

**Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. H. Riedmiller

**Langzeitergebnisse lymphogen metastasierter Urothelkarzinome nach
radikaler chirurgischer Therapie – Eine retrospektive statistische Analyse**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Isabel Brandt

aus Mühlhausen

Würzburg, November 2016

Referent: Prof. Dr. H. Riedmiller
Korreferent: Prof. Dr. J. Pelz
Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Das Harnblasenkarzinom.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Ätiologie.....	1
1.1.3 Klassifikation.....	3
1.1.4 Klassifikation Nicht-invasiver Neoplasmen der Harnblase.....	4
1.1.5 Pathologisches Typing des Harnblasenkarzinoms.....	5
1.1.6 Metastasierung.....	8
1.1.7 Prognosefaktoren.....	8
1.1.8 Klinik.....	8
1.1.9 Diagnostik.....	9
1.1.10 Bildgebende Verfahren.....	9
1.1.11 Zystoskopie.....	10
1.1.12 Urinzytologie.....	10
1.1.13 Tumormarker.....	11
1.1.14 Staging.....	11
1.1.15 Therapie des oberflächlichen Urothelkarzinoms.....	11
1.1.16 Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms.....	12
1.1.17 Operative Therapie.....	12
1.1.18 Organerhaltende Therapie.....	14
1.1.19 Chemotherapie.....	15
1.1.20 Palliative Therapie.....	16
1.1.21 Potenziell neue Therapieansätze.....	17
1.2 Harnableitungen nach Zystektomie.....	17
1.2.1 Inkontinente Harnableitungen.....	18
1.2.1.1 Ureterokutaneostomie.....	18
1.2.1.2 Ileumconduit.....	18
1.2.1.3 Jejunum Conduit.....	19
1.2.1.4 Kolonconduit.....	19
1.2.2 Kontinente Harnableitungen.....	19
1.2.2.1 Ureterosigmoidostomie (Harnleiterdarmimplantation, HDI).....	19
1.2.2.2 Sigma-Rektum-Pouch.....	20
1.2.2.3 Orthotoper Harnblasenersatz (Ileumneoblase).....	20
1.2.2.4 Harnblasenersatz mit kontinentem kutanen Stoma.....	21
1.3 Follow up.....	21
2. Zielsetzung der Arbeit.....	23
3. Methodik.....	24
3.1 Datenerhebung.....	24
3.2 Statistische Methoden.....	27
4. Ergebnisse.....	29
4.1 Demographie.....	29
4.2 Tumorklassifikation bei Erstdiagnose.....	30
4.3 Präoperativer Befund.....	31
4.3.1 Dauer bis Zystektomie.....	31
4.3.2 Demographie und präoperativer Befund.....	31
4.3.3 Präoperative Serumwerte.....	32
4.3.4 Demographie und Serumwerte.....	35

4.3.5 Tumorklassifikation und Serumwerte.....	35
4.4 Zystektomie.....	35
4.4.1 Operation.....	35
4.4.2 Demographie und Harnableitung.....	37
4.5 Postoperatives histologisches Stadium.....	38
4.5.1 TNM Stadium.....	38
4.5.2 Prä-, und postoperativer Nodalstatus.....	40
4.6 Adjuvante Therapie.....	42
4.6.1 Art der Chemotherapie.....	43
4.6.2 Demographie und adjuvante Therapie.....	45
4.7 Rezidiv.....	45
4.7.1 Rezidivrate.....	45
4.7.2 Rezidivfreiheitsrate.....	46
4.7.3 Präoperativer Befund und Rezidivfreiheitsrate.....	48
4.7.4 Präoperative Serumwerte und Rezidiv.....	50
4.7.5 Harnableitung und Rezidiv.....	51
4.7.6 R Stadium und Rezidiv.....	51
4.8 Outcome.....	53
4.8.1 Überleben.....	53
4.8.2 Präoperatives Szintigramm und Überlebensrate.....	55
4.8.3 Operation und Überlebensrate.....	57
4.8.4 histologisches Stadium und Überlebensrate.....	60
4.8.5 Adjuvante Therapie und Überlebensrate.....	66
4.8.6 Therapieabbruch und Überlebensrate.....	67
5. Diskussion.....	70
5.1 Demographie.....	70
5.2 Tumorklassifikation bei Erstdiagnose.....	70
5.3 Präoperative Diagnostik.....	72
5.4 Operation.....	73
5.5 Adjuvante Therapie.....	74
5.6 Rezidivfreiheitsrate.....	76
5.7 Outcome.....	76
5.7.1 Harnableitung und Überleben.....	77
5.7.2 Tumorstadium und Überleben.....	78
5.7.3 Nodalstatus und Überleben.....	79
5.7.4 Lymphgefäßinvasion und Überleben.....	80
5.7.5 Adjuvante Chemotherapie und Überleben.....	81
5.7.6 Erweiterte Lymphadenektomie und Überleben.....	82
6. Zusammenfassung.....	83
7. Literaturverzeichnis.....	85

1. Einleitung

1.1 Das Harnblasenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor des Urogenitalsystems [1]. Inzidenz, Morbidität und Mortalität sind abhängig von Alter, Geschlecht, Herkunftsland sowie der ethnischen Zugehörigkeit. 1997 verzeichnete das US National Cancer Institute eine Inzidenz der weißen Bevölkerung von 17,7 auf 100.000, bei der schwarzen Bevölkerung hingegen von 9,2 auf 100.000 [2]. In der europäischen Union ereignen sich jährlich annähernd 52.000 Neuerkrankungen [3]. Die weltweite Inzidenz betrug im Jahr 2002 357 000. Die höchsten Krankheitsraten zeigen Nordamerika und Westeuropa. Asiatische Länder sowie Zentralafrika weisen hingegen die geringsten Fallzahlen auf [4]. In Deutschland treten jedes Jahr annähernd 25.000 Neuerkrankungen auf [5]. Das Harnblasenkarzinom ist eine Erkrankung des älteren Menschen. 71% aller Patienten sind älter als 65 Jahre [6]. Der Mehrheit der Erkrankten sind männlichen Geschlechts. Sie sind in etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen [7]. In Europa gehen 6,6% aller Malignome männlicher Patienten auf das Harnblasenkarzinom zurück. Bei Frauen sind es lediglich 2,1% [8]. Im weltweiten Vergleich liegt der Tumor an 7. Stelle der malignen Erkrankungen des Mannes [4]. Generell ist die Inzidenz der Erkrankung steigend [9]. Je nach Literaturangabe zeigen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose etwa 80% aller Tumore ein nichtinvasives Wachstum. Annähernd 20% werden als muskelinvasiv eingestuft [10]. Davon sind bei Erstdiagnose bis 40% der Harnblasenkarzinome bereits metastasiert [11]. Im Jahr 2000 verstarben laut WHO weltweit 132 432 Menschen an einem Harnblasenkarzinom [12].

1.1.2 Ätiologie

Das Rauchen stellt hinsichtlich der Ätiologie des Blasenkarzinoms den wichtigsten Risikofaktor dar. Bei 50-66% der erkrankten Männer, sowie 25% der erkrankten Frauen ist die Ursache auf einen Nikotinabusus zurück zu führen [2]. Es scheint das Raucher, verglichen mit Nichtrauchern, ein 2-3fach erhöhtes Risiko aufweisen [6]. Dabei ist das Risiko zu erkranken annähernd linear abhängig von der Dauer des Rauchens [3]. Nach 20 Jahren steigt es bereits um etwa 100%, nach 40 Jahren um 300% sowie nach 50 Jahren um 400%. Auch das Ausmaß des Nikotinkonsums pro Tag scheint eine Rolle zu

spielen. Zwar sinkt das Risiko für solche Personen, die das Rauchen aufgeben unmittelbar, jedoch weisen Ex-Raucher auch nach 25 Jahren ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auf [3]. Die karzinogenen Stoffe des Tabak sind laut Leitlinien der EAU vor allem Acrylamine, darunter das sehr potente 4-Aminobiphenyl, polyzyklische aromatische Hydrocarbone (PAHs), heterozyklische Amine sowie verschiedene Epoxide. Die Belastung mit verschiedenen Chemikalien vor allem im Beruf stellt nach dem Rauchen den zweitwichtigsten Risikofaktor für die Entstehung des Blasenkarzinoms dar. Diese Berufsbelastung macht etwa 20% der Fälle aller Blasenkarzinome aus. Dies schließt vor allem die Belastung mit aromatischen Aminen ein, welche vor allem in der Färbemittel- und Gummiindustrie zu finden ist. Auch unter Malern und Lackierern, Mechanikern und Arbeitern in der Leder - und Textilindustrie sowie bei Schuhmachern und Frisören zeigt sich eine erhöhte Inzidenz, welche vorwiegend mit dem Vorkommen von PAH's zu erklären ist. Alles in allem scheint das Risiko der Berufsbelastung jedoch zunehmend rückläufig [13]. Bewiesen ist in diesem Zusammenhang auch die Bedeutung der N-Acetyltransferase 2, welche für die Inaktivierung der aromatischen Amine verantwortlich ist. Aus dem genetischen Polymorphismus dieses Enzyms resultiert neben einem „Langsam-Acetylierer“ Genotyp ein „Schnell-Acetylierer“. Die Ausprägung „Langsam-Acetylierer“ korreliert durch den verminderten Abbau aromatischer Amine mit einem höheren Risiko für die Entstehung eines Karzinoms. Die Mehrheit der europäischen Bevölkerung zeigt den „Langsam-Acetylierer“ Genotyp. Auch andere Enzyme der Entgiftung und des DNA-Repair Systems wie zum Beispiel die Glutathion S-Transferase konnten mit der Entstehung der Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass auch die genetische Prädisposition eine entscheidende Rolle zu spielen scheint [14]. Ein anderes Agens, welches in Zusammenhang mit der Entstehung des Blasenkarzinoms gebracht wird, ist der Parasit *Schistosoma haematobium*. Er verursacht in der Harnblase eine chronische Zystitis und begünstigt darüber die Entstehung eines Karzinoms. Es handelt sich jedoch fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome. Darüber hinaus werden andere Umweltfaktoren diskutiert, welche als Ursache jedoch noch nicht etabliert sind. Dazu zählen Dieselabgase, chronische Harnwegsentzündungen, eine Radiatio des Beckens sowie Pestizide im Trinkwasser. Hingegen scheinen eine hohe Obst, - und Gemüsezufuhr das Risiko zu verringern [2].

1.1.3 Klassifikation

Das Staging des Blasenkarzinoms erfolgt nach den Kriterien der Union International Contre le Cancer (UICC) durch das sogenannte TNM- System. Die neuste Klassifizierung ist seit 2012 gültig und Bestandteil der aktuellen Leitlinien der European Association of Urology. Primärtumor, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen werden in ihrer Größe und Ausdehnung klassifiziert. Nur durch ein genaues Staging ist es möglich, die verschiedenen Therapieoptionen bei jedem Patienten individuell anzupassen. Der Zusatz „p“ steht für „pathologisch“, was bedeutet, dass die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung in das Staging einbezogen werden. Der Zusatz „c“ steht für „clinical“. Hiermit wird deutlich gemacht, dass das Staging durch klinische Untersuchungen ermittelt wurde. Angaben zum Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa können mit dem Zusatz „L1“ gemacht werden (entsprechend „L0“ bei Fehlen). Das gleiche gilt für eine Haemangiosis carcinomatosa, welche mit „V1“ bzw. „V0“ verschlüsselt werden [15].

Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms nach UICC (2012)

T – Primärtumor

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Ta Nicht-invasives papilläres Karzinom

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe

T2 Tumor infiltriert Muskulatur

T2a Tumor infiltriert innere Hälfte

T2b Tumor infiltriert äußere Hälfte

T3 Tumor infiltriert perivesicales Fettgewebe

T3a mikroskopisch

T3b makroskopisch

T4 Tumor infiltriert Nachbarorgane

T4a Prostata, Uterus, Vagina, Rektum

T4b Bauchwand, Beckenwand

N – Regionäre Lymphknoten

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen

N1 Metastasen in solitären Lymphknoten bis 2cm in größter Ausdehnung

N2 Metastasen in solitären Lymphknoten von 2-5cm, in multiplen Lymphknoten
<5cm in größter Ausdehnung

N3 Metastasen in Lymphknoten >5cm in größter Ausdehnung

M – Fernmetastasen

MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 kein Anhalt für Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

1.1.4 Klassifikation Nicht-invasiver Neoplasmen der Harnblase

Die neueste histopathologische Klassifizierung nicht- invasiver Harnblasenkarzinome aus dem Jahr 2004 basiert auf Richtlinien der WHO in Zusammenarbeit mit der International Society of Urological Pathology (ISUP) [16]. Das Grading gilt nur für papilläre, nichtinvasive Tumore. Die Klassifizierung unterscheidet zwischen urotheliale Papillom, papillären urothelialen Neoplasmen mit niedrig malignem Potenzial (PUNLMP), „low grade“ maligne Tumoren, welche genetisch stabil sind sowie „ high grade“ maligne

ne Tumoren, welche genetisch instabil sind. Viele Autoren verwenden jedoch weiterhin die Klassifikation der WHO aus dem Jahr 1973. Hier wird in urotheliales Papillom, Grad 1- gut differenziert (G1), Grad 2- mäßig differenziert (G2) und Grad 3- schlecht differenzierte (G3) Tumore unterteilt. Grundsätzlich werden den G 1 Tumoren PUNLMP und „low grade“ Tumore zugeordnet. Grad 2 sowie Grad 3 Tumore werden als „high grade“ zusammengefasst [15]. Das Carcinoma in situ (CIS) stellt hingegen eine nichtpapilläre, intraepitheliale Läsion dar und wird den „high grade“ Läsionen zugeordnet [17]. Es ist häufig multifokal und tritt oft in Assoziation mit einem invasiven Tumor auf. 80% der CIS gehen in invasive Harnblasenkarzinome über. Ein prognostischer Wert eines Grading für die invasiven Tumore der Harnblase existiert nicht, da über 80% dieser Tumore als hochmaligne gelten [15].

1.1.5 Pathologisches Typing des Harnblasenkarzinoms

Die histopathologische Typisierung des Harnblasenkarzinoms erfolgt entsprechend der WHO Klassifikation aus dem Jahr 2004. Hiernach sind annähernd 95% der Tumore epithelialen Ursprungs. Davon zeigen ca. 80% einen urothelialen Phänotyp. [15]. Das Urothelkarzinom stellt hierunter den häufigsten Tumor dar. Generell kann ein maligner Tumor der Harnblase verschiedene histologische Bandbreiten aufweisen. Dadurch entstehen Entitäten mit verschiedensten Subtypisierungen. Vor allem das Urothelkarzinom hat vielfach verschiedene Differenzierungen. Allen voran ist das am häufigsten vorkommende Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung zu nennen. Auch die glanduläre Differenzierung ist nicht selten [18]. Die folgende Tabelle zeigt die WHO- Typisierung der Tumoren der Harnblase (2004) [15].

Histologische Klassifikation von Tumoren der Harnblase

1 Urotheliale Tumoren

1.1 Noninvasive urotheliale Neoplasien

1.1.1 Urotheliales Papillom

1.1.2 Urotheliales Papillom, invertierter Typ

1.1.3 Nichtinvasive urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potential

1.1.4 Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom »low grade«

- 1.1.5 Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom »high grade«
- 1.1.6 Urotheliales Karzinom in situ
- 1.2 Invasive urotheliale Neoplasien
 - 1.2.1 Infiltrierendes Urothelkarzinom
 - 1.2.2 Infiltrierendes Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung
 - 1.3.3 Infiltrierendes Urothelkarzinom mit glandulärer Differenzierung
 - 1.3.4 Infiltrierendes Urothelkarzinom mit throphoblastischer Differenzierung
 - 1.3.5 Infiltrierendes Urothelkarzinom nestförmige Variante
 - 1.3.6 Infiltrierendes Urothelkarzinom mikrozystische Variante
 - 1.3.7 Infiltrierendes Urothelkarzinom mikropapilläre Variante
 - 1.3.8 Infiltrierendes Urothelkarzinom Lymphoepitheliom-ähnliche Variante
 - 1.3.9 Infiltrierendes Urothelkarzinom lymphomähnliche Variante
 - 1.3.10 Infiltrierendes Urothelkarzinom plasmazytoide Variante
 - 1.3.11 Infiltrierendes Urothelkarzinom sarkomatoide Variante
 - 1.3.12 Infiltrierendes Urothelkarzinom riesenzellige Variante
 - 1.3.13 Infiltrierendes Urothelkarzinom undifferenzierte Variante
- 2 *Plattenepitheliale Neoplasien*
 - 2.1 Plattenepitheliales Papillom
 - 2.2 Plattenepithelkarzinom
 - 2.3 Verruköses Karzinom
- 3 *Glanduläre Neoplasien*
 - 3.1 Villöses Adenom
 - 3.2 Adenokarzinom
 - 3.3 Adenokarzinom mit enteraler Differenzierung
 - 3.4 Adenokarzinom mit muzinöser Differenzierung

3.5 Adenokarzinom mit siegelringzelliger Differenzierung

3.6 Adenokarzinom mit klarzelliger Differenzierung

4 Neuroendokrine Tumoren

4.1 Kleinzellige Karzinom

4.2 Karzinoid

4.3 Paragangliom

5 Melanozytäre Tumoren

5.1 Malignes Melanom

5.2 Nävus

6 Mesenchymale Tumoren

6.1 Rhabdomyosarkom

6.2 Leiomyosarkom

6.3 Angiosarkom

6.4 Osteosarkom

6.5 Malignes fibröses Histiozytom

6.6 Leiomyom

6.7 Hämangiom

6.8 Andere

7 Hämoepoetische und lymphatische Tumoren

7.1 Malignes Lymphom

7.2 Plasmozytom

8 Verschiedene Tumoren

8.1 Karzinom der Skenischen-, Cowper- und Littre-Drüsen

8.2 Metastatische Tumoren und Tumorübergriff von anderen Organen

1.1.6 Metastasierung

Die lymphogene Metastasierung des Urothelkarzinoms ist stadienabhängig. Bei pT1 Tumoren liegt sie bei 5%, bei einer pT2 Situation bei 23%, bei pT3 Tumoren schon bei 46%, sowie bei pT4 Tumoren bei 42%. Die häufigste lymphogene Metastasenlokalisation ist der Bereich um die Fossa obturatoria, der A. iliaca externa, seltener um die A. iliaca communis und die A. hypogastrica. Hämatogene Metastasen findet man bei 7-16% der Patienten. Eine Fernmetastasierung betrifft vor allem Leber, Lunge und Skelett. Selten sind Nebennieren, Schilddrüse und ZNS betroffen [19].

