknoten betrug das krankheitsspezifische Überleben nach fünf und zehn Jahren 77,5% und 56,5% (MKÜ: 84,8 Monate, Range: 63,6 bis 105,9 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,05$; siehe Abbildung 29).

Das Gesamtüberleben der weniger ausgeprägt lymphonodektomierten Patienten betrug nach fünf und zehn Jahren 67,5% und 49,2% (MÜ 77,8 Monate, Range 56,7 bis 98,9 Monate).

Die Patienten mit mehr als 15 entfernten Lymphknoten wiesen nach fünf Jahren eine Überlebensrate von 95,7% auf. Das Follow-up endete auch in der Subgruppe nach 97 Monaten (MÜ: 93,0 Monate, Range: 85,5 bis 100,6 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,05$; siehe Abbildung 30).

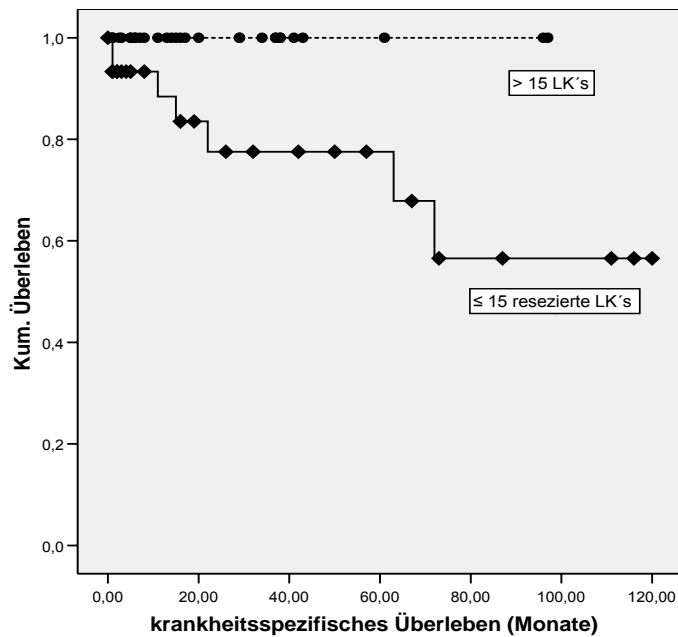


Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter Lymphknoten (≤ 15 und > 15) in der Subgruppe der organbegrenzten, nodal-negativen Tumorstadien ($n=61$). Log Rank-Test: $p < 0,05$

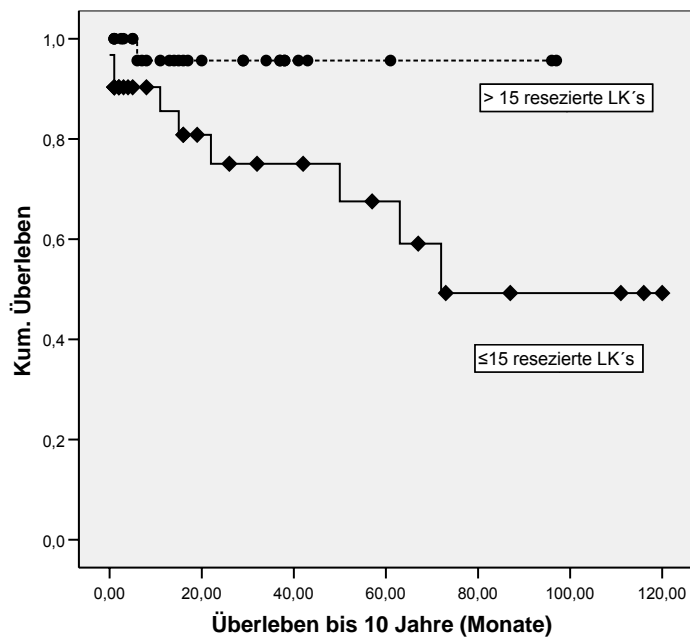


Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter Lymphknoten (≤ 15 und > 15) in der Subgruppe der organbegrenzten, nodal-negativen Tumorstadien ($n=61$). Log Rank-Test: $p < 0,01$

3.8.13 Multifokalität

Für multifokale Karzinome lag die Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren rezidivfrei zu bleiben bei 41,5%, nach zehn Jahren bei 36,3%. Im Falle von Unifokalität betrug die Wahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit nach fünf Jahren 44,8%, nach zehn Jahren 33,1% (multifokal: MRZ: 59,6 Monate, Range: 40,7 bis 78,6, MD: 24 Monate; unifokal: MRZ: 62,9 Monate, range: 48,2 bis 77,6 Monate, MD: 50 Monate). Im statistischen Vergleich zeigte sich keine Signifikanz.

Für das krankheitsspezifische Überleben zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von multifokalen Karzinomen und unifokalem Tumorsitz. Das krankheitsspezifische Überleben nach fünf und zehn Jahren lag bei 64,0% und 49,8% im Fall von Multifokalität (MKÜ: 89,9 Monate, Range: 76,5 bis 103,3 Monate). Bei Unifokalität betrug das krankheitsspezifische Überleben 75,2% nach fünf und 61,7% nach zehn Jahren (MKÜ: 75,4 Monate, Range: 57,5 bis 93,3 Monate).

Das Fünf-Jahres-Überleben lag für die Multifokalität bei 49,2%, ohne bei 63,9% (Log Rank-Test: $p < 0,05$). Das Zehn-Jahres-Überleben lag im Falle eines multifokalen Tumorleidens bei 38,2%, im Falle von Unifokalität bei 55,3% (MÜ: 60,9 Monate multifokal, Range: 44,1 bis 77,7 Monate, MD: 22,8; MÜ: 81,3 Monate unifokal, Range: 67,7 bis 94,9 Monate; Log Rank-Test: $p < 0,05$). Demnach bedingte ein multifokaler Tumor ein schlechteres Überleben (siehe Abbildung 31).

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein Zusammenhang zwischen T-Stadien und dem Auftreten von multifokalen Tumoren ($p_{Toc} = 48\%$, $p_{Tnoc} = 52\%$).