1.1.7 Prognosefaktoren

Tumorstadium und Differenzierungsgrad sind die primären Prognosefaktoren des Harnblasenkarzinoms. Sie bestimmen die möglichen Therapieoptionen. Zellzyklusproteine, zum Beispiel das Tumorsuppressorgen p53, andere Regulatoren des Zellzyklus (z.B. p21) sowie Zelladhäsionsmoleküle (E-Cadherin) scheinen in der Frage nach Progression und Rezidiv ebenso eine Rolle zu spielen. Sie sind aktuell noch Bestandteil verschiedener Studien und haben noch keine klinische Relevanz. Gegenwärtig existiert kein prognostischer Marker, welcher den Krankheitsverlauf und Therapieerfolg suffizient vorher-sagbar macht [20].

1.1.8 Klinik

Das klassische Leitsymptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Makrohämaturie, welche bei annähernd 85% der Patienten zu finden ist [21]. Ebenso treten in einer nicht unerheblichen Anzahl auch eine Mikrohämaturie sowie eine Leukozyturie auf. Die Hämaturie als Früh,- oder Spätsymptom steht in keinem Zusammenhang mit der Größe und Ausdehnung des Tumors. Große Tumoren reduzieren die Blasenkapazität, sodass es zu einer erhöhten Miktionsfrequenz kommen kann. Tumore am Blasen Hals sowie solche, die eine große Fläche einnehmen, können zu einer irritativen Symptomatik führen (zum Beispiel Dysurie oder imperativer Harndrang). Darüber hinaus kann eine schmerzhaft Miktions auftreten. Flankenschmerz und alle Symptome die durch eine Obstruktion der ableitenden Harnwege entstehen, treten bei fortgeschrittenen Karzinomen auf [19].

1.1.9 Diagnostik

Der erste Schritt in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms besteht in der Anamnese und der körperlichen Untersuchung. Gezielte Fragen nach Hämaturie und geändertem Miktionsverhalten, sowie nach generellen Symptomen einer malignen Erkrankung wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust können bereits erste Aufschlüsse geben. Die körperliche Untersuchung sollte laut Leitlinien der EAU eine bimanuelle rektale und vaginale Untersuchung beinhalten. Vor allem bei lokal fortgeschrittenen Tumoren kann hier eine palpable Masse getastet werden [22].

1.1.10 Bildgebende Verfahren

Sonographie

Initialdiagnostik in der Abklärung einer Hämaturie sowie zur Beurteilung der Harnwege ist die Sonographie. Diese nicht- invasive, belastungsarme Untersuchung erlaubt die Beurteilung der Nieren und ableitenden Harnwege, einer etwaigen Hydronephrose oder Füllungsdefekte der Harnblase. Jedoch ist die Bedeutung des Ultraschalls hinsichtlich der Detektion eines Tumors begrenzt. Trabekulierungen oder Blasenwandverdickungen im Zuge einer Prostatahyperplasie können einen Tumor simulieren. Kleinere Tumoren sowie Carcinomata in situ können oftmals nicht erkannt werden [23].

Intravenöse Urographie

Mit Hilfe der Intravenösen Urographie (IVU) ist es möglich, große Tumoren als Füllungsdefekte der Blase zu identifizieren. Des Weiteren dient es vor allem zur Detektion von Veränderungen im oberen Harntrakt sowie Harntransportstörungen im Bereich der Uretereinmündung, welche auf das Vorliegen eines urothelialen Zweitumors hinweisen können [23]. Die obligate Anwendung der IVU als Hämaturieabklärung wird kontrovers diskutiert und gehandhabt [19].

Computertomographie

Laut EAU wird in vielen Zentren die Computertomographie als Alternative zur IVU gehandhabt. Es lassen sich hiermit bessere Aussagen über invasive Tumoren, vor allem des oberen Harntraktes treffen. Das Urothel ist in der Nativdiagnostik nur unzureichend beurteilbar [19].

1.1.11 Zystoskopie

Goldstandard in der Diagnosestellung und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms ist die Zystoskopie. Hier wird mit Hilfe starrer und/oder flexibler Instrumente und Weißlicht die Blase nach etwaigen Läsionen untersucht und Gewebeprobe(n) im Rahmen einer transurethralen Resektion der Blase (TURB-B) entnommen. Eine sorgfältige Beschreibung des Befundes inklusive Größe, Lokalisation, Anzahl der Läsionen sowie Erscheinungsbild ist notwendig. Der nächste Schritt in der Diagnosestellung ist die pathologische Untersuchung der entnommenen Proben, was essentiell für das korrekte Staging des Tumors ist [24]. Zunehmend an Bedeutung gewinnt die Fluoreszenzzystoskopie. Hierbei wird ein Photosensibilisator intravesikal oder systemisch appliziert, welcher sich im Tumorgewebe anreichert. Durch spezielle Endoskopiesysteme kann das fluoreszierende Gewebe dann detektiert werden. Mehrere Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass die Fluoreszenzzystoskopie vor allem in der Detektion des Carcinoma in situ Vorteile gegenüber der konventionellen Zystoskopie hat. Die Sensitivität für die Detektion eines Harnblasentumors liegt in Studien bei >90%, die Spezifität jedoch bei 61% [25]. Das signifikant hohe Risiko eines Residualtumors nach der ersten TUR sowie die Möglichkeit der histologischen Unterbewertung der Läsion durch den Pathologen (9-49% der Proben), ließ vor Jahren viele Autoren den Einsatz der Fluoreszenzzystoskopie empfehlen. Der eindeutige Vorteil lag ihnen zu Folge in der besseren Visualisierung der Läsionen und somit reduziertem Risiko einer inkompletten Resektion [26]. Das Verfahren zählt heute zur Standarddiagnostik [27]. Die EAU empfiehlt in diesem Zusammenhang eine zweite TUR immer dann, wenn die erste Untersuchung inkomplett war und wenn es sich um einen „high -grade“ Tumor sowie einen T1 Tumor handelt. Hierbei gibt es jedoch keinen einheitlichen Konsens über die Zeitspanne zwischen den Untersuchungen. Die meisten Autoren empfehlen einen Zeitraum von 2-6 Wochen [22].

1.1.12 Urinzytologie

Eine hoch spezifische, nicht -invasive Ergänzung im Anschluss an die Zystoskopie ist die Urinzytologie. Hier wird mittels Spontanurin oder Spülzytologie Urin gewonnen, welcher im Anschluss zytopathologisch untersucht wird. Diese Untersuchungsmethode wird vor allem zur Kontrolle und Detektion eines neuen Tumors bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom in der Vorgeschichte angewendet. Die Methode hat eine Spe-

zifität von bis zu 100%, sowie eine Sensitivität von 80-90% in der Detektion von „high - grade“ Tumoren. Weitaus geringere Sensitivitätsraten von 35-65% zeigen sich bei „low - grade“ Tumoren. Der genauen Untersuchung der Proben bedarf es der Expertise eines Zytopathologen, womit diese Methode stark Untersucherabhängig ist [24].

1.1.13 Tumormarker

Urintests, die tumorassoziierte Moleküle, Genexpressionen und chromosomale Veränderungen nachweisen, existieren auch für das Harnblasenkarzinom. BTA- Stat, BTA-TRAK oder NMP22 sind nur einige Beispiele. Studien zeigen, dass im Vergleich zur Urinzytologie, solche Marker eine signifikant höhere Sensitivität aufweisen. Trotzdem ist hinsichtlich Spezifität die Urinzytologie deutlich führend. Die Rolle solcher Tests mit der Suche nach Tumormarkern ist gegenwärtig in der klinischen Praxis noch nicht definiert [24].

1.1.14 Staging

Das Staging des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms sollte eine IVU und/oder abdominopelvine Computertomographie, sowie bei Symptomatik oder erhöhter alkalischer Phosphatase eine Skelettszintigraphie umfassen [22]. Ziel des Stagings ist die genaue Beurteilung des Ausmaßes der Tumorausbreitung, die Lymphknotenbeteiligung sowie die Metastasierung in andere Organe. Der Nutzen im Einsatz der Computertomographie besteht in der Detektion von Tumoren, mit Ausbreitung in das perivesikale Fettgewebe und angrenzende Organe (T3b-T4b). Das Verfahren ist hingegen für die Unterscheidung von Ta- bis T3a-Tumoren nicht geeignet. Mikroskopische Fettgewebsinfiltration kann somit nicht beurteilt werden. Die Exaktheit in der Beurteilung der extravesikalen Tumorausbreitung beträgt hierbei 55-92%. Ebenso wird eine Lymphknotenmetastasierung nur mit einer Genauigkeit von 70-90% erfasst. Die Exaktheit des MRT ist hier vergleichbar mit der des CT. Für die Erkennung von Knochenmetastasen steht neben der Knochenszintigraphie auch das MRT zur Verfügung [22].

1.1.15 Therapie des oberflächlichen Urothelkarzinoms

Ziel der Therapie der Ta, Tis und T1 Tumore ist die Verhinderung der Progression zum muskelinvasiven Karzinom [28]. Initialer Behandlungsschritt aller Urothelkarzinome, sowohl diagnostisch als auch therapeutisch, ist die TUR-B. Im Anschluss daran hat sich die intravesikale Instillationstherapie mit einem Chemotherapeutikum (Mitomycin, Epi-

rubicin, Valrubicin) oder einem Immuntherapeutikum (BCG, Interferon) etabliert [29]. Im Laufe der Jahre hat sich BCG zum Mittel der Wahl in der adjuvanten Therapie entwickelt. Es verzögert nachweislich das Auftreten eines Rezidives im Vergleich zur TUR-B allein und verringert die Progression bei papillären und CIS Tumoren [28]. Auch im Wirksamkeitsvergleich mit anderen Substanzen ist BCG klar führend, beispielsweise in der besseren Wirkung einer BCG Erhaltungstherapie gegenüber Mitomycin [29]. Auch im Vergleich BCG versus Epirubicin zeigt BCG deutlich bessere Ergebnisse [30]. So empfiehlt die EAU in der Behandlung des oberflächlichen Urothelkarzinoms für Ta und T1 Tumore die TUR-B in Kombination mit einer adjuvanten Instillationstherapie, vornehmlich mit BCG. Für Patienten mit einem CIS empfiehlt sie weiterhin die TUR-B mit BCG Erhaltungstherapie sowie die radikale Zystektomie bei Tumorpersistenz oder Rezidiv (EAU). Das Vorliegen einer T1GIII Situation wird hinsichtlich der optimalen Therapie in der Literatur immer noch kontrovers diskutiert. Die hohe Tendenz zum Progress lässt einige Autoren die direkte radikale Zystektomie empfehlen. Für ausgewählte Patienten scheint die konservative Therapie jedoch durchaus eine Option [31].

1.1.16 Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Während der letzten 30 Jahre hat sich die radikale Zystektomie als Mittel der Wahl in der Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms etabliert. Durch kontinuierlichen Fortschritt in internistischer, operativer und anästhesiologischer Therapie, sowie der Weiterentwicklungen der rekonstruktiven Harnableitung, hat sich die perioperative Morbidität und Mortalität signifikant verbessert [32]. Hinzu kommt die deutlich gestiegene Lebensqualität der Patienten, die sich einer derartigen Operation unterzogen [33].

1.1.17 Operative Therapie

Die radikale Zystektomie kombiniert mit einer adäquaten Lymphadenektomie ist die Standardtherapie in der Behandlung des „high-grade“, muskelinvasiven Urothelkarzinoms [34]. Die Begründung dieses Vorgehens lässt sich durch mehrere Argumente erklären: Neben den niedrigsten Lokalrezidivraten, den besten Langzeitüberlebensraten, sowie der verbesserten perioperativen Morbidität und Mortalität ist es möglich, durch die pathologische Untersuchung des kompletten Resektates und des Lymphknotenpaketes, den Tumor genauestens pathologisch zu typisieren. Dies wiederum macht es

möglich, selektiv die nachfolgende adjuvante Therapie zu bestimmen. Es hat sich gezeigt, dass im Vergleich dazu, die Chemotherapie alleine diesen Anforderungen nicht gerecht werden konnte. Auch die Strahlenresistenz des Tumors macht das operative Verfahren zur Therapie der Wahl [35]. Gemäß der Leitlinien der EAU ist die radikale Zystektomie mit Lymphadenektomie bei allen Patienten mit T2 Tumoren bis T4a Tumoren indiziert. Andere Indikationen beinhalten „high- grade“ Tumore und rezidivierende oberflächliche Tumore, BCG resistente CIS, T1GIII Tumore, sowie großflächige papilläre Tumoren, die mittels intravesikaler Therapie und TUR-B nicht zu therapieren sind. Das operative Verfahren beinhaltet beim Mann die Entfernung der Harnblase, der Prostata und der Samenblasen. Aus diesem Grund ist es genauer als „Zystoprostatektomie“ zu bezeichnen. Abhängig vom lokalen Tumorausmaß besteht zudem die Möglichkeit einer Potenserhaltung durch Schonung der neurovaskulären Bündel. Konzepte der prostataschonenden Chirurgie werden kontrovers diskutiert. Studien bestätigen die Vermutung, dass durch die sogenannte PSC (prostate-sparing cystectomy), verbesserte Ergebnisse hinsichtlich der erektilen Funktion erzielbar sind. Die Nachteile dieses Verfahrens sind jedoch erheblich. Zum Einen ist es möglich, dass der Tumor die Prostata mitbefällt, was bei Belassen zum Rezidiv führt. Auch gibt es die Möglichkeit des simultanen Vorliegens eines unerkannten Prostatakarzinoms (bei bis zu 41% gemäß EAU Guidelines) [22], welches bei diesem Verfahren somit nicht therapiert würde. Zum anderen zeigten sich nach PSC signifikant höhere Rezidivraten sowie ausgedehnte und seltene Metastasierungsmuster. Das Verfahren sollte ausschließlich bei einem hochselektionierten Patientengut diskutiert werden [36]. Bei der Frau umfasst die Operation in der Regel die Entfernung der Harnblase, des Uterus, der Adnexe, des Vaginaldaches sowie der Urethra (DGU Leitlinien). Zur radikalen Zystektomie gehört darüber hinaus als obligater Bestandteil die pelvine Lymphadenektomie. Diese Lymphknotendissektion umfasst die Lymphknoten der Fossa obturatoria sowie entlang der Vasa iliaca externa bis zum Abgang der A. iliaca interna. Diese standardmäßige Methode wird in dieser Arbeit mit „Level 1“ bezeichnet. Der Nutzen der erweiterten Lymphadenektomie rund um die A. iliaca communis sowie prä-sacral (Level 2) und von der A. mesenterica inferior, paracaval und paraaortal bis zum Diaphragma (Level 3) ist aktuell Bestandteil vieler Studien. Die gegenwärtigen Daten zum klinischen Ergebnis einer erweiterten Lymphadenektomie werden laut EAU kontrovers diskutiert. Es hat sich gezeigt, dass sich

eine erweiterte Lymphadenektomie positiv auf das Langzeitüberleben auswirkte. So können Patienten mit einem pN2 und pN3 Status durch eine extendierte Lymphadenektomie ein 10-Jahres Langzeitüberleben von 24% erreichen. Generell profitieren nodal positive Patienten mit einem verbesserten Überleben, wenn mehr als 13 Lymphknoten entfernt werden. Durch die Entfernung der Mikrometastasen führt die extendierte Lymphadenektomie auch bei Patienten mit einer pN0 Situation zu einem verbesserten Überleben. Hier wird eine Entfernung von mindestens 16 Lymphknoten gefordert [19]. Der kurative Ansatz hingegen ist immer noch unbekannt. Auf den Wert der Lymphknotendisektion vor allem als prognostischer Marker, soll im Laufe dieser Arbeit noch näher eingegangen werden. Die Inzidenz eines sekundären urethralen Malignoms bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom liegt bei 6% [19]. Aus diesem Grund empfiehlt die DGU die Urethrektomie bei positivem Schnellschnitt des urethralen Absetzungsrandes sowie bei Befall der prostatistischen Harnröhre. Nach EAU Leitlinien ist die Urethrektomie indiziert, wenn es sich um einen positiven Absetzungsrand handelt, wenn sich der Primärtumor am Blasen Hals oder in der Urethra (bei der Frau) befindet oder wenn der Tumor eine ausgedehnte Prostatinfiltration aufweist.

1.1.18 Organerhaltende Therapie

Die Entwicklung einer organerhaltenden Therapie wurde seit den achtziger Jahren von mehreren großen Zentren betrieben. Dabei handelt es sich um einen multimodalen Therapieansatz, in Form einer TURB, gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie. Die Radiatio allein als First-line Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ist obsolet. Für das metastasierte Harnblasenkarzinom wird die Radiotherapie als palliativer Therapieansatz jedoch routinemäßig gebraucht [36]. Bei annähernd vergleichbaren Überlebensraten in einigen Studien ist das multimodale Therapiekonzept jedoch umstritten. Zum einen ist es nur bei selektionierten Patienten eine Alternative zur Zystektomie. Das sind in der Regel Patienten mit nicht metastasierten, kleinen Tumoren (T2) ohne assoziiertes CIS, deren eventuelle Komorbiditäten eine anschließende Chemotherapie erlauben. Zum anderen ist zu bedenken, dass etwa ein Drittel der Patienten nicht auf die Therapie anspricht. Für diese Patienten ermöglicht dann die radikale Zystektomie die beste Möglichkeit eines kurativen Ansatzes. Insgesamt müssen annähernd 20-40% der Patienten mit organerhaltender Therapie im Laufe der Behandlung radikal zystektomiert werden. Hierbei können sich erhebliche Schwierigkeiten im Anschluss an

eine pelvine Radiatio ergeben, um eine kontinente HAL anzulegen [37]. Hohe krankheitsbezogene Komplikationsraten wie Blutungen, Inkontinenz oder reduzierte Blasenkapazität beeinträchtigen die Lebensqualität [38]. Der Einsatz einer präoperativen Bestrahlung mit 40-50 Gy zeigte laut EAU in verschiedenen, älteren retrospektiven Studien verbesserte Lokalrezidivraten, wird jedoch nicht generell empfohlen [22]. Einige Studien belegten diesen Vorteil jedoch nur bei T3b Tumoren. Die Daten verschiedener prospektiver Studien unterstützen keinen generellen Gebrauch einer präoperativen Radiotherapie. Eine große deutsche Studie belegte nahezu gleiche Überlebensraten verglichen mit einer radikalen Zystektomie mit dem Vorteil in einer funktionsfähigen Blase in annähernd 50% der Patienten. Dies gilt auch für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor, die aufgrund ihrer Multimorbidität für eine Operation nicht in Frage kommen. Auch die Brachytherapie findet vor allem in Europa bei ausgewählten Patienten Einsatz. Welche Patienten von einer Bestrahlung am meisten profitieren ist aktuell noch Bestandteil der Forschung [39]. Generell bleibt laut Leitlinien der EAU die radikale Zystektomie Mittel der Wahl und ist der alleinigen Strahlentherapie definitiv überlegen.

1.1.19 Chemotherapie

Neoadjuvante Chemotherapie

Nach intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten konnte der Stellenwert einer neoadjuvanten Chemotherapie genauer präzisiert werden, obgleich diese weiterhin kontrovers diskutiert wird. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil von 5% für Patienten mit einer cisplatinhaltigen Kombinationstherapie im Vorfeld einer operativen Therapie gegenüber denen mit Zystektomie bzw. Strahlentherapie alleine. Für Patienten mit Cisplatin-Monotherapie konnte kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. [40]. Die Leitlinien der EAU empfehlen die neoadjuvante Therapie nicht bei Patienten mit einem Performance Score >2 sowie bei kompromittierter Nierenfunktion.

Adjuvante Chemotherapie

Auch die Rolle einer adjuvanten Chemotherapie ist gegenwärtig nicht klar definiert. Patienten mit fortgeschrittenem Tumor und positivem Nodalstatus scheinen von einer adjuvanten Chemotherapie zu profitieren [41].

Chemotherapie beim metastasierten Urothelkarzinom

Lange Zeit galt die Kombinationstherapie mit MVAC, bestehend aus Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin als Mittel der Wahl in der systemischen Chemotherapie des metastasierten Urothelkarzinoms. Als neuer Standard setzte sich in der Erstlinientherapie die Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin (GC) durch. Im Vergleich zu MVAC zeigten sich in einer großen Studie nahezu gleiche Überlebensraten bei jedoch erheblich geringerer Toxizität und somit verringerten Nebenwirkungsraten. Die Hoffnung der neuen Substanz Pemetrexed als Zusatz zur GC Therapie konnte sich aufgrund hoher Toxizitätsraten und geringem tumorinhibierendem Effekt nicht bestätigen. Nach den Leitlinien der EAU sind mehr als 50% der Patienten aufgrund eines schlechten Performance Scores oder einer verschlechterten Nierenfunktion für eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet. In solchen Fällen empfiehlt die EAU den Einsatz von Carboplatin als Monotherapie oder in Kombination [22]. In der Zweitlinientherapie liegen bisher keine standardisierten Therapieprotokolle vor. Die Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Paclitaxel gilt als Alternative und scheint vor allem bei lymphknotenmetastasierten Patienten, sowie bei Patienten, die cisplatinhaltig vorbehandelt und eine Ansprechen über mindestens 18 Monaten aufwiesen, einen Benefit zu haben [40]. Einzig Vinflunin, ein Tubulin- und Mitoseinhibitor, ist beim fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorleiden als Zweitlinientherapeutikum zugelassen [22]. Mehrere Studien konnten die Effektivität des Medikamentes als Monotherapeutikum darlegen [42].

1.1.20 Palliative Therapie

Palliative Therapiemaßnahmen in der Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms dienen der Verbesserung der Lebensqualität, der Verhinderung von Tumorkomplikationen und der lokalen Tumorkontrolle. Blutungen der Harnblase können durch transurethrale Blutstillung, intravesikale Ballondistension oder Instillation von 1-5%iger Formalinlösung therapiert werden. Auch die transfemorale Embolisation einer oder beider Arteriae iliacae internae kann in ausgewählten Fällen versucht werden. Eine Radiotherapie bei lokalen Schmerzen, eine einfache Harnableitung bei tumorbedingter Harntransportstörung, wobei im individuellen Fall auch eine Ableitung mit Verwendung von Darmanteilen vorzuziehen ist, sowie eine palliative Zystektomie bei nichtstillbarer Blu-

tung oder lokalen Symptomen wird empfohlen [43]. Auch die Kombinationstherapie aus Gemcitabin, Paclitaxel und Cisplatin zeigt relevante Ansprechraten und kann in palliativer Absicht gegeben werden [44]. Die Resektion von Metastasen kann in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie bei ausgewählten Patienten zu einer längerfristigen Tumorkontrolle führen, sowie im Einzelfall sogar einen kurativen Ansatz haben [45].

1.1.21 Potenziell neue Therapieansätze

Stimulation der Angiogenese ist ein wichtiges Charakteristikum aller Tumore, was zu Wachstum und Progress führt. In mindestens einer Studie hat sich gezeigt, dass Mikrogefäßdichte ein unabhängiger prognostischer Faktor im Krankheitsprogress des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ist. Diese Erkenntnis konnte sich in anderen unabhängigen Studien bis jetzt nicht bestätigen. Unabhängig davon wurden verschiedene proangiogenetische Faktoren im Harnblasenkarzinom nachgewiesen. Der vascular endothelial growth factor (VEGF) spielt hier die größte Rolle. Das extrazelluläre Matrixprotein Thrombospondin-1 (TSP-1) ist der einzige Antiangiogenesefaktor, welcher in menschlichen Harnblasenkarzinomen untersucht wurde. Patienten mit einer verminderten Expression von Thrombospondin-1, wiesen sowohl eine vermehrte Rezidivrate, als auch ein reduziertes Langzeitüberleben auf. Diese Erkenntnis scheint die Vermutung, verschiedene Zielmoleküle der Angiogenese als therapeutische Ergänzung zu gebrauchen, zu bestätigen. Vor allem die Wirkverstärkung der Chemotherapeutika soll so erreicht werden. Auch die Cyclooxygenase 2 (COX 2), welche in Tumorausbildung und Entzündungsreaktionen eine Rolle spielt, wurde in Gewebeproben von Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom untersucht. Hohe Raten von COX 2 korrelierten positiv mit dem Krankheitsverlauf der Patienten. Diese und andere neue Therapieansätze sind aktuell noch Gegenstand der Forschung [20].

1.2 Harnableitungen nach Zystektomie

Durch die Notwendigkeit Urin aus dem Körper zu entfernen, müssen die ableitenden Harnwege rekonstruiert werden um ihre Funktion sicher zu stellen. Die Wahl der Harnableitung erfolgt hinsichtlich Sicherheit im onkologischen Outcome, geringen Komplikationsraten sowie einer optimalen Anpassung an die individuellen Lebensgewohnheiten und kann für Patienten hinsichtlich ihres medizinischen Status unterschied-

lich sein. Es wird zwischen inkontinenten und kontinenten Harnableitungen unterschieden [42].

1.2.1 Inkontinente Harnableitungen

1.2.1.1 Ureterokutaneostomie

Die Ureterokutaneostomie stellt die einfachste Form einer Harnableitung dar [46]. Hierbei erfolgt entweder die direkte Ausleitung eines Ureters in die Haut, wobei der kürzere Ureter durch eine End-zu-Seit-Anastomose mit dem anderen verbunden wird (Transuretero-ureterokutaneostomie) oder es werden beide Ureteren direkt mit der Haut anastomosiert. Der Vorteil einer Ureterokutaneostomie besteht in der geringeren Invasivität sowie der kürzeren Hospitalisation im Vergleich zu anderen Harnableitungsformen [47]. Der entscheidende Nachteil dieser Methode liegt in der hohen Stenoserate des Ureters im Hautniveau, welche mit >50% angegeben wird. Die Folge sind häufige Harnwegsinfektionen, rezidivierende Abszesse, Nekrosen sowie Nierenfunktionsstörungen [46]. Die häufigen Komplikationsraten bedingen oftmals die lebenslange Schienung der Harnleiter. Die Indikation der Ureterokutaneostomie beschränkt sich fast ausschließlich auf die palliative Harnableitung bei weit fortgeschrittenen Tumoren, sowie bei sehr alten, multimorbiden Patienten, bei denen eine Darmoperation nicht möglich ist [19].

1.2.1.2 Ileumconduit

Das Ileumconduit ist die häufigste und damit etablierteste Form der Harnableitung. Hierbei wird ein 15-20cm langes distales Ileumsegment proximal der Ileozökalklappe isoliert, welches im Anschluss als Stoma in die Haut implantiert wird. Dies wird in aller Regel über dem rechten M. rectus abdominis platziert. Die beiden Ureteren werden am oralen Ende des Segmentes refluxiv implantiert. Der Nachteil dieser technisch einfachen Form der Harnableitung sind ihre relativ häufigen Langzeitkomplikationen. Diesbezüglich machen Stomakomplikationen den größten Anteil aus. Retraktion oder Stenose des Stomas sowie Hautläsionen finden sich in 31% der Patienten. Dies wiederum kann zu Harnwegsobstruktion mit nachfolgenden Harnwegsinfekten führen. In 10-15% der Fälle entwickelt sich eine parastomale Hernie [46]. Indiziert ist das Verfahren vor allem bei älteren Patienten und fortgeschrittenem Karzinom. Kontraindikationen sind

chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn) sowie in Einzelfällen eine vorangegangene Radiatio [19].

1.2.1.3 Jejunum Conduit

Die Möglichkeit der Verwendung von Jejunumanteilen ist prinzipiell ebenfalls möglich. Das in den 70er Jahren häufig beschriebene „jejunal conduit syndrome“ hat diese Methode jedoch heute verdrängt. Durch die resorptiven Eigenschaften des Jejunums kam es hier häufiger zu Elektrolytentgleisungen wie Hypochlorämie, Hyponatriämie und Hyperkaliämie, was klinisch eine Dehydratation und Lethargie zur Folge hatte [46].

1.2.1.4 Kolonconduit

Für die Anlage eines Kolonconduits kann man das Colon transversum, das Colon sigmoideum oder den zökalen Darmbereich verwenden [48]. Indiziert ist diese Methode als Alternative zum Ileumconduit, wenn der Patient im Vorfeld eine Radiatio erhalten hat. Man geht davon aus, dass das Colon transversum, im Gegensatz zum Dünndarm, bei einer Radiatio des Beckens nicht im Bestrahlungsfeld liegt und somit ohne radiogene Folgeschäden ist [19].

1.2.2 Kontinente Harnableitungen

1.2.2.1 Ureterosigmoidostomie (Harnleiterdarmimplantation, HDI)

Die Ureterosigmoidostomie stellt die älteste Form der Harnableitung dar. Bei diesem Verfahren, werden die Ureteren in das Colon sigmoideum implantiert. Zur Vermeidung von Reflux des Stuhl-Uringemisches in die oberen Harnwege (durch das Hochdrucksystem des distalen Kolon in das Niederdrucksystem der Harnwege) werden die Harnleiter antirefluxiv, das heißt unter Ausbildung eines submukösen Tunnels, implantiert. Voraussetzung ist die Suffizienz des analen Sphinkters für flüssigen Stuhl [48]. Dennoch ist die Inkontinenz eines der häufigen Probleme nach HDI. Des Weiteren finden sich häufig Komplikationen in Form von metabolischen Azidosen, rezidivierenden Harnwegsinfekten bis hin zu Pyelonephritiden oder Stenosen an der Anastomose. Eine schwerwiegende Langzeitfolge ist die Ausbildung eines Adenokarzinoms im Bereich der ureterointestinalen Anastomose, weswegen im Verlauf regelmäßig endoskopische Kontrollen stattfinden sollten. Die Indikation für diese Form der Harnableitung ist heute zunehmend weniger gegeben. Frauen, die für einen orthotopen Blasenersatz nicht ge-

eignet sind oder kein katheterisierbares Stoma wünschen, sowie Männer, die simultan urethrektomiert wurden, kommen für dieses Verfahren in Frage. Kontraindikationen sind entzündliche oder polypöse Dickdarmerkrankungen [19].

1.2.2.2 Sigma-Rektum-Pouch

Die über Jahre andauernde Modifikation der Ureterosigmoidostomie zur Komplikationsreduktion führte schließlich zum Sigma-Rektum-Pouch [49]. Der Vorteil besteht in der Bildung eines Pouches am rektosigmoidalen Übergang. Hierzu wird der Darm in einer Länge von 15-20cm longitudinal eröffnet und anschließend Seit-zu-Seit anastomosiert. In den U-förmig gefalteten Pouch, welcher nun als Niederdruckreservoir dient, werden die Ureteren antirefluxiv im Sinne einer submukösen Tunnelung implantiert [50]. Das entstandene Niederdrucksystem am rektosigmoidalen Übergang schafft im Vergleich zur Ureterosigmoidostomie bessere Kontinenzraten bis hin zu Tageskontinenzraten von 100% [51]. Dadurch, dass benötigte Darmabschnitte nicht isoliert werden müssen, sind die Komplikationsraten solcher Operationen geringer [49]. Indiziert ist diese Form der Harnableitung, bei allen Patienten mit suffizientem Analsphinkter die eine kontinente Harnableitung erhalten und für einen orthotopen Blasenersatz nicht geeignet sind. Kontraindikationen sind auch hier entzündliche oder polypöse Dickdarmerkrankungen, vorangegangene Bestrahlung im kleinen Becken, Dickdarmoperationen aufgrund eines malignen Geschehens sowie Patienten mit einer T4 Situation [50].

1.2.2.3 Orthotoper Harnblasenersatz (Ileumneoblase)

Den Leitlinien der EAU zufolge ist der orthotope Harnblasenersatz in verschiedenen großen Zentren das Mittel der Wahl zur Rekonstruktion der ableitenden Harnwege nach radikaler Zystektomie sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Hierfür wird hiernach am häufigsten das terminale Ileum verwendet. Die Verwendung von Colon ascendens inklusive Zökum und Sigmoid wird deutlich seltener praktiziert. Darmersatzblasen sind der natürlichen Harnblase mit ihren Funktionen am ähnlichsten und haben so einen hohen Akzeptanzgrad unter Patienten [19]. Bei einer ilealen Neoblase wird ein circa 60cm langer Abschnitt des terminalen Ileums isoliert und nach Detubularisierung durch Formung eines Reservoirs so modifiziert, dass ein Niederdrucksystem entsteht. Die Neoblase wird orthotop platziert und urethral anstomosiert. Die Harnleiterimplantation kann durch verschiedene Techniken erfolgen. Generell gibt es bei der Anlage dieser

Harnableitung verschiedene Methoden [48]. Langzeitkomplikationen sind laut EAU vor allem Tagesinkontinenz (8-10%), nächtliche Inkontinenz (20-30%) sowie eine Urinretention (4-12%, insbesondere bei Frauen). Der potentiell mögliche Vitamin B12 Mangel und die längerfristig entstehende metabolische Azidose kann medikamentös behoben werden. Indiziert ist diese Methode bei allen motivierten, medizinisch geeigneten Patienten. Kontraindikationen sind Tumorbefall der proximalen Urethra, chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie eine deutlich reduzierte Nierenfunktion [19].