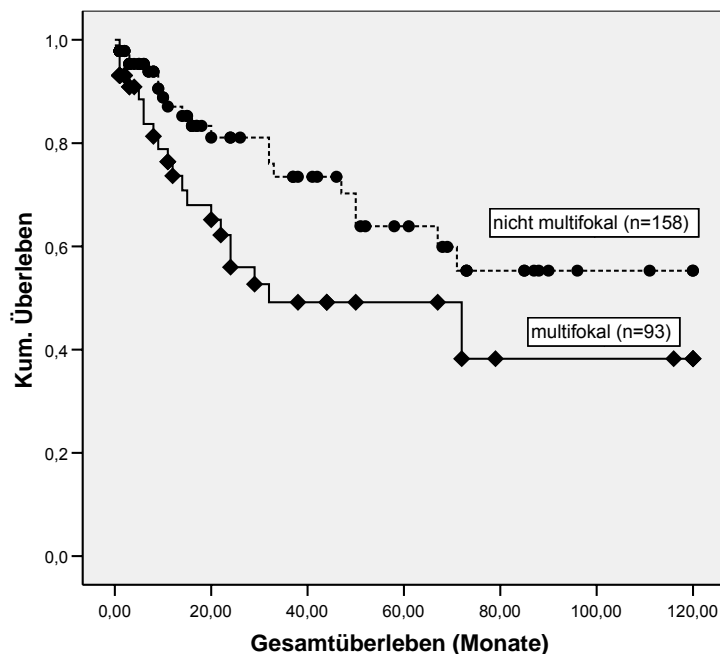


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Multifokalität des Tumors. Log Rank-Test: $p < 0,05$

3.8.14 Symptomatik

Das Vorhandensein oder Fehlen der Parameter Symptomatik (Einzelsymptomatik, Symptomenkomplexe), präoperativer Harnstau und positive Urinzytologie zeigte keine statistischen Korrelationen zu den dokumentierten Beobachtungszeiträumen und der Tumorgroße.

3.9 Ergebnisse der multivariaten Analysen

Die in der univariaten Analyse bzgl. der Überlebensparameter signifikanten Variablen T-Stadium, Nodalstatus, Lymphangiosis carcinomatosa, Hämangiosis carcinomatosa und Gefäßinfiltration (Lymphangiosis und/oder Hämangiosis zusammengefasst; siehe Tabelle 13) wurden multivariat mit Hilfe der Cox Regression bezüglich der Rezidivfreiheit, des Krankheitsspezifischen und Gesamtüberleben getestet.

Für die Variablenausprägungen im Fall des T-Stadiums wurde zwischen organbegrenzten (T1-2) und organüberschreitenden Tumorstadien (T3-4) unterschieden. Für den Nodalstatus wurde zwischen N0 beziehungsweise N positiv (Npos) unterschieden.

Hierbei zeigte sich, dass in den multivariaten Analysen nur das T-Stadium und die Hämangiosis statistisch unabhängige Parameter waren (siehe Tabelle 14). Auffallend war, dass das T-Stadium eine hochsignifikante ($p < 0,001$) prognostische Wertigkeit hatte und sich damit von allen anderen untersuchten Parametern abgrenzt.

Tabelle 13: Darstellung der, in der univariaten Analyse signifikant korrelierenden Parameter bzgl. Rezidivfreiheit, krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben nach fünf Jahren**

	Rezidivfreiheit		krankheitsspez. Überleben		Gesamtüberleben	
	%	p-Wert	%	p-Wert	%	p-Wert
Tumorstadium						
pToc	76,4	<0,0001	90,4	<0,0001	84,4	< 0,0001
pTnoc	31,0		52,0		37,7	
Nodalstatus						
pN0	56,5	<0,001	78,6	<0,05	69,4	< 0,005
pNpos	22,9		52,6		38,3	
Lymphangiosis						
Negativ	56,2	<0,005	78,3	<0,05	69,1	< 0,05
Positiv	22,8		53,5		39,6	
Hämangiosis						
Negativ	52,8	<0,0001	77,9	<0,0001	67,4	< 0,0001
Positiv	6 (42 Mo)*		40,5 (15Mo)*		27,2 (29Mo)*	
Gefäßeinbruch						
Negativ	57,5	< 0,001	79,7	<0,01	25,7 (111Mo)*	< 0,01
Positiv	21,3		51,3		61,6	

** in den Überlebensparametern nicht signifikante Charakteristika (Alter, M-Stadium, Grading, Cis, Anzahl resezierter Lymphknoten, Multifokalität, Anzahl der TUR, Symptomatik) werden hier nicht aufgeführt

* Nachbeobachtungszeit

Tabelle 14: Multivariate Analyse des rezidivfreien (a), krankheitsspezifischen (b) und Gesamtüberlebens (c) der Parameter, die in der univariaten Analyse Signifikanz-Niveau erreichten.

(a)

	p-Wert (univariat)	p-Wert (multivariat)	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
Lymphangiosis	0,003	,988	1,004	0,545-1,776
Hämangiosis	0,0001	,011	2,345	1,245-4,661
Nodalstatus	0,001	,159	1,440	0,937-1,606
pToc/noc*	0,0001	,000	2,890	1,72-4,857

(b)

	p-Wert (univariat)	p-Wert (multivariat)	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
Lymphangiosis	0,026	,768	,885	0,355-1,858
Hämangiosis	0,0001	,009	3,331	1,409-8,607
Nodalstatus	0,018	,364	1,402	0,926-1,969
pToc/noc*	0,0001	,001	3,495	1,574-7,277

(c)

	p-Wert (univariat)	p-Wert (multivariat)	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
Lymphangiosis	0,042	,436	,719	0,303-1,594
Hämangiosis	0,0001	,003	3,172	1,419-8,644
Nodalstatus	0,003	,124	1,620	1,296-5,601
pToc/noc*	0,0001	,000	3,864	1,351-6,797
Multifokalität	0,032	0,124	1,612	1,131-4,446

*oc = organconfined, noc = non-organconfined

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde monozentrisch eine Kohorte von Patienten, die wegen eines Harnblasenkarzinoms radikal zystektomiert wurde, untersucht und nachbeobachtet.

Ziel der Erhebungen und Analysen war es, Faktoren zu identifizieren, die den Verlauf der Erkrankung bestimmen und Aussagen über die Prognose der Patienten zulassen. Besonderes Augenmerk wurde auf den pathologischen Befund der präoperativen TUR und des Zystektomiepräparates und den Nodalstatus gelegt. Insgesamt konnten 225 Patienten untersucht werden, von denen 215 ein Urothelkarzinom aufwiesen. Verglichen mit veröffentlichten Studien (Dalbagni et al., 2001; Gschwend et al., 2002; Hautmann et al., 2006; Lotan et al., 2005; Madersbacher et al., 2003; Shariat et al., 2006c; Stein et al., 2001) handelt es sich um ein kleineres Patientenkollektiv, welches aber homogen behandelt und in einer zentralen Institution pathologisch begutachtet wurde (siehe Tabelle 15). Das heißt, Indikationsstellung zur Zystektomie, Durchführung und Technik der operativen Therapie und Art der adjuvanten Therapie waren stadienabhängig weitestgehend für alle Patienten gleich. Andere Studiengruppen hingegen untersuchten Kollektive, die entweder multizentrisch und damit z.T. unterschiedlich oder aber über Zeiträume von mehr als 30 Jahren behandelt wurden. Dies führt zu einer inhomogenen Zusammensetzung der untersuchten Patientengruppe.