1.2.2.4 Harnblasenersatz mit kontinentem kutanem Stoma

Die Idee dieser Formen der kontinenten Harnableitung ist die Bildung eines großlumigen Niederdruckreservoirs, welches über ein katheterisierbares Stoma entleert werden kann. Die verschiedenen Möglichkeiten wurden in den vergangenen Jahren mehrfach modifiziert, wobei sich vor allem der Ileozökalpouch etabliert hat. Hier werden 10-15cm Zökum und Colon ascendens sowie zwei Schlingen des terminalen Ileums inklusive der Bauhinschen Klappe aus der Darmkontinuität ausgeschalten und durch Detubularisierung zu einem Pouch geformt. Die Uretern werden antirefluxiv im Sinne einer submukösen Tunnelung implantiert. Der Kontinenzmechanismus kann entweder über einen Ileuminvagnationsnippel oder über den Appendix erfolgen, wobei die Verwendung letzteren heute am gebräuchlichsten ist. Das Stoma wird in aller Regel am Nabel angelegt und kann dann vom Patienten einmalkatheterisiert werden. Stomastenosen sind mit 19,2% der Fälle die häufigste Komplikation. Auch Obstruktionen der ureterointestinalen Anastomose sowie Steinbildungen können Vorkommen. Kontinenzraten von 96% der Patienten mit einem Appendixnabelstoma sowie 89,5% der Patienten mit einem Ileuminvagnationsnippel machen den Mainz-Pouch I zu einer sicheren Alternative zum orthotopen Harnblasenersatz, wenn dieser aufgrund einer Urethrektomie oder fortgeschrittener Erkrankung nicht durchgeführt werden kann. Die Patienten sollten hinsichtlich Intellekt, Motivation, Compliance und manueller Fähigkeit zur Selbstkatheterisierung ausgewählt werden [52].

1.2 Follow up

Die Rezidivgefahr des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms nach Zystektomie und Harnableitung macht die Nachsorge zu einem wichtigen Bestandteil in der Betreuung der Patienten. Dabei sollte jede Follow up Untersuchung unter onkologischen sowie

funktionellen Gesichtspunkten durchgeführt werden. Die urologische Klinik der Universitätsklinik Würzburg empfiehlt ein generelles Nachsorgeschemata bis zum einschließlich fünften postoperativen Jahr. Danach sollte die Vorstellung des Patienten regelmäßig einmal im Jahr erfolgen.

2. Zielsetzung der Arbeit

Während Patienten mit nodalnegativem Urothelkarzinom unter radikaler Therapie eine gute Prognose aufweisen, verbleibt ein erhebliches Rezidivrisiko bei Patienten im lymphogen metastasierten Stadium. Aufgrund der Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung bei Diagnosestellung des Urothelkarzinoms der Harnblase, ist eine adäquate Therapie dieses fortgeschrittenen Tumorstadiums von äußerster Bedeutung. Studien ausschliesslich nodalpositiver Patienten hinsichtlich Langzeitüberleben, Prognosefaktoren und Einfluss einer Chemotherapie auf das Überleben sind rar. Aus diesem Grund sind einige Fragestellungen unzureichend oder gar nicht untersucht. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einem Kollektiv von 170 Patienten der Universitätsklinik Marburg (heute Giessen und Marburg) und Würzburg. Einschlusskriterium war das Vorliegen eines N+ Urothelkarzinoms der Harnblase. Ziel war es, ein bis dato in der Literatur kaum untersuchtes Patientenkollektiv hinsichtlich ihrer Prognosefaktoren sowie ihres Outcomes retrospektiv zu untersuchen. Ein Weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie in diesem fortgeschrittenen Tumorstadium zu untersuchen. Darüber hinaus sollte der Benefit einer erweiterten Lymphadenektomie untersucht werden. Die vorliegenden Ergebnisse mögen einen weiteren Beitrag zu den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen dieser Patientengruppe liefern.

3. Methodik

3.1 Datenerhebung

Grundlage für die Rekrutierung der Patienten war eine elektronische Datenbank, das sogenannte „KIS“ („klinisches Informationssystem“). Die Anlage dieser Datenbank erfolgte an der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg (Direktor 1990-1997 Univ.-Prof. Dr. H. Riedmiller). Das KIS umfasst 874 Patienten, die von 1991-2013 unter der Leitung von Prof. Dr. Riedmiller eine Harnableitung erhalten haben. Es beinhaltet neben der Basisdaten zu Alter und Geschlecht, Angaben zu den behandelnden Ärzten, die Grunderkrankung aufgrund derer eine Harnableitung durchgeführt wurde, gegebenenfalls das TNM Stadium sowie Zusatzerkrankungen. Des Weiteren sind präoperative Informationen (Kreatinin, Vorbestrahlung oder neoadjuvante Chemotherapie) sowie genaue Angaben zur Operation (Datum, Operateur, Art der Operation, Harnableitungsform, Komplikationen) integriert. Zusätzlich enthält das KIS postoperative Informationen wie IVP, Dilatationsausmaß des Nierenbeckenkelchsystems in der Sonographie, Kreatinin, Base Excess, Kontinenz bei Entlassung, Art der adjuvanten Chemotherapie, sowie Liegedauer und Entlassdatum. Eine ähnliche Maske existiert für das Follow up des jeweiligen Patienten, welches bei jeder Nachsorgeuntersuchung vervollständigt werden kann. Das gesamte KIS wurde nach Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium $pN \geq 1$ durchsucht. Persönliche Angaben, gegebenenfalls Name des behandelnden Arztes, Diagnose und TNM-Stadium, sowie Operationsart, Datum, Operateur, Art der Lymphadenektomie und Harnableitungsform dieser Patienten wurden aus dem KIS übernommen. Darüber hinaus gegebenenfalls Art der adjuvanten Chemotherapie sowie Datum des letzten Follow up. Die Daten wurden in eine speziell im Vorfeld erstellte Tabelle aufgenommen, welche nach Festlegung der zu untersuchenden Merkmale konzipiert wurde. Zusätzlich sind in Papierform archivierte Patientenakten von Harnblasenkarzinompatienten der Marburger Klinik durchsucht sowie alle $pN \geq 1$ Patienten selektiert worden. Patienten mit den geforderten Einschlusskriterien wurden ebenfalls in die Datenerhebungstabelle aufgenommen. Alle benötigten und aus den Akten eruierbaren Daten wurden übernommen. Zur Vervollständigung der Daten der Marburger Klinik stand ein elektronisches Arztbriefarchiv der dortigen urologischen Klinik zur Verfügung. Es handelt sich dabei um eine Sammlung aller Arztbriefe und

zahlreicher Operationsberichte. Diese Datei wurde mit Hilfe einer Suchfunktion erneut nach relevanten Patienten durchsucht. Insgesamt fanden sich dabei 59 Patienten, die bis 1997 dort aufgrund der geforderten Diagnose behandelt wurden. Alle aufgeführten Briefe und Dokumente der gefundenen Patienten wurden wiederum nach behandelndem Arzt, Datum und Histologie der Erstdiagnose, erstem Rezidiv, präoperativem Staging, präoperativem Labor sowie adjuvanter Chemotherapie durchsucht und in die Datenerhebungstabelle eingetragen. Für alle Patienten, die von 1997 bis 2003 an der hiesigen Klinik therapiert wurden, erfolgte die Vervollständigung der Daten aus dem KIS mit Hilfe eines elektronischen Arztbriefarchivs der hiesigen urologischen Klinik. Dabei handelt es sich um 51 Patienten. Auch hier lag der Focus in der Suche nach behandelndem Arzt, Datum und Histologie der Erstdiagnose, erstem Rezidiv, präoperativem Staging, präoperativem Labor sowie adjuvanter Chemotherapie. Für das Jahr 2004 bis 2008 erfolgte die Rekrutierung der relevanten Patienten der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg zusätzlich aus einer Auflistung aller Harnableitungen dieser Zeit, welche aus den Operationsplänen dieses Zeitraumes entstand. Sie umfasst Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten, Datum der Operation, Operateur sowie Art der Harnableitung. Um die Einschlusskriterien zu prüfen, wurde wiederum jeder Patient im hausinternen SAP eingegeben. Es resultierten 57 Patienten welche ebenfalls in die Studie einbezogen wurden. Durch das SAP konnten alle benötigten Daten dieser Patientengruppe erhoben werden. Als letzter Schritt in der Datenerhebung stand die Informationsgewinnung bezüglich des letzten Follow up bzw. Tod aller Patienten. Dies geschah, wenn nicht schon zuvor bekannt, durch Kontaktaufnahme mit den behandelnden niedergelassenen Urologen und Hausärzten. Die entsprechenden Namen und Adressen fanden sich zum Einen im KIS, zum Anderen im Arztbriefarchiv der Marburger Klinik. Entsprechende Angaben für die in Würzburg operierten Patienten fanden sich im Arztbriefarchiv der Urologischen Klinik sowie im SAP. Die Kontaktdaten der jeweiligen niedergelassenen Kollegen wurden mit Hilfe des Internets herausgesucht. Die behandelnden Ärzte wurden nun telefonisch kontaktiert und nach dem aktuellen Gesundheitszustand ihres jeweiligen Patienten befragt. Darüber hinaus wurde erfragt, wann die Patienten zum letzten Mal in Behandlung waren oder ob sie gegebenenfalls bereits verstorben sind. Falls die Patienten in der Nachsorge waren, wurde Datum und Ergebnisse dieses Follow up's hinsichtlich Rezidiv, Symptomen und Therapie erfragt. Im Falle

eines Versterbens der Patienten wurde retrospektiv die Todesursache (tumorbedingt, nicht-tumorbedingt) erfasst.

3.2 Statistische Methoden

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurden folgende Tests verwendet: Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde im Allgemeinen der **Chi-Quadrat-Test** nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei zu geringer Feldbesetzung, präziser gesagt bei zu geringen Erwartungswerten wurde bei einer 4-Felder-Tafel der **exakte Test nach Fisher und Yates** berechnet und bei größeren Tafeln der **exakte Test nach Mehta und Patel**. Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte. Die einfaktorielle **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis** ersetzt den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren. Die **Überlebensstatistik** wurde **nach Kaplan und Meier** erstellt. Aus der Beobachtungszeit der überlebenden Patienten und der Überlebenszeit der verstorbenen ab einem bestimmten Zeitpunkt, hier ab Therapiebeginn, wird für alle Zeitpunkte vom Beginn der Beobachtungszeit bis zum Ausscheiden des letzten Patienten der Anteil derjenigen Patienten geschätzt, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben sind. Diese geschätzte Überlebensrate umfasst auch solche Patienten, die bereits vorher lebend ausgeschieden sind. Dieses Verfahren erlaubt auch den Vergleich der Überlebensraten zwischen Gruppen. Zum Vergleich von je zwei Gruppen wird der log-rank Test durchgeführt. Falls mehr als zwei Gruppen vorgegeben sind, die eine Rangreihenfolge haben, dann gilt zusätzlich der Test auf Trend nach Tarone. Ein **Konfidenzintervall** wird berechnet, um die Güte eines Schätzwertes zu beurteilen. Der aus der vorhandenen Stichprobe ermittelte Schätzwert repräsentiert vermutlich nicht den tatsächlichen Wert der Grundgesamtheit, und es ist kaum zu erwarten, dass er damit exakt übereinstimmt. Man darf aber vermuten, dass der wahre Wert in der näheren Umgebung des Schätzwertes liegt. Durch ein **Konfidenzintervall** (CI oder Vertrauensbereich) wird dieser unscharfe Ausdruck „nähere Umgebung“ präzisiert, da er einen Hinweis auf die Genauigkeit des errechneten Ergebnisses liefert und macht. Ein **95%-Konfidenzintervall** gibt den Bereich an, der mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit den ermittelten Parameter überdeckt. Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lilliefors verwendet. Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte

berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$p < 0.05$ mit *, $p < 0,01$ mit ** und $p < 0,001$ mit *** .

Die p-Werte in deskriptiven Arbeiten stellen *keine* Irrtumswahrscheinlichkeiten dar, da es sich dann nicht um eine geplante prospektive Studie mit einer zu beweisenden Hypothese handelt, sondern sie dienen zur Beurteilung und zum Vergleich der verschiedenen Testergebnisse. Die Bezeichnung „signifikant“ wird im statistischen Kontext reserviert, um Testergebnisse mit p-Werten unter 0.05 zu beschreiben, und nicht im weiteren bürgerlichen Sinn gebraucht [53].

4. Ergebnisse

4.1. Demographie

Die in dieser Studie beschriebenen 170 Patienten waren zwischen 33 und 84 Jahre alt (vollendete Lebensjahre). Im Mittel entspricht dies 66.23 ± 10.63 Jahre. Der Altersmedian war 67.73 Jahre (68%-CI: 55.41 bis 77.62 Jahre). 129 Patienten waren männlich (75,9%), 41 Patienten weiblichen Geschlechts (24,1%). Zwischen den Geschlechtern war keinerlei Altersunterschied zu erkennen ($p= 0.70$ im U-Test nach Mann und Whitney). (Abb.1)

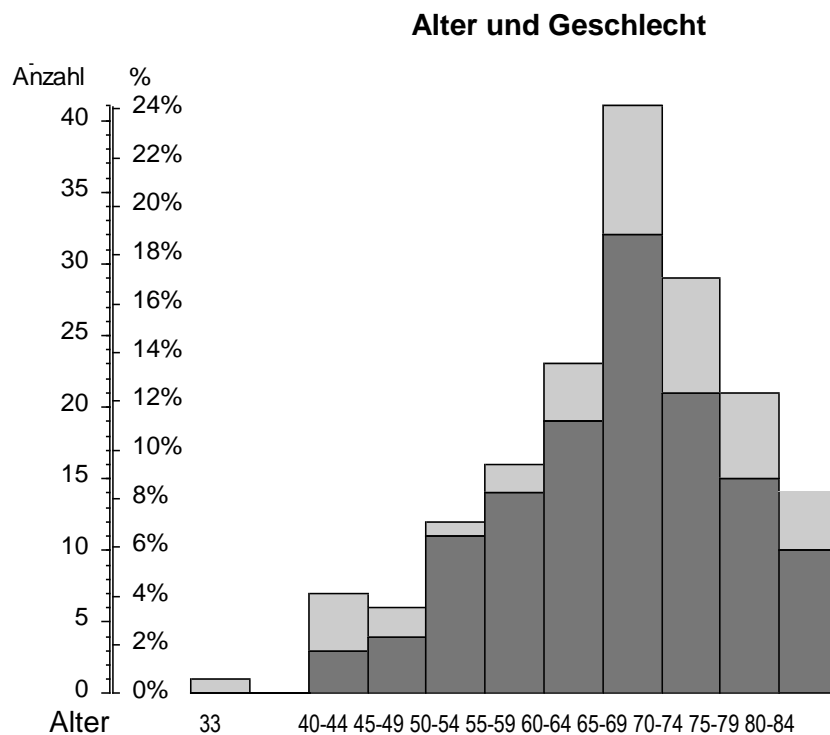


Abbildung 1. Alter und Geschlecht. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den genannten Altersklassen dar und sind nach Geschlecht unterteilt. ■ = männlich, ■ = weiblich, $n = 170$. Alter in vollendeten Lebensjahren.

4.2 Tumorklassifikation bei Erstdiagnose

Die Tumorklassifikation bei Erstdiagnose konnte bei 67 Patienten des Kollektivs eruiert werden. 64,18% (n = 43) der Patienten zeigten ein pT2 Stadium. Dabei wurden 26 Personen mit diesem Tumorstadium nicht subklassifiziert. 12 Patienten im Stadium pT2 galten als pT2a. 5 der 43 Patienten konnten initial als pT2b identifiziert werden. Die zweithäufigste T Klassifikation bei Erstdiagnose war pT1. Hierunter fielen 20,90% (n=14). 7,46% der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium pT3 (n=5). Hiervon waren 2,99% (n=2) pT3a und 1,49% (n=1) pT3b. 2,99% (n=2) wurden nicht subklassifiziert. Im Stadium pTa wurden 5,97% (n=4) erstdiagnostiziert. 1,49% (n=1) befanden sich im Stadium pT4. 68 Patienten konnten retrospektiv hinsichtlich ihres G-Stadiums aufgelistet werden. Dabei zeigten 66,18% (n= 45) ein G3 Stadium. Das zweithäufigste war ein G2- Stadium mit 29,41% (n= 20). 4,41% (n=3) konnten als G1- Stadium verifiziert werden. Auch bezüglich eines Carcinoma in situ (CIS) wurden bei 68 Patienten des Kollektivs Angaben gefunden. Hierbei konnte bei 89,71% (n= 61) kein zusätzliches CIS gefunden werden. Bei 10,29% (n=7) fand sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jedoch ein solches. (Tab.1)

		n	n	%	
T-Klassifikation	pTa		4	5.97%	
	pT1		14	20.90%	
	pT2		43	64.18%	
		pT2a	12	17.91%	
		pT2b	5	7.46%	
		nicht differenziert	26	38.81%	
		pT3		5	7.46%
		pT3a	2	2.99%	
		pT3b	1	1.49%	
		nicht differenziert	2	2.99%	
	pT4		1	1.49%	
	<i>fehlende Angabe</i>		103	–	
G-Klassifikation	G1		3	4.41%	
	G2		20	29.41%	
	G3		45	66.18%	
	<i>fehlende Angabe</i>		102	–	
CIS	ja		7	10.29%	
	nein		61	89.71%	
	<i>fehlende Angabe</i>		102	–	

Tabelle 1. Tumor Klassifikation bei Erstdiagnose. n = 170.

4.3 Präoperativer Befund

4.3.1 Dauer bis Zystektomie

Bei 108 Patienten des Kollektivs konnte der Zeitraum von Erstdiagnose bis Zystektomie retrospektiv eruiert werden. Hierbei betrug die Latenz zwischen Erstdiagnose und Zystektomie 2 Tage bis 8.16 Jahre, der Median war 30 Tage mit einem 68%-CI von 12 Tagen bis 0.77 Jahren. Bei der Hälfte der Patienten war die Zystektomie einen Monat nach der Erstdiagnose erfolgt. Bei 111 Patienten konnte die Dauer zwischen der letzten TUR-B und Zystektomie eruiert werden. Sie betrug bei der Hälfte der Patienten einen Monat. (Tab.2)

Seit	Dauer bis Zystektomie [Monate]				
	n	Median	68%-CI	Minimum	Maximum
Erstdiagnose	108	1.0	0.0	5.0	98
letzte TUR-B	111	1.0	0.0	1.8	46

Tabelle 2. Zeit bis zur Zystektomie. CI = Konfidenzintervall.

4.3.2 Demographie und präoperativer Befund

Bei den männlichen Patienten lag die TUR-B länger zurück, im Mittel 2.4 ± 6.5 Monate, als bei den Patientinnen. Bei diesen waren seit der TUR-B 0.6 ± 0.6 Monate vergan-

gen ($p = 0.045^*$ im U-Test nach Mann und Whitney). Die TUR-B bei den männlichen Patienten lag bis zu 47 Monate zurück, bei den Patientinnen höchstens 2 Monate.

4.3.3 Präoperative Serumwerte

Hämoglobin

Ein präoperativer Hämoglobingehalt war bei 102 Patienten des Kollektivs bekannt. Dieser konnte für 79 männliche und 23 weibliche Patienten eruiert werden. Dabei zeigten 42 der männlichen Patienten Werte im Normbereich (13,5 g/dl – 17,5 g/dl; gelb markiert). Die übrigen Patienten hatten Werte zwischen 9,3 g/dl und 13,9 g/dl. Bei den weiblichen Patienten hatten 18 von 23 Patientinnen einen unauffälligen Hämoglobingehalt (8,7g/dl - 12,2 g/dl; gelb markiert) Die verbleibenden zeigten Werte zwischen 7,6 g/dl und 12,6 g/dl. Eine Patientin zeigte einen Wert von 16,1 g/dl. (Abb. 2)

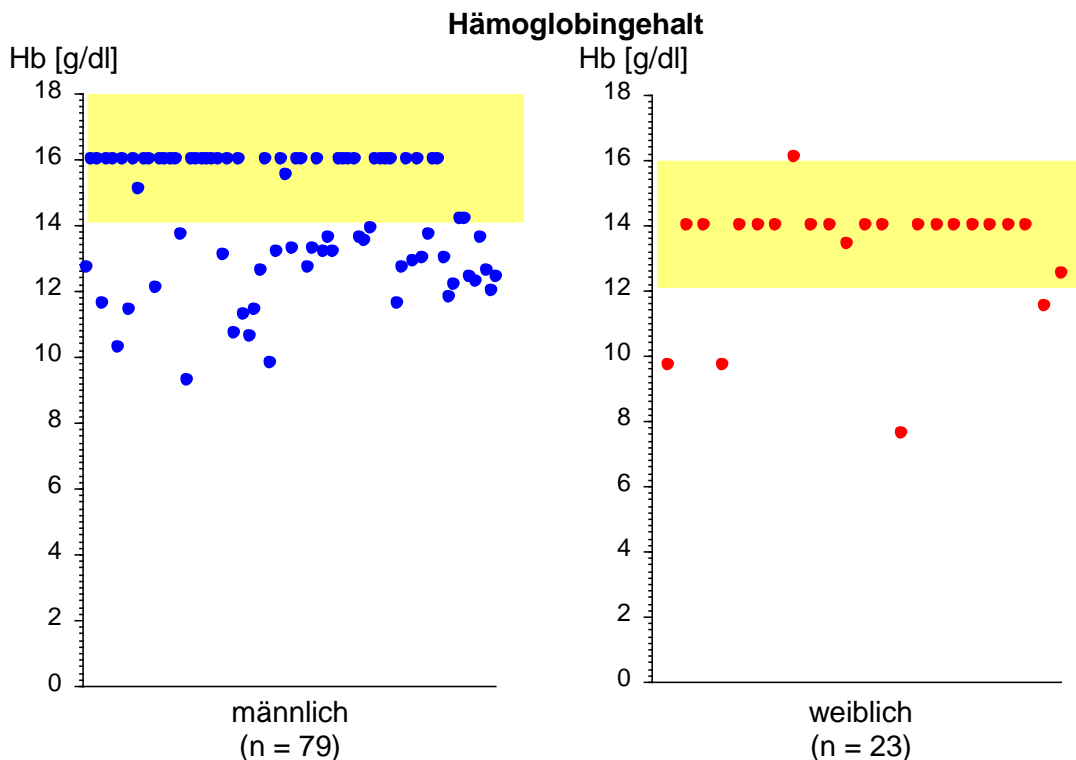


Abbildung 2. Hämoglobingehalt. Jeder Punkt stellt einen Patienten dar. Der gelb markierte Bereich begrenzt den Normwert. Patienten mit unauffälligen Werten sind bei 16 bzw. 14 eingezeichnet. $n = 102$

Leukozyten

Der präoperative Leukozytengehalt des Blutes war bei 105 Patienten bekannt. Es zeigte sich, dass 78,10% der Patienten einen unauffälligen Wert hatten (4000 μ /l - 10000 μ /l; gelb markiert). Die übrigen Patienten wiesen Werte zwischen 1400 μ /l und 25200 u/l auf. (Abb.3)

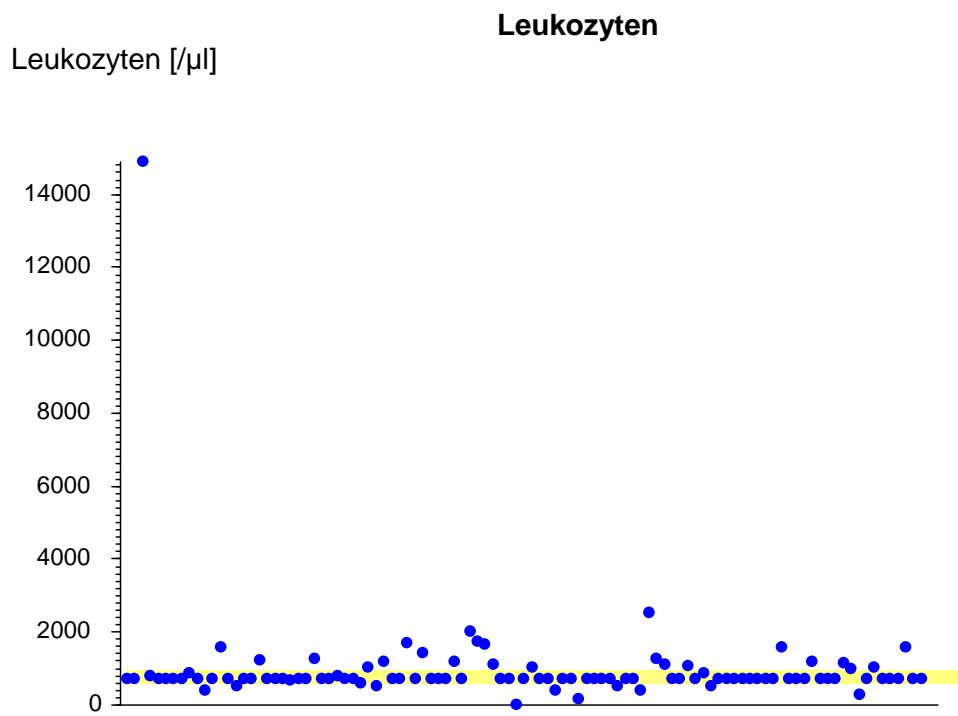


Abbildung 3. Leukozyten, jeder Punkt stellt einen Patienten dar. Der gelb markierte Bereich begrenzt den Normwert. Patienten, bei denen nur protokolliert war, dass ihre Werte unauffällig waren, sind bei 7000 eingezeichnet. $n = 105$.

Thrombozyten

Bei 101 Patienten des Kollektivs konnten präoperative Thrombozytenwerte eruiert werden. Es wurde bei 98,02% der Patienten ein Normwert gefunden werden (150 000/ μ l – 350 000 / μ l gelb markiert). Die übrigen Werte lagen zwischen 2600/ μ l und 676 000/ μ L. (Abb.4)

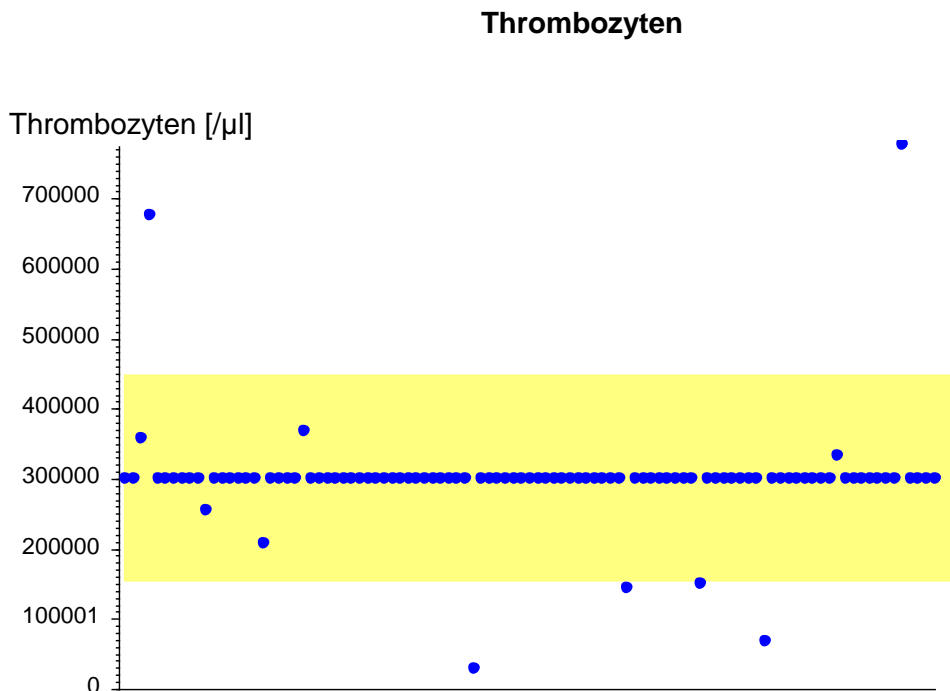


Abbildung 4. Thrombozyten. Jeder Punkt stellt einen Patienten dar. Der gelb markierte Bereich begrenzt den Normwert. Patienten mit unauffälligen Werten sind bei 300 000 eingezeichnet. $n = 101$.

Hinsichtlich präoperativ erhobener Hämoglobin,- Leukozyten,- und Thrombozytenwerte ergaben sich zusammenfassend keine signifikanten Auffälligkeiten. 58,82% der Patienten hatten einen unauffälligen Hämoglobinwert, 78,10% einen Normwert für Leukozyten und 98,02% einen unauffälligen Thrombozytenwert. Die häufigsten Variationen ergaben sich hinsichtlich des Hämoglobinwertes (41,18%). (Tab.3)

		Anzahl	%
HB	auffällig	42	41.18%
	unauffällig	60	58.82%
	<i>fehlende Angabe</i>	68	–
Leukozyten	auffällig	23	21.90%
	unauffällig	82	78.10%
	<i>fehlende Angabe</i>	65	–
Thrombozyten	auffällig	2	1.98%
	unauffällig	99	98.02%
	<i>fehlende Angabe</i>	69	–

Tabelle 3. Pathologische und unauffällige Laborwerte. Höchste Werte und Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

4.3.4 Demographie und Serumwerte

Bei den männlichen Patienten war der Hämoglobinwert signifikant häufiger auffällig, 38 von 79 (48%), als bei den Patientinnen, bei denen 4 von 23 (17%) auffällig niedrige Werte hatten ($p = 0.0060^{**}$ im Chi-Quadrat-Test). Die 42 Patienten und Patientinnen mit auffälligen Hämoglobinwerten waren signifikant älter, 69.0 ± 10.4 Jahre gegenüber 64.1 ± 9.9 Jahren bei den 60 Patienten mit normalen Hämoglobinwerten ($p = 0.0079^{**}$). Die Patienten mit auffällig hohen Leukozytenzahlen waren dagegen jünger, wenn auch nicht signifikant jünger, im Mittel 62.4 ± 9.8 Jahre gegenüber 66.8 ± 10.5 Jahren in der Gruppe mit normalen Leukozytenzahlen ($p = 0.092$, beides im U-Test nach Mann und Whitney).

4.3.5 Tumorklassifikation und Serumwerte

Zwischen der initialen Tumorklassifikation bei Erstdiagnose und den präoperativ erhobenen Serumwerten ergaben sich keinerlei Zusammenhänge.

4.4 Zystektomie

4.4.1 Operation

Bezüglich der Operation wurden Operateur, Art der Harnableitung, Level der Lymphadenektomie, Erweiterung der Lymphadenektomie sowie Komplikationen erhoben. 59,76% der Patienten ($n=101$) wurden vom selben Operateur versorgt. Die übrigen Patienten wurden von 8 verschiedenen urologischen Kollegen operiert. Kontinente und inkontinente Harnableitungen wurden in diesem Kollektiv etwa gleich häufig angewandt. 50,59% ($n=86$) der Patienten erhielten eine inkontinente Form, während 49,41% ($n=84$) mit einer kontinenten Form der Harnableitung versorgt wurden. Das Ileum-

conduit wurde bei 46.47% (n= 79) der Patienten als häufigste Form der Harnableitung gewählt. Danach mit 42,35% (n= 72) der Ileozökalpouch, gefolgt vom orthotopen Blasenersatz mit 5.88% (n= 10) der Patienten. Die Möglichkeit des Mainz Pouch 2, des Colonconduit sowie die Ureterocutaneostomie verteilen sich auf wenige Patienten (n=9). Hinsichtlich des Ausmaßes der Lymphadenektomie konnte bei 85,88% (n=146) eine Lymphadenektomie des Level 1 festgestellt werden. Dies erstreckt sich im vorliegenden Kollektiv bis zur Teilungsstelle der A. iliaca communis. 11,18% (n=19) erhielten eine Entfernung der Lymphknoten im Level 3 (bis unter das Diaphragma). 1,76% (n=3) der Patienten wurden im Level 2 (bis zum Abgang der Nierenarterien) lymphadenktomiert. Keine Lymphadenektomie erhielten 1,18% (n=2) der Patienten. In 3,53% (n=6) der Fälle wurde eine intraoperative Erweiterung der Lymphadenektomie durchgeführt. Bei 96,47 % (n=164) der Patienten erfolgte keine Erweiterung. Hinsichtlich peri-, und postoperativer Komplikationen ergaben sich in 94,67% (n=160) der Fälle keine Auffälligkeiten. Bei 2,37% (n=4) kam es zu lokalen Komplikationen wie Katheterproblemen oder Wundheilungsstörungen. In 1,78% (n=3) der Fälle traten systemische Schwierigkeiten wie Kammerflimmern, Durchgangssyndrom, Lungenembolie oder Darmatonie auf. Schwere lokale Komplikationen ereigneten sich bei 1,18% (n=2) der Patienten. Hierzu gehörten die Entwicklung eines Platzbauches oder eine Peritonitis. (Tab.4)

		Anzahl	%
Operateur	1	101	59.76%
	2	8	4.73%
	3	18	10.65%
	4	2	1.18%
	5	17	10.06%
	6	14	8.28%
	7	1	0.59%
	8	6	3.55%
	9	2	1.18%
	<i>fehlende Angabe</i>	<i>1</i>	<i>–</i>
HAL Klasse	kontinente HAL	84	49.41%
	inkontinente HAL	86	50.59%
HAL	Orthotoper Blasenersatz	10	5.88%
	Ileozökalpouch	72	42.35%
	Mainz-Pouch 2	2	1.18%
	Ileumconduit	79	46.47%
	Colonconduit	5	2.94%
	Ureterocutaneostomie	2	1.18%
Lymphadenektomie Level	keine Lymphadenektomie	2	1.18%
	1	146	85.88%
	2	3	1.76%
	3	19	11.18%
Erweiterung LA	ja	6	3.53%
	nein	164	96.47%
Komplikationen	keine	160	94.67%
	lokal (Katheter, WHS)	4	2.37%
	lokal, schwer (Platzbauch, Peritonitis)	2	1.18%
	systemisch (Kammerflimmern mit Durchg., Lungenembolie, Darmatonie)	3	1.78%
	<i>fehlende Angabe</i>	<i>1</i>	<i>–</i>

Tabelle 4. Operation, Art und Lymphknoten. Anzahl und Prozentsatz der 170 Patienten.