Da alle Patienten radikal zystektomiert wurden, war der Anteil der Patienten mit nicht-invasiven Harnblasenkarzinomen (pTis, pTa) erwartungsgemäß gering (4,6% der Zystektomiepräparate). Daher können anhand des untersuchten Patientenkollektivs keine Aussagen zum klinischen Verlauf von nicht-invasiven Harnblasenkarzinomen gemacht werden. Alle Patienten mit nicht-invasiven Karzinomen wurden wegen häufiger Rezidive, hohem Grading und/oder multifokalem Tumorsitz zystektomiert und konnten auf diese Weise geheilt werden. Dies stimmt mit Literaturangaben überein, in denen unabhängig vom Differenzierungsgrad eine Metastasierungsrate dieser Stadien von 0,7% angegeben wird (Tyrkus et al., 1992).

Die Verteilung der Tumorstadien zeigt, dass 19% der Patienten das postoperative Tumorstadium pT1, 25% ein Stadium pT2, 35% das Stadium pT3 und 15% ein pT4 Stadium hatten (siehe Abbildung 1). Dies entspricht in etwa Kollektiven nach Zystektomie, die in der Literatur beschrieben werden (Madersbacher et al., 2003).

Tabelle 15: Veröffentlichte Studien zur Zystektomie verglichen mit dem Bonner Kollektiv

	Eigene Daten	Hautmann	Shariat	Madersbacher	Stein	Dalbagni	Gschwend	Lotan	Shariat
Anzahl	n=215	n=788	n=888	n=507	n=1054	n=300	n=686	n=750	n=713
pT oberfläch (%)	26	26	22	18	39	32	-	24	27
muskelinvasiv (%)	75	74	78	82	61	68	-	76	73
organbegrenzt (%)	51	67	57	43	63	51	55	58,8	53
hauptsächliches pT (%)	pT3 (34)	pT2 (41)	pT2 (35)	pT3 (36)	pT3 (36)	pT3 (37)	-	pT2 (34,8)	pT3 (34,4)
hauptsächliches cT (%)	cT2 (55)	-	cT2 (52)	-	-	-	-	-	cT2 (56)
Npos (%)	29	18	23	24	23	13	28	23	25
hauptsächliches G (%)	III (67)	III (80)	III (94)	III (95)	-	high grade (94)	III (87)	III (95)	III (83)
begleitendes pCis (%)	24	-	53	-	-	-	-	-	46,3
LVI (%)	30,7	-	37	-	-	-	39	36,4	41,4
Multifokalität (%)	27	-	-	-	-	-	41	-	-
upstaging (%)	44	-	-	-	-	-	-	-	45,3
downstaging (%)	5	-	-	-	-	-	-	-	18,5
lokales Rezidiv (%)	8,8	9,3	-	7,9	7,3	-	-	8	-
Fernmetastasierung (%)	18,1	17,8	-	35,3	22,2	-	-	11	-
urethrales Rezidiv (%)	1,9	1,3	-	-	-	-	-	-	-
5-J.-rez.-frei Ü. (%)	47	65,7	58,3	62	68	-	-	-	-
10- rez.-frei. Ü. (%)	40	59,1	52,3	50	66	-	-	-	-
5-J.-krank.-spez. Ü. (%)	73	68,3	65,7	-	-	67	57	-	-
10-J.-krank.-spez. Ü. (%)	60	61,7	58,6	-	-	-	52	-	-
5-J.-Überleben (%)	62	57,5	-	59	60	45	48	-	-
10-J.-Überleben (%)	52	44,9	-	37	43	-	35	-	-

Im vorliegenden Patientenkollektiv fällt eine Abweichung in der Verteilung der Tumorstadien vor und nach Zystektomie auf. Während der prozentuale Anteil oberflächlicher Karzinome nach TUR 37,6% betrug, lag er bei 26,0% nach Zystektomie. Im Falle der muskelinvasiven Karzinome verhielt es sich umgekehrt: 62,4% nach TUR versus 74,0% nach Zystektomie. Insgesamt wurde das Tumorstadium bei 44% der Patienten herauf-, bei 5% herabgestuft. Bei 35% blieb es gleich. In 16% der Fälle lagen keine genauen Angaben zum klinischen Tumorstadium vor. 2,3% der Patienten hatten kein Karzinom im Zystektomiepräparat. Dies stimmt mit Angaben aus der Literatur überein (Shariat et al., 2006). Dieser Unterschied zeigte sich in Bezug auf das Grading weniger stark ausgeprägt. Bei 11% der Patienten zeigte sich postoperativ eine niedrigere Tumordifferenzierung, bei 10% eine höhere. In 70% blieb sie unverändert. Die Diskrepanz innerhalb der Tumordifferenzierung, läßt sich unter anderem darauf zurückführen, dass die TUR-Präparate in unterschiedlichen Institutionen begutachtet wurden.

Außerdem lässt sich schlussfolgern, dass ein alleiniges, präoperatives histologisches Staging keine sichere Aussage über das Ausmaß der Tumorerkrankung zulässt, wodurch es zu einer verzögerten Diagnose des tatsächlich vorliegenden Tumorstadiums kommen kann. Die sicherste Methode eines Staging bietet die histologische Begutachtung des Zystektomiepräparates. Inwieweit eine protrahiertes exaktes Staging das Überleben negativ beeinflusst kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Daten aus der Literatur legen den Schluß nah, dass eine protrahierte operative Therapie die Prognose verschlechtern kann (Lee et al., 2006). In diesem Zusammenhang ist es wichtig, den Wunsch nach Organerhalt gegen ein akkurates operatives Staging durch radikale Zystektomie abzuwägen. Bei einer vergleichsweise kurzen Nachbeobachtungszeit von 32,5 Monaten im Mittel betrug die Rezidivfreiheit für die Studiengruppe nach fünf Jahren 47%, das Gesamtüberleben 62%. Im gleichen Intervall verstarben 27% der Patienten krankheitsspezifisch. Die meisten Rezidive und krankheitsspezifischen Todesfälle traten in den ersten zwei Jahren nach Zystektomie auf. Verglichen mit Daten aus der Literatur zeigt sich, dass insbesondere das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben für die Bonner Patienten tendenziell besser sind (siehe Tabelle 15).

Im vorliegenden Studienkollektiv stellte das postoperative Tumorstadium den wichtigsten prognostischen Parameter dar. Innerhalb der organbegrenzten Tumorstadien zeigte sich, dass das oberflächliche Stadium pT1 bessere Überlebensparameter aufwies als das muskelinvasive, organbegrenzte Stadium pT2, diese Beobachtung blieb jedoch ohne statistische Signifikanz. Im Gegensatz dazu differierte der Krankheitsverlauf zwischen organbegrenzten und nicht

organbegrenzten Tumorstadien hoch signifikant. Nach fünf Jahren lebten über 75% der Patienten mit organbegrenztem Tumorstadium rezidivfrei, während dies nur auf 31,0% der Patienten mit blasenübergreifendem Tumorwachstum zutraf. Ähnliche Unterschiede fanden sich auch für das krankheitsspezifische und das Gesamtüberleben. Zwischen den organübergreifenden Tumorstadien pT3 und pT4 zeigten sich nach fünf Jahren Follow-up Unterschiede im Krankheitsverlauf, die aber wiederum keine statistische Relevanz boten. Patienten, mit nachweislich auf Nachbarorgane übergreifendem Tumorwachstum lebten tendenziell kürzer. Die Prognose verschlechterte sich zusätzlich bei Vorliegen positiver Lymphknoten. Analysen der Subgruppe nodalpositiver Patienten erwiesen eine Rezidivfreiheit nach fünf Jahren von nur 53,2% bei organbegrenzten und 19,6% bei organübergreifenden Tumorstadien. Die dargestellten, stadienabhängigen Unterschiede im Krankheitsverlauf zeigten allerdings weder in Bezug auf die Rezidivfreiheit noch für das Überleben einen statistischen Zusammenhang zum Nodalstatus. Eine Erklärung hierfür ist das seltene Auftreten von Lymphknotenmetastasen in den organbegrenzten Tumorstadien (28,6%) im Gegensatz zu 71,4% in den organübergreifenden Stadien. Der Anteil der nodalpositiven Befunde steigt also mit wachsendem Tumorstadium. Multivariate Analysen bestätigten die Unabhängigkeit des Prognosefaktors Tumorstadium organbegrenzt gegenüber organübergreifend.

Der herausragende Stellenwert des Prognosefaktors Tumorstadium zeigt sich auch in Untersuchungen anderer Studiengruppen (Dalbagni et al., 2001; Hautmann et al., 2006; Madersbacher et al., 2003; Shariat et al., 2006; Stein et al., 2001) und ist klinisch etabliert. Daraus kann abgeleitet werden, dass Patienten mit organbegrenzten, nodalnegativen Tumorstadien zu einem hohen Prozentsatz durch radikale Zystektomie geheilt werden können. Diesbezügliche Angaben aus oben genannten Quellen bewegen sich zwischen 70% und 80%, die des vorliegenden Kollektivs liegen bei 78,7%. Eine Heilung bei organüberschreitendem Tumorwachstum durch radikale Zystektomie hingegen ist weitaus seltener möglich. In der Bonner Untersuchung überlebten 37,9% krankheitsfrei. In der Literatur werden Prozentsätze zwischen 20% und 40% angegeben. Aufgrund von aktuellen Studien (Bastian et al., 2008). sollte zukünftig zwischen den Stadien pT3a und pT3b hinsichtlich der Prognose unterschieden werden. Der alleinige mikroskopische Nachweis einer Infiltration des perivesikalen Fettgewebes (pT3a in der TNM-Klassifikation nach den Regeln der UICC) scheint demnach prognostisch eher günstig und mit dem Stadium pT2 vergleichbar (Dt.Krebsgesellschaft, 2002). Davon grenzt sich das Stadium pT3b ab, bei dem eine tiefe Fettinvasion nachweisbar ist. Für dieses Stadium wird eine bis doppelt so hohe

Rezidiv- und Sterberate im Vergleich zum lediglich muskelinvasiven Stadium pT2 beschrieben. Für das Bonner Kollektiv wurde die TNM-Klassifikation von 1997 verwendet. Eine Unterscheidung zwischen den Stadien pT3a und pT3b erfolgte hierbei nicht. Dies lag an der relativ kleinen Fallzahl im Stadium pT3.

Histologisch begutachtet zeigten 29% der Bonner Patienten zum Zeitpunkt der Operation Lymphknotenmetastasen. Dies ist ein vergleichsweise hoher Prozentsatz (Dalbagni et al., 2001; Gschwend et al., 2002; Hautmann et al., 2006; Madersbacher et al., 2003; Shariat et al., 2006; Stein et al., 2001). Die Literaturangaben für den Anteil der nodalpositiven Patientin reichen von 18% bis 24%. Hierbei muß jedoch beachtet werden, dass in den aufgeführten Studiengruppen der Anteil der radikal lymphonodektomierten Patienten deutlich geringer war und z.T. auch die Anzahl der resezierten Lymphknoten. Im Bonner Kollektiv wurden 98,6% der Patienten radikal lymphonodektomiert.

In univariaten Analysen zeigt sich, dass das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Da, wie oben aufgeführt, das Auftreten von Lymphknotenmetastasen eng mit fortgeschrittenen Tumorstadien assoziiert ist, ist der Lymphknotenstatus im vorliegenden Kollektiv kein unabhängiger Prognosefaktor. Diese Erkenntnis steht im Einklang mit der Literatur (Dalbagni et al., 2001). Die Tatsache, dass 28,6% der Patienten in organbegrenzten Tumorstadien Lymphknotenmetastasen aufwiesen unterstreicht die Notwendigkeit der Lymphadenektomie bei indizierter Zystektomie.

Analysiert man die prognostische Wertigkeit der Tumordifferenzierung im vorliegenden Kollektiv, so fanden sich keine Unterschiede in Abhängigkeit vom Grading. Auch andere Studiengruppen zeigten, dass das Grading keinen besonderen Einfluß auf den klinischen Verlauf der Erkrankung hat (Shariat et al., 2006).

In diesem Zusammenhang ist das schlecht differenzierte Oberflächenkarzinom pT1G3 von besonderem Interesse. Dieses ist aufgrund seiner Wachstumseigenschaften und Tumorbiologie eher den muskelinvasiven Stadien zuzurechnen, obwohl dieser Nachweis histopathologisch nicht gelingt. Aufgrund der frühen Metastasierungstendenz wird in diesen Fällen häufig radikal zystektomiert, wobei abschließend nicht geklärt wurde, ob dieses Vorgehen die Prognose entscheidend verbessert (Malavaud, 2004; Manoharan et al., 2005; Metwalli et al., 2006; Peyromaure et al., 2004). Die klinischen und histopathologischen Charakteristika des Tumorstadiums pT1G3 im untersuchten Kollektiv entsprachen denen, der Stadien pT1G1-2. Allerdings muß in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass die untersuchten T1 Stadien mit guter bis mäßiggradiger Differenzierung in der vorliegenden

Patientengruppe ein inhomogenes und vor allem nicht repräsentatives Kollektiv darstellen. Dies wird durch die Indikation für eine radikale Zystektomie in diesem Stadium verdeutlicht, die z.T. wegen Multifokalität, häufiger Rezidive nach TUR oder höherer klinischer Tumorstadien gestellt wurde. Die Tatsache, dass über 20% der Patienten im Stadium pT1G3 trotz radikaler Operation ein Rezidiv erlitten, legt nahe, dass keine Übertherapie erfolgte.