4.4.2 Demographie und Harnableitung

Es zeigte sich, dass die Form der Harnableitung signifikant vom Alter der Patienten abhängig war. Patienten mit einer inkontinenten Form der Harnableitung waren die Älteren. Das Altersmittel lag über 70 Jahren (MW 70,702). Solche mit einer kontinenten Form die Jüngeren. Hier lag das Altersmittel unter 70 Jahren (MW 61,648). Patienten mit einem orthotopen Blasenersatz waren die jüngsten, das Altersmittel dieser Gruppe lag unter 60 Jahren (MW 58,287). Am Ältesten waren die beiden Patienten mit einer Ureterocutaneostomie, wo das Altersmittel über 70 Jahren lag (MW 72,001). Nur wenig jünger war die Gruppe der Patienten mit einem Ileumconduit (MW 70,740). Im Ge-

schlecht zeigten sich keinerlei Unterschiede bezüglich der Form der Harnableitung. (Tab.5)

		n	Alter		p
			MW	ST	
HAL	kontinent	84	61.648	10.014	<0.000005***
	inkontinent	86	70.702	9.256	
HAL	Orthotoper Blasenersatz	10	58.287	9.497	<0.000005***
	Mainz-Pouch 1	72	61.853	10.036	
	Mainz-Pouch 2	2	71.070	8.158	
	Ileumconduit	79	70.740	9.163	
	Colonconduit	5	69.586	10.288	
	Ureterocutaneostomie	2	72.001	17.337	

Tabelle 5. Alter und Operation. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. Für die Operateure ist ein zweiter p-Wert angegeben, der gültig ist, wenn man die Operateure wie angedeutet zu 4 Gruppen zusammenfasst.

4.5 Postoperatives histologisches Stadium

4.5.1 TNM Stadium

Das postoperative TNM Stadium aller Patienten wurde erfasst. Bezüglich des Tumorstadiums pT, konnte in dieser Gruppe dargelegt werden, dass 45,29% (n= 77) der Patienten ein Stadium pT3 aufwiesen, was der Mehrheit des Kollektivs entspricht. Davon konnten 10,00% (n= 17) als pT3a und 24,12% (n= 41) als pT3b und identifiziert werden. 11,18% (n= 19) im Stadium pT3 wurden durch Klassifizierungen älterer TNM Systeme nicht subklassifiziert. 34,71% (n=59) der Patienten wurden als pT4 eingestuft. Davon 19,41% (n =33) als pT4a, sowie 0,59% (n=1) als pT4b. Auch hier blieben 14,71% (n=25) der Patienten im Stadium pT4 undifferenziert. Am dritthäufigsten wurden Patienten mit dem Stadium pT2 definiert. Es handelt sich hierbei um 15,88% (n=27). Davon sind 2,35% (n=4) im Stadium pT2a, sowie 8,82% (n=15) im Stadium pT2b. Auch hier blieben 4,71% (n=8) der pT2 Patienten undifferenziert. Als pT1 wurden 3,53% (n=6) der Patienten eingestuft, sowie 0,59% (n=1) als pT0. Der Nodalstatus pN konnte bei 52,35% (n=89) als pN2 klassifiziert werden. 42,94% (n=73) zeigten pN1 und 4,71% (n=8) pN3. Fernmetastasen pM wurden bei 12,50% (n=17) der Patienten identifiziert (pM1). 87,50% (n=119) zeigten keine Fernmetastasierung (M0). Bei 34 Patienten war der Befund bezüglich Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ausstehend (Mx). Ein zusätzliches Carcinoma in situ zeigte sich postoperativ bei

5,29% (n=9) der Behandelten. 94,71% (n=161) wiesen kein Carcinoma in situ auf. Das Tumorgrading G wurde bei 89,88% (n=151) als G3 klassifiziert. 10,12% (n=17) waren G2. Bei 2 Patienten konnte dies retrospektiv nicht eruiert werden. Eine Veneninvasion V konnte bei 29 Patienten gefunden werden. Hierbei waren 55,17% (n=16) im Stadium V1, 41,38 (n=12) im Stadium V0. 3,45% (n=1) befand sich im Stadium V2. Die Invasion in Lymphgefäße L wurde bei 32 Patienten klassifiziert. So waren 90,63% (n=29) L1 und 9,38% (n=3) L0. Das Resektionsausmaß war bei 30 Patienten bekannt. Davon sind 73,33% (n=22) R0, 32,33% (n=7) R1 und 3,33 % (n=1) R2 klassifiziert. (Tab.6)

				Anzahl	%	
pT	T0			1	0.59	
	T1			6	3.53	
	T2			27	15.88	
		T2a	4	2.35		
		T2b	15	8.82		
		undiff.	8	4.71		
	T3			77	45.29	
		T3a	17	10.00		
		T3b	41	24.12		
		undiff.	19	11.18		
pN	T4			59	34.71	
		T4a	33	19.41		
		T4b	1	0.59		
		undiff.	25	14.71		
pN	N1			73	42.94	
	N2			89	52.35	
	N3			8	4.71	
pM	M0			119	87.50	
	M1			17	12.50	
	Mx			34	—	
CIS	ja			9	5.29	
	keine Angabe			161	94.71	
G	G2			17	10.12	
	G3			151	89.88	
	fehlende Angabe			2	—	
V	V0			12	41.38	
	V1			16	55.17	
	V2			1	3.45	
	fehlende Angabe			141	—	
L	L0			3	9.38	
	L1			29	90.63	
	fehlende Angabe			145	—	
R	R0			22	73.33	
	R1			7	23.33	
	R2			1	3.33	
	fehlende Angabe			140	—	

Tabelle 6. Postoperativer histologischer Befund und postoperative histologische Stadien. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, n = 170

4.5.2 Prä - und postoperativer Nodalstatus

Der präoperative Nodalstatus wurde im Rahmen des Stagings mittels Computertomographie des Abdomens verifiziert. Diesbezüglich konnten 65 Patienten klassifiziert werden. Retrospektiv ließen sich bei den verbleibenden 105 Patienten keine Daten bezüglich der präoperativen CT Diagnostik finden. Vergleicht man das histologische pN

Stadium mit dem Vorhandensein suspekter Lymphknoten bei Erstdiagnose, zeigten sich signifikante Ergebnisse ($p=0,012$ aus dem Chi-Quadrat-Test). 42 der 65 Patienten die im CT keine suspekten Lymphknoten aufwiesen, zeigten dennoch postoperativ eine Lymphknotenmetastasierung. Davon waren schließlich 55,76% ($n=23$) im Stadium pN2 und 45,24% ($n=19$) im Stadium pN1. Eine pN3 Situation trat bei keinem der Patienten dieser Gruppe auf. Bei 23 von 65 Patienten (35,38%) konnten präoperativ suspekte Lymphknoten detektiert werden, welche sich postoperativ auch als Lymphknotenmetastasen heraus stellten. 43,48% ($n=10$) dieser Gruppe waren schließlich im Stadium pN2. 39,13% ($n=9$) befanden sich postoperativ im Stadium pN1, sowie 17,39% ($n=4$) in einer pN3 Situation. (Tab.7)

		suspekte Lymphknoten bei ED				p
		nein		ja		
		n	%	n	%	
pN	N1	19	45.24%	9	39.13%	0.012*
	N2	23	55.76%	10	43.48%	
	N3	0	0.00%	4	17.39%	

Tabelle 7. Suspekte Lymphknoten bei Erstdiagnose und postoperativer Lymphknotenbefund pN. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf den Befund bei Erstdiagnose. p aus dem Chi-Quadrat-Test

Die perioperative Lymphadenektomie wurde in diesem Kollektiv regelhaft durchgeführt. Insgesamt wurden 146 Patienten im Level 1 operiert, 3 Patienten im Level 2 und 19 Patienten im Level 3. 2 Patienten wurden nicht lymphadenektomiert. Es wurde das Level der Lymphadenektomie mit dem pN Status verglichen, wobei sich signifikante Ergebnisse zeigten ($p=0,0035$ im Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patil). Alle Patienten mit pN1 wurden auch lymphadenektomiert. Hiervon 95,9% ($n=70$) im Level 1. 1,4% ($n=1$) dieser Gruppe erhielten die Entfernung im Level 2 und 2,7% ($n=2$) im Level 3. Auch in der Klasse der pN2 Behandelten, wurde bei 78,6% ($n=70$) eine Entfernung der Lymphknoten im Level 1 durchgeführt. Bei 2,2% ($n=2$) auch im Level 2 und bei 18% ($n=16$) im Level 3. 1,1% ($n=1$) wurde in dieser Gruppe nicht lymphadenektomiert. Patienten mit einer pN3 Situation wurden in 75,0% ($n=6$) der Fälle im Level 1 behandelt. Keiner ist im Level 2 operiert worden und 12,5% ($n=1$) im Level 3. Auch sind 12,5% ($n=1$) dieser Gruppe nicht lymphadenektomiert. Vergleicht man die Ausdehnung der perioperativen Lymphadenektomie mit dem pM Status, zeigt sich, dass in

89,1% (n=106) der Fälle mit M0 Situation das Level 1 entfernt wurde. 8,4% (n= 10) dieser Gruppe sind in Level 3 operiert, wohingegen 1,7% (n=2) der Patienten im Level 2 behandelt wurden. 0,8% (n=1) dieser Klasse sind diesbezüglich nicht behandelt. Auch im Stadium M1 sind 70,6% (n= 12) im Level 1 behandelt und 23,5% (n= 4) im Level 3. Kein Patient dieser Gruppe wurde im Level 2 therapiert. Bei 5,9% (n=1) erfolgte keine Lymphadenektomie. Die Ergebnisse der Untersuchung bezüglich des pM Status sind grenzwertig signifikant (p= 0,081 im Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patil). (Tab.8)

	Lymphadenektomie, Level								p
	keine L.		1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
N1	0	0.0%	70	95.9%	1	1.4%	2	2.7%	0.0035** _{mp}
N2	1	1.1%	70	78.6%	2	2.2%	16	18.0%	
N3	1	12.5%	6	75.0%	0	0.0%	1	12.5%	
M0	1	0.8%	106	89.1%	2	1.7%	10	8.4%	0.081 _{mp}
M1	1	5.9%	12	70.6%	0	0.0%	4	23.5%	

Tabelle 8. Level der Lymphadenektomie und histologische Tumorklassifikation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf pM oder pN. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass bei 17 Patienten mit Fernmetastasierung (M1), dreimal eine intraoperative Erweiterung der Lymphadenektomie durchgeführt wurde (18%). Ebenso drei mal bei 119 Patienten ohne bekannte Metastase (3%) (p = 0.026* im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates).

4.6 Adjuvante Therapie

78.01% der Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie (n=110). Bei 21.99% der Behandelten erfolgte keine adjuvante Chemotherapie (n= 31). In 29 Fällen konnte dies retrospektiv nicht eruiert werden. (Tab. 9)

		Anzahl	%
Adjuvante Therapie	keine	31	21.99
	Chemotherapie	110	78.01
	fehlende Angabe	29	—

Tabelle 9. Adjuvante Therapie. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Bei zwei Patienten war die Art der Chemotherapie unbekannt. Bei 7 von damit 108 Patienten (6.5%) musste die Chemotherapie abgebrochen werden.

4.6.1 Art der Chemotherapie

Bei 108 Patienten des Kollektivs war die Art der Chemotherapie bekannt. Die häufigste Medikation war Gemcitabine und Cisplatin. 45 der Patienten (41.66%) erhielten diese Kombination. 29,62 % (n= 32) wurde MVEC verabreicht. 21 Behandelte erhielten MVAC (19,44%) und 18 Patienten Gemcitabine mono (16,66%). Einige Patienten erhielten mehrere Präparate. (Tab. 10)

	n	%	95%-CI
MVAC	21	19.4444%	12.7014% 28.4132%
MVEC	32	29.6296%	21.4281% 39.3042%
Gemcitabine/Cisplatin	45	41.6667%	32.3788% 51.5549%
Gemcitabine	18	16.6667%	10.4374% 25.3320%
Carboplatin/Paclitaxel	1		
Carboplatin+Etoposid	1		
Gemcitabine/Paclitaxel	4		
Methotrexat/Cisplatin	2		
Taxol Carboplatin als Second Line	3		
fehlende Angaben zu Medikation	2		

Tabelle 10. Medikation für 108 Patienten mit Chemotherapie und bekannter Medikation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Der Mehrheit der Patienten die Gemcitabine erhielten, wurden 3 Zyklen verabreicht (n= 24). 12 Patienten hatten 2 Zyklen. Bei der Kombinationstherapie MVEC erhielten hingegen 13 Patienten 3 Zyklen. 2 Zyklen bekamen 10 Patienten. MVAC wurde innerhalb 3 Zyklen 11 Behandelten verabreicht. 2 Patienten erhielten 2 Zyklen. Gemcitabine als Monopräparat wurde bei 5 Patienten sowohl in einem Zyklus, als auch in 3 Zyklen angewandt. (Tab.11)

Präparat	Zyklen	n
MVAC (n = 21)	2	2
	3	11
	Zahl unbekannt	8
MVEC (n = 32)	1	4
	2	10
	3	13
	4	3
	Zahl unbekannt	2
Gemcitabine/Cisplatin (n = 45)	1	2
	2	12
	3	24
	4	1
	6	1
	Zahl unbekannt	5
Gemcitabine (n = 18)	1	5
	3	5
	4	1
	5	3
	13	1
	30	1
	Zahl unbekannt	2

Tabelle 11. Zyklenzahl der Präparate zur Chemotherapie.

11 der 108 Patienten erhielten mehrere Präparate. 8 Patienten erhielten Gemcitabine / Cisplatin und Gemcitabine mono als Kombinationstherapie. 1 Behandler Gemcitabine/ Cisplatin, Gemcitabine mono sowie Gemcitabine /Paclitaxel. Die Kombination aus MVEC und Gemcitabine mono erhielt 1 Patient. MVEC und Gemcitabine/Cisplatin als Kombiantionstherapie bekam ebenso 1 Patient. (Tab. 12)

MVAC	MVEC	adjuvante Therapie			n	%
		Gemcitabine/ Cisplatin	Gemcitabine	andere		
0	0	0	0	Carboplatin+Etoposid	1	0.909
0	0	0	0	Methotrexat/Cisplatin	1	0.909
0	0	0	x	0	8	7.273
0	0	x	0	0	30	27.273
0	0	x	0	Carboplatin/Paclitaxel	1	0.909
0	0	x	0	Gemcitabine/Paclitaxel	3	2.727
0	0	x	0	Methotrexat/Cisplatin	1	0.909
0	0	x	x	0	8	7.273
0	0	x	x	Gemcitabine/Paclitaxel	1	0.909
0	x	0	0	0	27	24.545
0	x	0	0	2.L. Taxol Carboplatin	3	2.727
0	x	0	x	0	1	0.909
0	x	x	0	0	1	0.909
x	0	0	0	0	21	19.091
?	?	?	?	?	3	2.727

Tabelle 12. Medikamentkombination der 110 Patienten mit adjuvanter Therapie. „?“ bedeutet fehlende Angabe. Anzahl und Prozentsatz.

4.6.2 Demographie und adjuvante Therapie

Die Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie waren signifikant jünger, im Mittel 64.0 ± 10.2 Jahre, als die Patienten ohne Chemotherapie mit 70.3 ± 11.1 Jahren ($p = 0.0036^{**}$ im U-Test nach Mann und Whitney). Von 110 männlichen Patienten erhielten 90 (82%) eine adjuvante Chemotherapie, von 31 Patientinnen 20 eine solche (65%, $p = 0.048^*$ im Chi-Quadrat-Test).