In der Literatur wird das Auftreten eines begleitenden Carcinoma in situ als prognostisch ungünstig beschrieben (Shariat et al., 2007). Das Vorkommen wurde in annähernd 50% der Fälle aufgefunden und insbesondere bei nicht-muskelinvasiven Stadien als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert. Die Ergebnisse der Bonner Patientengruppe weichen davon etwas ab. Ein das Karzinom begleitendes Carcinoma in situ fand sich in knapp 25% der Zystektomiepräparate, also nur halb so oft verglichen mit anderen Studiengruppen. Davon traten etwa 60% in organbegrenzten Tumorstadien auf. Bei insgesamt nur 25 Fällen in den Stadien pT1 und 2 konnte keine Aussage über die prognostische Relevanz des begleitenden Carcinoma in situ für die niedrigen Tumorstadien gemacht werden. In der univariaten Analyse zeigte sich überraschenderweise, dass das Überleben in der Gruppe der Karzinome mit begleitendem Carcinoma in situ vergleichsweise besser war. Diese Beobachtung konnte in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden und scheint dadurch bedingt, dass die Mehrzahl der zusätzlichen Karzinomvorstufen in den organbegrenzten Tumorstadien und damit der prognostisch günstigeren Stadiengruppe nachweisbar war.

Als prognostisch wichtige Parameter zeigten sich in der Bonner Studiengruppe die Lymph- und Hämangiose. Beide Parameter waren in den univariaten Analysen signifikant mit einer verkürzten Rezidivfreiheit bzw. einer krankheitsspezifischen und Gesamtüberlebenszeit assoziiert. Lymph- und/oder Hämangiose traten vor allem in den organübergreifenden Harnblasenkarzinomen auf. Allerdings zeigte nur die Hämangiose in der multivariaten Analyse eine statistische Signifikanz. Gleiche Beobachtungen machten auch Lotan et al. (Lotan et al., 2005). Das von ihnen untersuchte Kollektiv wies jedoch Lymphangiosis carcinomatosa als unabhängigen Prognosefaktor in der Subgruppe der nodalnegativen Patienten auf. Diese Diskrepanz zum Bonner Kollektiv liegt darin begründet, dass von den insgesamt 66 (31%) Fällen mit Lymphangiose ungefähr ein Viertel unter den organbegrenzten, drei Viertel unter den organüberschreitenden Erkrankungen auftraten und damit die Lymphangiose eng mit fortgeschrittenen Tumorstadien assoziiert war. Ebenso waren ein positiver Nodalstatus und Lymphangiose miteinander verknüpft. Lediglich 19,6% der nodalnegativen Patienten wiesen lymphovaskuläre Invasion auf, davon 9,3% unter den organbegrenzten und 32,8% unter den organüberschreitenden Karzinomen. Da

Lymphangiosis carcinomatosa überwiegend mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen vergesellschaftet auftrat, konnte sie innerhalb der Subgruppe pTN0 nicht als unabhängiger Prognoseparameter identifiziert werden.

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass die Radikalität der Operation und insbesondere der systematischen Lymphonodektomie entscheidend für die Prognose ist (Blumenstein et al., 1999; Leissner et al., 2000; Stein et al., 2003). Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde in über 98% der Fälle eine radikale Lymphonodektomie durchgeführt. Auffallend ist, dass in knapp 30% befallene Lymphknoten gefunden wurden. In der Untergruppe der organbegrenzten Karzinome fanden sich immerhin 18%. Davon 1% innerhalb der Oberflächenkarzinome. Dies unterstreicht den Stellenwert der radikalen Lymphonodektomie für organbegrenzte Tumorstadien. Interessanterweise spielte die Anzahl der resezierten Lymphknoten in den nodalnegativen, organbegrenzten Karzinomen eine gewisse prognostische Rolle. Unterteilt nach dem Median (15 resezierte Lymphknoten) zeigte die Gruppe mit mehr als 15 entfernten Lymphknoten eine tendenziell bessere Prognose. Dieser Effekt verdeutlichte sich in der Subgruppe der organbegrenzten, nodalnegativen Karzinome. In der univariaten Analyse waren das krankheitsspezifische und das Gesamtüberleben für die radikaler operierten Patienten besser. Obwohl in der multivariaten Analyse kein unabhängiger Faktor, spricht diese Erkenntnis für ein möglichst radikales operatives Vorgehen.

In der Literatur wird der prognostische Stellenwert des multifokal auftretenden Harnblasenkarzinoms diskutiert. Wir untersuchten diesen Parameter und stellten in der univariaten Analyse ein statistisch signifikant schlechteres Gesamtüberleben der Patienten mit multifokalem Tumorbefall fest. Die Rezidivfreiheit und das krankheitsspezifische Überleben hingegen zeigten lediglich einen tendenziell schlechteren Verlauf. Direkte prognostische Bedeutung der Multifokalität leitet Habuchi jedoch vorrangig für das Tumorstadium pT1G3 ab, bei dem das zusätzliche Auftreten die Aggressivität des ohnehin schon risikobehafteten Tumorstadiums verstärkt (Habuchi, 2005). Im Bonner Kollektiv konnte kein Zusammenhang zwischen bestimmten Tumorstadien und Multifokalität eruiert werden. Ursächlich schien die vergleichsweise geringe Häufigkeit multifokalen Befalls (27%) und die dadurch bedingte gleichförmige Verteilung zu sein: 48% der multifokalen Läsionen traten in den organbegrenzten und 52% in den organüberschreitenden Tumorstadien auf.

Desweiteren wurden die Parameter Symptomatik, Instillationstherapie, neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie oder Radiatio beleuchtet. Das Vorhandensein oder Fehlen einer Symptomatik (Einzelsymptomatik, Symptomenkomplexe), präoperativen Harnstaus und/oder

positiver Urinzytologie zeigte keine statistische Korrelation zu den dokumentierten Beobachtungszeiträumen und der Tumorgröße und konnte nicht mit Rezidiv- oder Überlebensraten assoziiert werden. Aufgrund geringer Fallzahlen und inhomogener Subgruppen ließ die Analyse der Durchführung oben genannter prä- und postoperativer Therapien keine Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf zu.

Abschließend kann festgehalten werden, dass das T-Stadium im Bonner Kollektiv der alles entscheidende Parameter in Hinblick auf Therapie und Prognose darstellte. Als sinnvoll erwies sich eine Unterteilung zwischen organbegrenzten und organüberschreitenden Tumoren. Weitere, den Krankheitsverlauf negativ beeinflussende Faktoren wie beispielsweise Nodalpositivität, Lymphangiome und Hämangiome traten häufiger mit wachsender Tumorgröße auf und waren daher mit höheren T-Stadien assoziiert. Bei Nachweis einer Hämangiome war die Prognose allerdings unabhängig von anderen klinischpathologischen Parametern schlecht. Tumoreigenschaften wie Multifokalität und begleitendes Carcinoma in situ zeigten in diesem Kollektiv keine prognostische Relevanz. Die vorliegende Untersuchung unterstreicht die radikale Zystektomie als wichtigstes Verfahren in der Therapie und Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. Die metikulöse Lymphonodektomie erscheint auch in organbegrenzten, nodalnegativen Tumorstadien sinnvoll und wird dem Anspruch einer maximalen Therapie zur Optimierung der Heilungswahrscheinlichkeit gerecht. Die radikale Zystektomie sollte nicht unnötig herausgezögert werden, da der Eingriff nur in organbegrenzten Tumorstadien gute Heilungschancen bietet. Aus gleichem Grund kann die radikale Operation auch für das Tumorstadium pT1G3 sinnvoll sein. Es muß in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass die Operation mit einer erheblichen Morbidität belastet ist und einen entscheidenden Eingriff in die Lebensqualität der Patienten bedeutet. Eine Änderung des beschriebenen Vorgehens wird erst dann möglich sein, wenn neue Prognosefaktoren klinisch etabliert sind und eine verlässliche Aussage darüber zulassen, ob sich nach organerhaltender Therapie ein höheres Tumorstadium entwickelt oder nicht.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluß der radikalen Zystektomie bei vorliegendem Harnblasenkarzinom auf die Rezidivfreiheit und das Überleben von Patienten einer unizentrisch therapierten Gruppe zu untersuchen, deren postoperative Krankheitsverläufe zu analysieren und Prognosemarker zu identifizieren.

Analysiert wurden die Daten von Patienten, die zwischen 1995 und 2006 radikal zystektomiert wurden. Klinischpathologische Charakteristika wurden erhoben, außerdem das rezidivfreie, das krankheitsspezifische und das Fünf-Jahres- und Gesamtüberleben.

227 Patienten (mittleres Alter 64,2 Jahre) mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 32,5 Monaten wurden analysiert. Die Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit des Kollektivs betrug 47%, das Gesamtüberleben 52%. Für die Patienten mit organbegrenzten Tumoren (pT1 und pT2; n = 99) waren die Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit und das Gesamtüberleben jeweils 76,4% und 73,5%, dagegen 31,0% und 30,0% für organüberschreitende Tumoren (pT3 und pT4; n = 112). Im Falle organbegrenzter, nodalnegativer Tumoren 83,5% und 74,4% (n = 81) und 24,2% und 39,6% für organüberschreitende, nodalnegative Tumoren (n = 66). Positive Lymphknoten wurden bei 63 (29%) Patienten gefunden, diese hatten eine Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit von 22,9% und ein Gesamtüberleben nach fünf Jahren von 38,3%. Hämangiose und Lymphangiose traten im untersuchten Kollektiv fast ausschließlich gepaart mit höheren T-Stadien und positivem Nodalstatus auf. Allein die Parameter T-Stadium und Hämangiose konnten als unabhängige Prognosemarker in der multivariaten Analyse identifiziert werden. Daneben ist jedoch die Anzahl der resezierten Lymphknoten erwähnenswert. Obgleich nicht signifikant in den statistischen Analysen, zeigte sich in der Untersuchung der nodalnegativen Subgruppe ein Trend hin zum besseren Überleben der ausgedehnter lymphonodektomierten Patienten. Nach fünf Jahren waren 72,3% gegenüber 44,8% rezidivfrei, 81,1% gegenüber 63,0% überlebten fünf Jahre.

Die Tumorausdehnung erwies sich als übergeordneter Prognoseparameter. Die Heilungschancen sinken mit wachsendem Tumor und zusätzlich ungünstigen Eigenschaften wie Lymphknotenbefall, Lymph- und Hämangiose. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer konsequenten Vorgehensweise in der Behandlung des Harnblasenkarzinoms, die sich aus einer frühzeitigen, radikalen Zystektomie und einer metikulösen Lymphadenektomie zusammensetzen sollte.

6 Literaturverzeichnis

- Abel PD, Henderson D, Bennett MK, Hall RR, Williams G. Differing interpretations by pathologists of the pT category and grade of transitional cell cancer of the bladder. *Br J Urol* 1988; 4: 339-342
- Aboul Nasr AL, Boutros SG, Hussein MH. Cancer occurrence in developing countries. *Egypt IARC Sci Publ* 1986; 75: 37-41
- Adsay NV, Sakr WA, Grignon DJ. Flat-type transitional cell carcinoma in situ. *Path Case Rev* 1997; 2: 115-121
- Alvarez Aand Lokeshwar VB. Bladder cancer biomarkers: current developments and future implementation. *Curr Opin Urol* 2007; 5: 341-346
- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 4. überarbeitete, aktualisierte Auflage. Saarbrücken: Robert-Koch Institut, 2004
- Badawi AF, Mostafa MH, Aboul-Azm T, Haboubi NY, O'Connor PJ, Cooper DP. Promutagenic methylation damage in bladder DNA from patients with bladder cancer associated with schistosomiasis and from normal individuals. *Carcinogenesis* 1992; 5: 877-881
- Bakkar AA, Wallerand H, Radvanyi F, Lahaye JB, Pissard S, Lecerf L, Kouyoumdjian JC, Abbou CC, Paireon JC, Jaurand MC, Thiery JP, Chopin DK, de Medina SG. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 2003; 23: 8108-8112
- Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *Eur Radiol* 1996; 2: 129-133
- Bastian PJ, Albers P, Haferkamp A, Schumacher S, Muller SC. Modified ureterosigmoidostomy (Mainz Pouch II) in different age groups and with different techniques of ureteric implantation. *BJU Int* 2004; 3: 345-349
- Bastian PJ, Hutterer GC, Shariat SF, Rogers CG, Palapattu GS, Lotan Y, Vazina A, Amiel GE, Gupta A, Sagalowsky AI, Lerner SP, Schoenberg MP, Karakiewicz PI. Macroscopic, but not microscopic, perivesical fat invasion at radical cystectomy is an adverse predictor of

recurrence and survival. *BJU Int* 2008a; 4: 450-454

Becker N. Epidemiologic aspects of cancer prevention in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 9-19

Berger GL, Sadlowsky RW, Scharp JR. Lack of value of routine postoperative bone and liver scans in cystectomy candidates. *J Urol* 1981; 125: 637-639

Bichler KH, Wilbert D, Wechsel HW, Strohmaier WL. Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Reinbeck: Eichhorn-Press-Verlag, 1998

Blumenstein BA, Ellis WJ, Ishak LM. The relationship between serial measurements of the level of a bladder tumor associated antigen and the potential for recurrence. *J Urol* 1999; 1: 57-60

Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169: 90-95

Böhle A, Müller M, Otto T. Kurzgefaßte Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie - Harnblasenkarzinom. www.leitlinie.net (7.11.2007)