4.7 Rezidiv

4.7.1 Rezidivrate

126 Patienten konnten retrospektiv hinsichtlich ihrer Rezidivrate untersucht werden. Bei 49 der 126 Patienten (29%) wurde innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv gefunden. Die Beobachtungszeit lag zwischen 0 bis 17.3 Jahren mit einem Median von 0.492 Jahren (68%-CI = 0.167 bis 2.218 Jahre). 27 Patienten (55,1%) zeigten einen Metastasierungsart innerhalb der Beobachtungszeit. Bei 20,41% ($n = 10$) traten 2 Rezidive auf. 12 der 49 Patienten hatten 3 und mehr Rezidive. Insgesamt handelte es sich in 32,65% ($n = 16$) der Fälle um Lokalrezidive. Bei der Mehrheit (67,35%) trat das Tumorrezidiv

jedoch nicht lokal auf. 23 Patienten zeigten ein lymphogenes Rezidiv. Bei 26 Personen war das Urothelkarzinom nicht lymphogen metastasiert. Diese Patienten zeigten inguinale, peritoneale oder Weichteilmetastasen. Fernmetastasen wiesen 61,22% (n= 30) der Patienten auf. Bei 30 Patienten wurde das Rezidiv therapiert (Chemotherapie, Radiatio, Operation, Radiochemotherapie). 14 Patienten erhielten diesbezüglich keine Behandlung. Bei 5 Patienten konnten der Therapiestatus in diesem Zusammenhang nicht eruiert werden. (Tab. 13)

		Anzahl	%
Zahl Rezidive	1	27	55.10
	2	10	20.41
	3	8	16.33
	4	3	6.12
	5	1	2.04
Lokalrezidiv	ja	16	32.65
	nein	33	67.35
Lymphogene Metastasierung	ja	23	46.94
	nein	26	53.06
Fernmetastasen	ja	30	61.22
	nein	19	38.78
Therapie des Rezidivs	keine	14	31.82
	Chemotherapie	9	20.45
	Radiatio	11	25.00
	Operation	9	20.45
	Radiochemotherapie	1	2.27
	fehlende Angabe	5	–

Tabelle 13. Art und Therapie der Rezidive. Anzahl und Prozentsatz bei n = 49 Patienten mit Rezidiv innerhalb der Beobachtungszeit.

4.7.2 Rezidivfreiheitsrate

Nach ½ Jahr zeigten sich noch 84 Patienten in Beobachtung mit einer Rezidivfreiheitsrate von 86,1%. 1Jahr nach Operation waren es noch 59 Patienten, wovon 68,8% rezidivfrei waren. 31 Patienten konnten auch 2 Jahre nach Operation beobachtet werden. Hier betrug die Rezidivfreiheitsrate 50,7%. Die 5-Jahres Rezidivfreiheitsrate der Patienten dieses Kollektivs betrug 46,6%. (Tab. 14)

Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Rezidivfreiheitsrate [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	170	100.0	-	-
½	84	86.1	82.8	89.4
1	59	68.8	64.1	73.5
2	31	50.7	45.3	56.2
5	17	46.6	40.8	52.3

Tabelle 14. Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch kein Rezidiv entwickelt hatten, geschätzt nach Kaplan und Meier. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben. n = 170.

Es konnte gezeigt werden, dass innerhalb der ersten 2 Jahre die Rezidivfreiheitsrate der Patienten um mehr als 50% abnimmt. Nach 5 Jahren beträgt sie noch 46,6%. In den folgenden Jahren sinkt die Rezidivfreiheitsrate nur unmerklich auf einen Wert knapp über 40% um nach 7 Jahren zu stagnieren. (Abb.5)

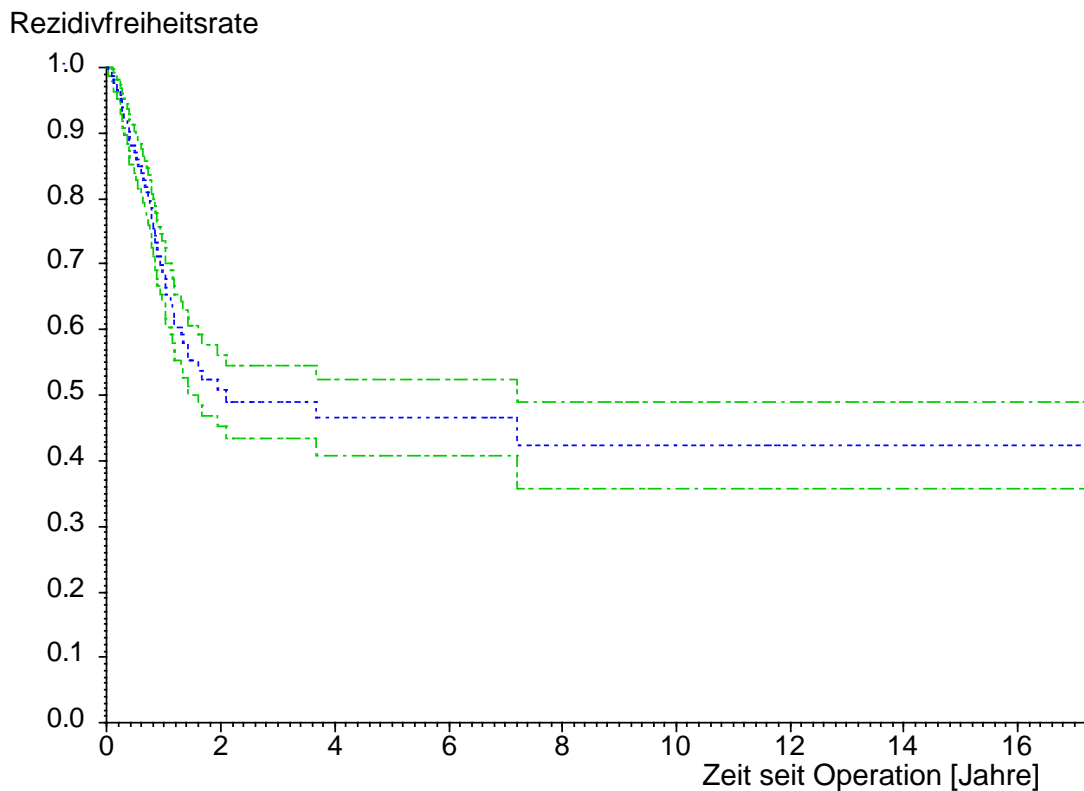


Abbildung 5. Rezidivfreiheitsrate nach Operation. Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch kein Rezidiv entwickelt hatten. Die mittlere gepunktete Linie ist die Rezidivfreiheitsrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Rate nach oben und unten. $n = 170$.

4.7.3 Präoperativer Befund und Rezidivfreiheitsrate

Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang der Rezidivfreiheitsrate und dem Vorhandensein suspekter Lymphknoten präoperativ besteht. Die 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate der 42 Patienten ohne präoperativ suspekte Lymphknoten beträgt 60,35%. Die mit suspektem Befund hingegen 30,45%. (Tab. 15)

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 65) Anz.	Suspekte Lymphknoten	
		nein n = 42 Anz	ja n = 23 Anz
0	65	42	23
½	33	25	8
1	22	16	6
2	11	7	4
5	6	3	3

Tabelle 15. Rezidivfreiheitsrate und Befund im Röntgen-Thorax. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Befund im Röntgen-Thorax. $p = 0.060$ im log-rank-Test.

Es resultierte, dass Patienten mit vorhandenen suspekten Lymphknoten präoperativ, eine niedrigere Rezidivfreiheitsrate hatten, als solche ohne auffälligen Nodalstatus. (Abb. 6)

suspekte Lymphknoten präoperativ und postoperatives Rezidiv

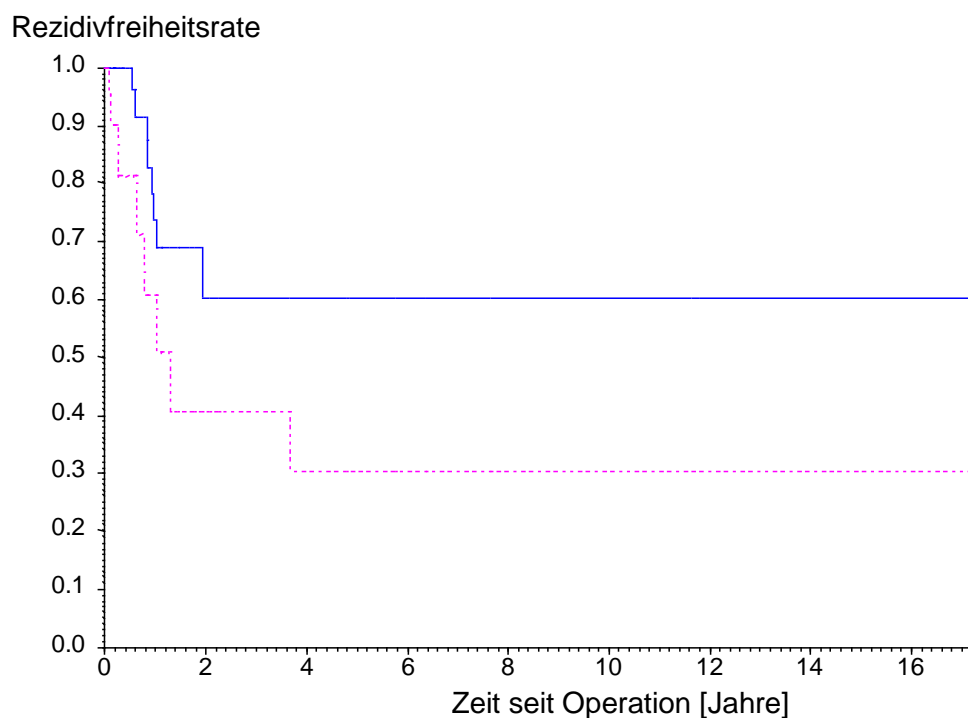


Abbildung 6. Rezidivfreiheitsrate und suspekte Lymphknoten vor der Operation. Anteil der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch keine Rezidive aufwiesen, differenziert nach Befund der Lymphknoten: — = kein suspekter Befund, - - - = suspekter Befund.

4.7.4 Präoperative Serumwerte und Rezidiv

Leukozyten

Es konnte festgestellt werden, dass zwischen dem präoperativen Leukozytenwert der Patienten und der Rezidivfreiheitsrate ein Zusammenhang besteht ($p= 0,054$ im log-rank-Test). Von 105 Patienten mit bekanntem Wert waren 82 unauffällig. In dieser Gruppe bestand die 5 -Jahres Überlebensrate 60,35%. Hingegen konnte für die Gruppe der Patienten mit erhöhten Leukozytenwerte ($n= 23$) mit 30,45% eine niedrigere 5-Jahres Rezidivfreiheitsrate gezeigt werden. (Tab. 16)

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 105) Anz.	Leukozytenzahl			
		normal n = 82		erhöht n = 23	
		Anz	Rezidivfrei- heitsrate	Anz	Rezidivfrei- heitsrate
0	65	42	100.00	23	100.00
½	33	25	100.00	8	81.20
1	22	16	73.57	6	60.90
2	11	7	60.35	4	40.60
5	6	3	60.35	3	30.45

Tabelle 16. Rezidivfreiheitsrate und Leukozytenzahl. Prozentsatz der Patienten die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Leukozytenzahl. $p = 0.054$ im log-rank-Test.

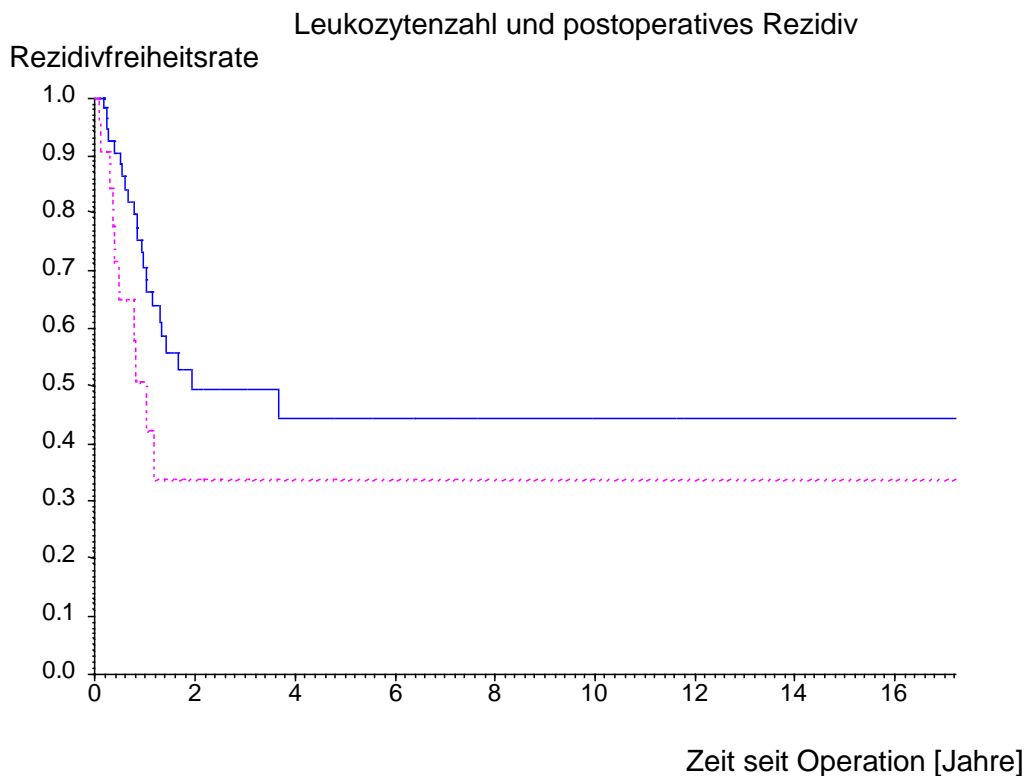


Abbildung 7. Rezidivfreiheitsrate und Leukozyten vor der Operation. Anteil der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch keine Rezidive aufwiesen, differenziert nach Leukozytenzahl: — = normal, - - - = erhöht.

Hämoglobin und Thrombozyten

Es ergab sich zwischen dem präoperativem Hämoglobinwert sowie der Thrombozytenzahl kein Zusammenhang bezüglich der Rezidivfreiheitsrate.

4.7.5 Harnableitung und Rezidiv

Der Vergleich von inkontinenten und kontinenten Formen der Harnableitung mit der Rezidivrate erbrachte keinerlei Zusammenhang.

4.7.6 R Stadium und Rezidiv

Es konnte herausgearbeitet werden, dass bei 30 Patienten mit bekanntem R Status hinsichtlich ihrer postoperativen Rezidivfreiheitsrate Unterschiede bestehen ($p=0,0038$ im log-rank-Test). 1 Jahr nach Operation zeigten die Patienten im Stadium R0 eine Überlebensrate von 78,43%. Hingegen wiesen solche im Stadium R1 und R2 eine Rate von 36,46% auf. In der Gruppe der R0 Resizierten ($n=22$) lag die 5-Jahres-Überlebensrate

bei 41,18%. Hingegen lag sowohl die 1-Jahres-, als auch die 5-Jahres- Überlebensrate in der Gruppe der R1 und R2 Resizierten (n= 8) bei 36,46 %. (Tab. 17)

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 30) Anz.	R-Stadium			
		R0 n = 22		R1, R2 n = 8	
		Anz	Rezidivfrei- heitsrate	Anz	Rezidivfrei- heitsrate
0	30	22	100.00	8	100.00
½	16	14	94.12	2	72.92
1	10	10	78.43	0	36.46
2	2	2	41.18	0	36.46
5	1	1	41.18	0	36.46

*Tabelle 17. Rezidivfreiheitsrate und R-Stadium. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach R.. p = 0.0038** im log-rank-Test.*

Es zeigte sich also, dass vor allem die 1- Jahres-Überlebensrate deutliche Unterschiede beider Gruppen aufwies. Diese war bei Patienten im R0 Stadium mehr als doppelt so hoch als bei denen, im R1 oder R2 Stadium. (Abb.8)

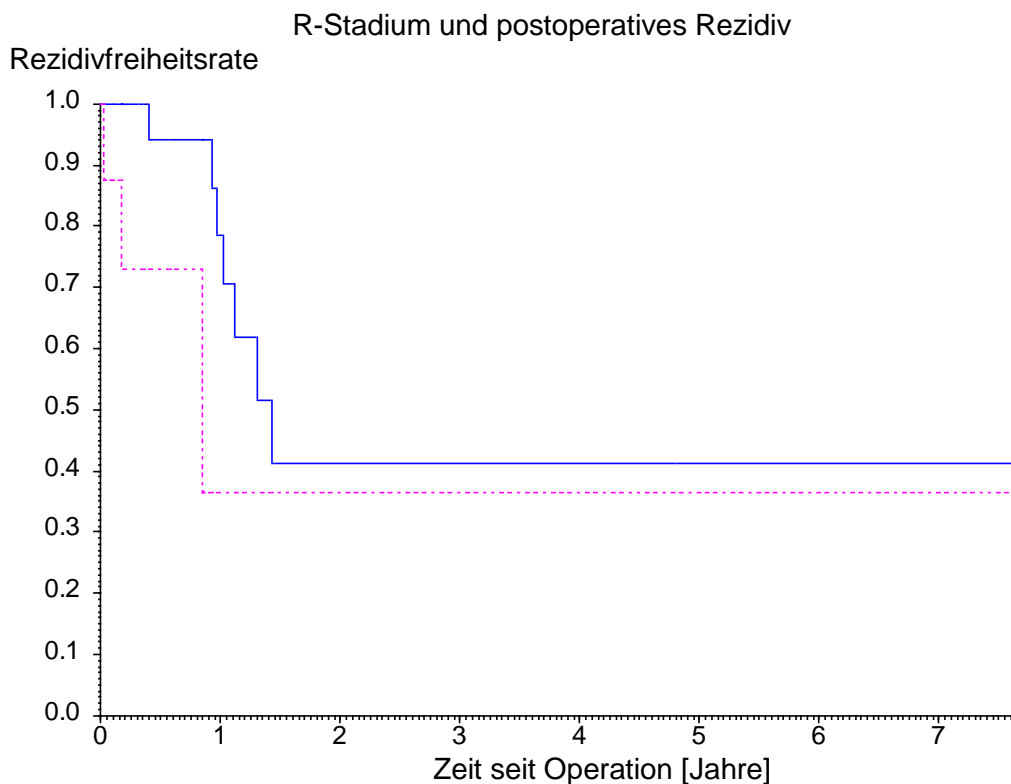


Abbildung 8. Rezidivfreiheitsrate und R-Stadium. Anteil der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch keine Rezidive aufwiesen, differenziert nach R: — = R0, - - - = R1 oder R2.