Böhle A, Thanhäuser A, Ulmer AJ, et al. Dissecting the immunobiological effects of bacillus Calmette-Guérin (BCG) in vitro: Evidence of a distinct BCG-activated killer (BAK) cell phenomem. *J Urol* 1993; 150: 1932-1937

Boice JD, Jr., Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988; 1: 3-55

Bosch FX and Cardis E. Cancer incidence correlations: genital, urinary and some tobacco-related cancers. *Int J Cancer* 1990; 2: 178-184

Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jockel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000; 2: 289-294

Bühl A. SPSS 14 Einführung in die moderne Datenanalyse 10., überarbeitete und erweiterte Auflage. München: Pearson Studium, 2006

Campo MS, Jarrett WF, Barron R, O'Neil BW, Smith KT. Association of bovine papillomavirus type 2 and bracken fern with bladder cancer in cattle. *Cancer Res* 1992; 24: 6898-6904

Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, Forman DF, Weston PM, Harrison SC. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol* 2003; 3: 246-257

Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, Skinner DG. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 2005; 1: 36-43

Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, Pater J, Sullivan LD. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 11: 2901-2907

Cordon-Cardo C, Dalbagni G, Saez GT, Oliva MR, Zhang ZF, Rosai J, Reuter VE, Pellicer A. p53 mutations in human bladder cancer: genotypic versus phenotypic patterns. *Int J Cancer* 1994a; 3: 347-353

Cordon-Cardo C, Dalbagni G, Sarkis AS, Reuter VE. Genetic alterations associated with bladder cancer. In: De Vita VT, Rosenberg P. *Important advances in oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1994: 71-83

Cox DR. Regression models and life tables. *J R Statistic Soc* 1972; 34: 187-220

Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, Reuter V. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001; 4: 1111-1116

Davey P, Merrick MV, Duncan W, Redpath AT. Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. *Clin Radiol* 1985; 1: 77-79

DGU. Deutsche Gesellschaft für Urologie: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. *Urologe A* 1998; 5: 440-457

Dt.Krebsgesellschaft. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage. Berlin: Dt.Krebsgesellschaft, 2002

Dunst J, Sauer R. Harnblase. In: Scherer E, Sack H : Strahlentherapie. Radiologische Onkologie, 4. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1996: 55-63

Eble JN, Sauter G, Epstein JI. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology&Genetics. In: Kleihues P, Sobin LH: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, Lyon: IARC Press, 2004

Feramisco JR, Gross M, Kamata T, Rosenberg M, Sweet RW. Microinjection of the oncogene form of the human H-ras (T-24) protein results in rapid proliferation of quiescent cells. Cell 1984; 1: 109-117

Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R. The sigma rectum pouch (Mainz pouch II). World J Urol 1996; 2: 68-72

Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996; 2: 495-499

Frohneberg D. Muskelinvasives Harnblasenkarzinom. Dtsch Arztebl 2007; B 767-B 771.

Gospardarowicz MK. Urinary bladder carcinoma. In: Hermanek F, Gospardarowicz MK, Henson DF, Prognostic factors in cancer. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1995

Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. Eur Urol 2002; 4: 440-448

Gschwend JE, Volkmer BG, Hautmann RE. Radical cystectomy for bladder cancer in the neobladder era - progression and survival in 674 consecutive patients. J Urol 2004; 171: 80-89

Habuchi T. Origin of multifocal carcinomas of the bladder and upper urinary tract: molecular analysis and clinical implications. Int J Urol 2005; 8: 709-716

Habuchi T, Devlin J, Elder PA, Knowles MA. Detailed deletion mapping of chromosome 9q in bladder cancer: evidence for two tumour suppressor loci. Oncogene 1995; 8: 1671-1674

Halachmi S, Linn JF, Amiel GE, Moskovitz B, Nativ O. Urine cytology, tumour markers and bladder cancer. *Br J Urol* 1998; 5: 647-654

Harland SJ. A second look at the pT1 G3 bladder tumour. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 7: 498-502

Harris RE, Chen-Backlund JY, Wynder EL. Cancer of the urinary bladder in blacks and whites. A case-control study. *Cancer* 1990; 12: 2673-2680

Hausen zur H. Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 1989; 49: 4677-4681

Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 2: 486-492

Helpap B. Pathologie der ableitenden Harnwege und der Prostata. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1989

Ihm CH, Kim JM, Sohn YH. Evaluation of Urine NMP22 Point-of-Care Test for the Screening of Bladder Cancer. *Korean J Lab Med* 2007; 2: 106-110

International Agency for Research on Cancer (IARC). Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon: World Health Organization, 2004

International Agency for Research on Cancer (IARC). Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon: World Health Organization, 2004

Jichlinski P. New diagnostic strategies in the detection and staging of bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2003; 5: 351-355

Jonas D, Kramer W, Bickeböllner R. Urologie. In: Häring, R.; Zilch, H. Chirurgie. Berlin, New York: De Gruyter: 1997, 824-873

Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. New York: John Wiley & Sons, 1980

Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Naragana AS, Sullivan JW, Garcia JA, . Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Arch Klin Chir* 1984; 119: 510-515

Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481

Knowles MA. Molecular genetics of bladder cancer. *Br J Urol* 1995; 75: 57-66

Kühn R, Schott RM, Birkenhake S, Sauer R. Radiochemotherapie als blasenerhaltendes Therapieverfahren. Reinbeck: Eichhorn-Presse Verlag 1998: 190-197

Kunze E. Formale Pathogenese des Harnblasenkarzinoms. Reinbeck; Eichhorn-Presse Verlag, 1998

Lee CT, Madii R, Daignault S, Dunn RL, Zhang Y, Montie JE, Wood DP, Jr. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. *J Urol* 2006; 4: 1262-1267

Lehmann J, Retz M, Hack M, Siemer S, Stockle M. Systemic chemotherapy for transitional cell carcinoma of the urothelium. *Onkologie* 2003; 26: 18-25

Lehmann J, Retz M, Wiemers C, Beck J, Thuroff J, Weining C, Albers P, Frohneberg D, Becker T, Funke PJ, Walz P, Langbein S, Reiher F, Schiller M, Miller K, Roth S, Kalble T, Sternberg D, Wellek S, Stockle M. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol* 2005; 22: 4963-4974

Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thuroff JW. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004; 171: 139-144

Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000; 7: 817-823

Lerner SP, Skinner E, Skinner DG. Radical cystectomy in regionally advanced bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 4: 713-723

Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G, Perotte P, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local

and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol* 2005; 27: 6533-6539

Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 4: 690-696

Malavaud B. T1G3 bladder tumours: the case for radical cystectomy. *Eur Urol* 2004; 4: 406-410

Manoharan M and Soloway MS. Optimal management of the T1G3 bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2005; 2: 133-145

Mansson W, Davidsson T, Konyves J, Liedberg F, Mansson A, Wullt B. Continent urinary tract reconstruction - the Lund experience. *BJU Int* 2003; 3: 271-276