4.8 Outcome

4.8.1 Überleben

Innerhalb der Beobachtungszeit waren 68 der 170 Patienten verstorben (40%). 8 der Verstorbenen waren nicht tumorbedingt verstorben. Die Beobachtungszeit lag zwischen 0 und 17.3 Jahren, mit einem Median von 0.714 Jahren (8 ½ Monate, 68%-CI = 0.167 bis 2.543 Jahre). Das mittlere Follow up lag bei 30,16 Monaten. Es konnte herausgearbeitet werden, dass nach 1/ 2 Jahr, 93 von 170 Patienten noch am Leben waren. Dies entspricht einer Überlebensrate von 90,6 %. 1 Jahr nach Operation betrug sie 76,6%. Nach 2 Jahren lebten noch 37 Patienten, was einer Überlebensrate von 45,9% entspricht. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieses Kollektivs betrug 33,1%. Auch 10 Jahre nach Operation lebten noch 17 Patienten. Dies entspricht einer 21,9% igen Überlebensrate. (Tab. 18)

Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Überlebensrate [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	170	100.0	-	-
½	93	90.6	87.9	93.2
1	72	76.6	72.5	80.7
2	37	45.9	40.6	51.2
5	17	33.1	27.8	38.4
10	3	21.9	16.4	27.3

Tabelle 18. Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, geschätzt nach Kaplan und Meier. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben. n = 170.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass innerhalb von 2 Jahren nach Operation die Überlebensraten um mehr als die Hälfte sinken. In den Folgejahren reduziert sich das Überleben stetig weiter um nach 5 Jahren eine Überlebensrate von 33,1% und nach 10 Jahren einen Wert von 21,9% zu erreichen. (Abb.9)

Überleben

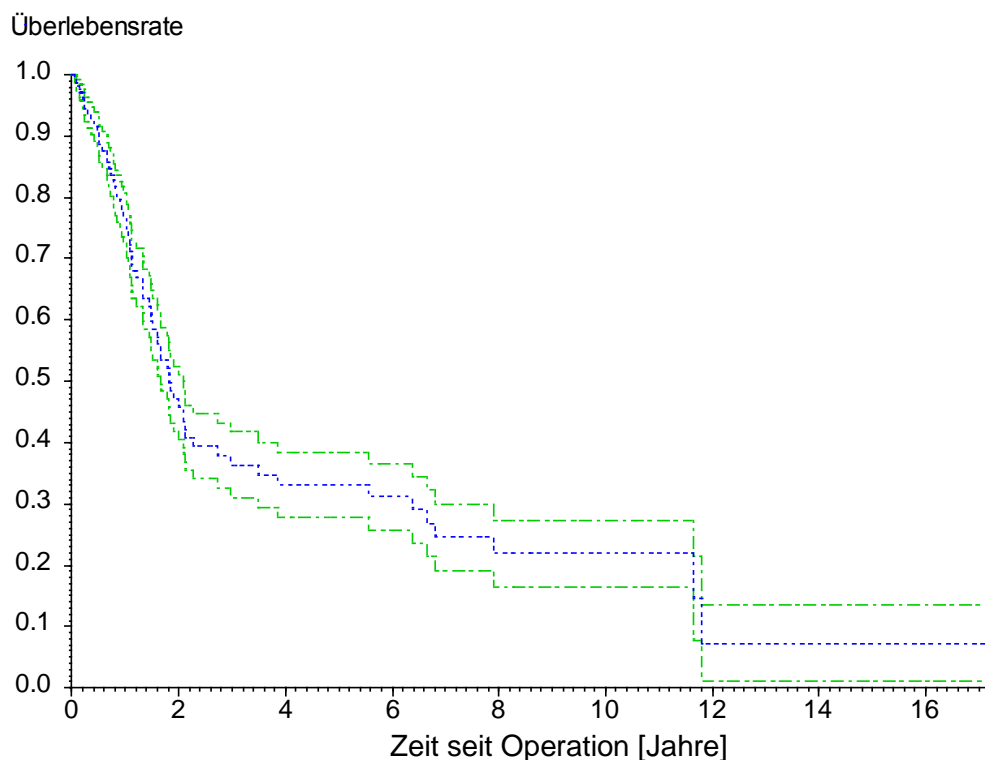


Abbildung 9. Überlebensrate nach Operation. Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebten. Die mittlere gepunktete Linie ist die geschätzte Überlebensrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Rate nach oben und unten.

4.8.2 Präoperatives Szintigramm und Überlebensrate

Es wurde der Zusammenhang des präoperativen Szintigrammbefundes mit dem Überleben untersucht. Dabei handelte es sich um 61 Patienten mit bekanntem Befund. 57 der Patienten hatten keine Metastasen. 4 Patienten wiesen nach CT/MRT Kriterien Metastasen oder einen suspekten Befund auf. Die Reihe der Patienten ohne Metastasen zeigten bessere Überlebensraten, als die Gruppe derer, mit positivem Metastasenbefund. ($p=0,0089$ im log-rank-Test). So lag die 1-Jahres Überlebensrate der vermeintlich Nicht-Metastasierten bei 71,16% bzw. 37,5% bei der Gruppe mit positivem Befund nach den Kriterien der bildgebenden Verfahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 31,41% für die Patienten ohne Metastasen. 0% jedoch für die Gruppe der Metastasierten. (Tab. 19)

Zeit [Jahre]	Szintigramm					
	Gesamt (n =61) Anz.	ohne Metastasen n = 57		mit Metastasen n = 4		
		Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate	
0	60	56	100.00	4	100.00	
½	32	31	88.24	1	37.50	
1	24	23	71.16	1	37.50	
2	12	12	41.88	0	0.00	
5	5	5	31.41	0	0.00	
10	0	0	25.13	0	0.00	

*Tabelle 19. Überlebensrate und präoperativer Szintigramm-Befund. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Metastasen im Szintigramm. $p = 0.0089^{**}$ im log-rank-Test.*

Es zeigte sich, dass innerhalb eines Jahres die Überlebensrate bei Patienten mit fehlendem Metastasenbefund fast doppelt so hoch war. Die Überlebensrate von Patienten mit positivem Befund war 2 Jahre nach Operation 0%. (Abb. 10)

Szintigramm Befund und Überlebensrate

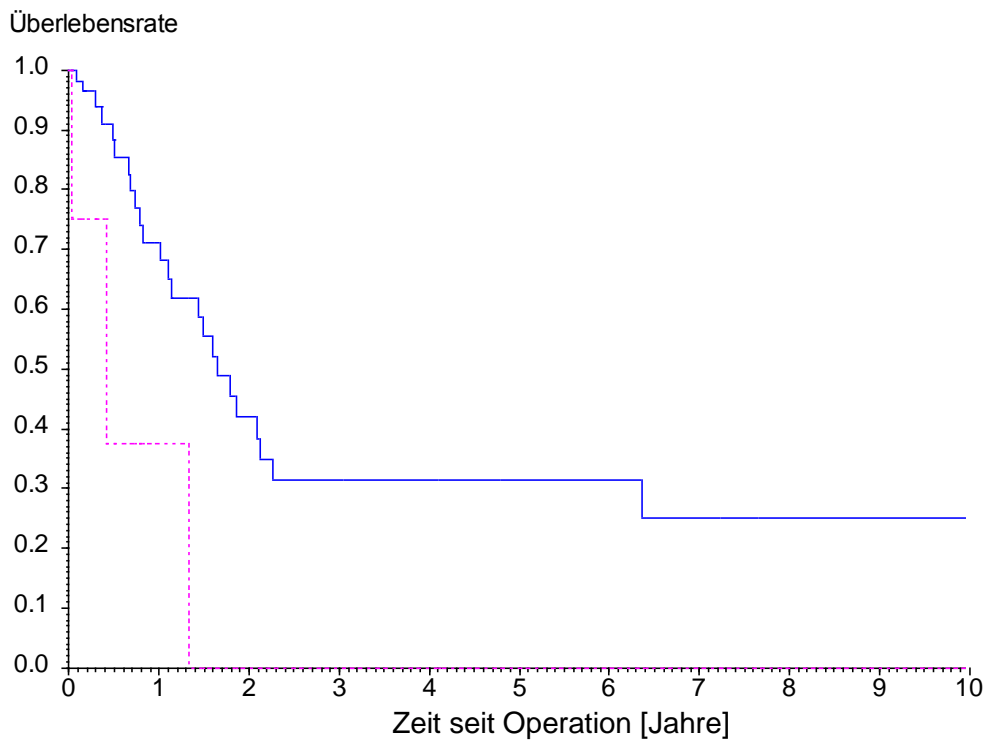


Abbildung 10. Überlebensrate und Szintigramm-Befund. Geschätzter Anteil der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, differenziert nach Metastasen im Szintigramm: — = negativer Metastasenbefund, - - - = fraglicher oder positiver Metastasenbefund.

4.8.3 Operation und Überlebensrate

Harnableitung

Zwischen der Art der Harnableitung (kontinent und inkontinent) und dem Überleben konnten deutliche Ergebnisse erzielt werden ($p= 0,00025$ im log-rank-Test). Patienten welche eine kontinente Form der HAL erhielten, zeigten signifikant bessere Überlebensraten.

Harnableitung und Überlebensrate

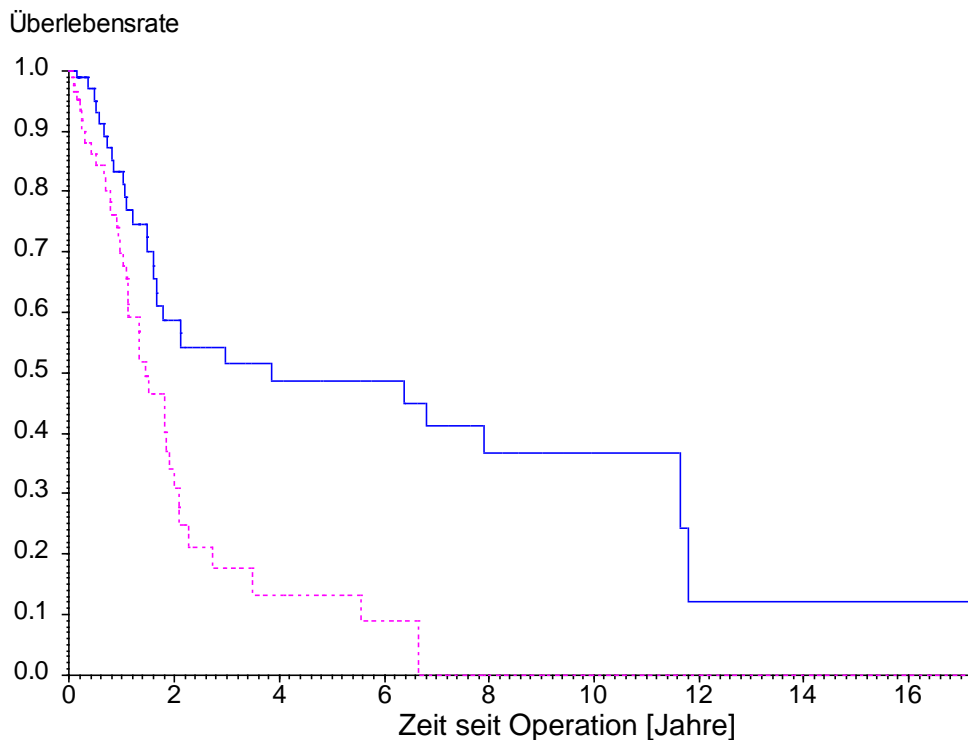


Abbildung 10. Überlebensrate und Harnableitung (HAL). Geschätzter Anteil der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, differenziert nach HAL: — = kontinent, - - - = inkontinent.

Es zeigte sich, dass 1 Jahr nach Operation Patienten mit einer kontinenten Form der HAL eine Überlebensrate von 83,23% hatten. Demgegenüber zeigten solche mit einer inkontinenten Form eine Rate von 69,84%. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Gruppe war mit 13,25 % ebenfalls niedriger als 48,66% in der kontinenten Gruppe. (Tab. 20)

Zeit [Jahre]	Harnableitung					
	Gesamt (n = 170)	kontinente HAL (n = 84)		inkontinente HAL (n = 86)		
		Anz.	Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate
0	170	84	100.00	86	100.00	
½	93	49	94.99	44	86.16	
1	72	39	83.23	33	69.84	
2	37	26	58.75	11	30.92	
5	17	14	48.66	3	13.25	
10	3	3	36.60	0	0.00	

Tabelle 20. Überlebensrate und Harnableitung (HAL). Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach HAL. $p = 0.00025^{***}$ im log-rank-Test.

Operateur

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Operateur und der Überlebensrate hergestellt werden ($p= 0,021$ im log-rank-Test). Patienten, die von Operateur 1 versorgt wurden, zeigten signifikant bessere Überlebensraten als solche, die von allen anderen Operateuren operiert wurden. (Abb.11)

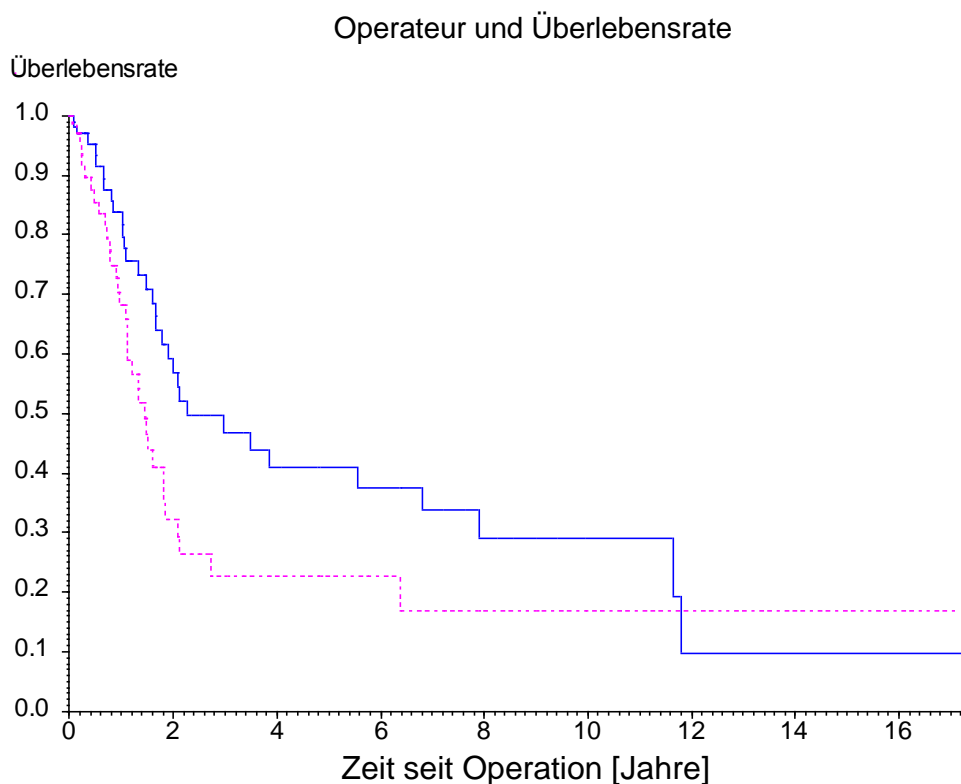


Abbildung 11. Überlebensrate und Operateur. Geschätzter Anteil der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, differenziert nach dem Operateur: — = 1, - - - = alle anderen.

Bei 169 Patienten war der jeweilige Operateur bekannt. Operateur 1 versorgte 101 Patienten. Die 5-Jahres- Überlebensrate dieser Gruppe lag bei 40,94%. Die übrigen 68 Patienten wurden von allen anderen Operateuren operiert. Hier lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 22,59%. (Tab. 21)

Zeit [Jahre]	Operateur					
	Gesamt (n = 169)	1 (n = 101