Metwalli A and Kamat AM. Controversial issues and optimal management of stage T1G3 bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 8: 1283-1294

Neiman ES, Holmgren N. A comparison of the immunogenicity for guinea pigs of BCG cultured intermittently and continuously in the presence of bile. *Am Rev Tuberc* 1949; 1: 102-105

Nelde HJ, Krause FS, Feil G, Wechsel HW, Bichler K-H. *Urin-Zytologie beim Harnblasenkarzinom*. Reinbeck: Eichhorn-Press Verlag, 1998

Norpoth K, Woitowitz HJ. *Beruflich verursachte Tumoren*. Deutscher Ärzte-Verlag, 1994

Otto T, Goepel M, Krege S, Rübber H. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Biologie des Harnblasenkarzinoms. *Akt Urol* 1993; 24: 192-197

Pavlovic M, Plestina R, Krogh P. Ochratoxin A contamination of foodstuffs in area with Balkan (endemic) nephropathy. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1979; B87: 243-246

Peyromaure M and Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. *BJU Int* 2004; 1: 60-63

Rehn L. Blasengeschwülste bei Fuchsarbeitern. *Arch Klin Chir* 1895; 50: 588-600

Roberts JT, Fossa SD, Richards B, Kaye SB, White EF, Robinson MC, Uscinska B, Parmar MK. Results of Medical Research Council phase II study of low dose cisplatin and methotrexate in the primary treatment of locally advanced (T3 and T4) transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991; 2: 162-168

Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 14: 3061-3071

Roth BJ. Chemotherapy for advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 1996; 5: 633-644

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. Vesica urinaria, Harnblase. In: Anatomie, Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, 8. vollständig überarbeitete und aktualisierte Ausgabe. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999: 640-644

Seo S, Cho S, Hong K, Shim B, Kwon S. Usefulness of NMP22 Bladder Chek for the Diagnosis and Monitoring of Bladder Cancer. *Korean J Lab Med* 2007; 1: 22-27

Shariat SF, Casella R, Wians FH, Jr., Ashfaq R, Balko J, Sulser T, Gasser TC, Sagalowsky AI. Risk stratification for bladder tumor recurrence, stage and grade by urinary nuclear matrix protein 22 and cytology. *Eur Urol* 2004; 3: 304-313

Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Lerner SP. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006a; 6: 2414-2422

Shariat SF, Marberger MJ, Lotan Y, Sanchez-Carbayo M, Zippe C, Ludecke G, Boman H, Sawczuk I, Friedrich MG, Casella R, Mian C, Eissa S, Akaza H, Serretta V, Huland H, Hedelin H, Raina R, Miyanaga N, Sagalowsky AI, Roehrborn CG. Variability in the performance of nuclear matrix protein 22 for the detection of bladder cancer. *J Urol* 2006b; 3: 919-926

Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Lotan Y. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006c; 3: 538-542

Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Lotan Y. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ-confined TCC at radical cystectomy. *Eur Urol* 2007; 1: 152-160

Skinner DG. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol* 1982; 1: 34-36

Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, Kern W, Sakamoto J, Krailo M, Groshen S. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 3: 459-464

Spruck CH, III, Ohneseit PF, Gonzalez-Zulueta M, Esrig D, Miyao N, Tsai YC, Lerner SP, Schmutte C, Yang AS, Cote R, . Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994; 3: 784-788

Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. 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; 1: 35-41

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 3: 666-675

Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 3: 403-407

Stöckle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H. Radical cystectomy - often too late? *Eur Urol* 1987; 13: 361-367

Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thuroff JW, Huber C, Hohenfellner R. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992; 2: 302-306

Stöckle M, Wellek S, Meyenburg W, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, Thueroff JW, Huber C, Hohenfeller R. Radical cystectomie with or without adjuvant polychemotherapie for

non-organconfined transitional cell carcinoma of the urinary bladder : prognostic impact of lymph node involvement. *J Urol* 1996; 48: 868-875

Tyrkus M, Powell I, Fakr W. Cytogenetic studies of carcinoma in situ of the bladder: prognostic implications. *J Urol* 1992; 1: 44-46

Vineis P, Marinelli D, Autrup H, Brockmoller J, Cascorbi I, Daly AK, Golka K, Okkels H, Risch A, Rothman N, Sim E, Taioli E. Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 12: 1249-1252

Vukelic M, Sostaric B, Belicza M. Balkan endemic nephropathy. *Food Chem Toxicol* 1992; 30: 193-200

Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. *TNM-Atlas*, 5.Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2005

Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 6. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2002

Zaak D, Karl A, Knuchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O, Bachmann A, Siebels M, Popken G, Stief C. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int* 2005; 2: 217-222

Zaak D, Karl A, Stepp H, Tritschler S, Tilki D, Burger M, Knuechel R, Stief C. Fluorescence cystoscopy at bladder cancer : Present trials. *Urologe A* 2007; 11: 1519-1527

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei Privatdozent Dr. P.J. Bastian für die kompetente und persönliche Betreuung sowie für das Angebot und die Vergabe des interessanten Themas bedanken.

Ausdrücklicher Dank gilt Tobias Höller für seine umfangreiche Hilfe.

Meiner Familie, besonders Christian danke ich von Herzen für die Motivation, das Verständnis und das Vertrauen in mich.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtstag 16.05.1980
Geburtsort Olpe

AUSBILDUNG

Hochschule und Schule

2005 - 2008 Promotion an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; Dissertation in Humanmedizin zu „Untersuchungen zur radikalen Zystektomie als Therapie des Harnblasenkarzinoms“

10/2000 – 12/2007 Studium der Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

- 12/2007: Ärztliche Prüfung
- 03/2003: Vorärztliche Prüfung

10/1999 – 07/2000 Studium der Psychologie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

08/1990 – 06/1999 Gymnasium Maria Königin, Lennestadt, Abitur

08/1986 – 06/1990 St.-Jakobus Grundschule, Lennestadt-Elspe

Praktisches Jahr

10/2006 – 01/2007 Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn, Allgemein Pädiatrische Abteilung

06/2006 – 10/2006 Zentrum für Chirurgie des Universitätsklinikums Bonn, Viszeral- und Allgemeinchirurgische Abteilung

02/2006 – 06/2006 Internistische Abteilung der Berner Klinik Montana (Lehrkrankenhaus der Universität Bern)

Famulaturen

08/2005 Internistisch-kardiologische Praxis in Krefeld

03/2005 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn

02/2005 Zentrum für Epileptologie des Universitätsklinikums Bonn

08/2004 Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, St.-Elisabeth-Krankenhaus in Bonn

08/2003 Pädiatrie, St.-Marien-Hospital in Bonn

Studentische Aushilfskraft

05/2003 – 08/2005 Studentische Nebenbeschäftigung auf der Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn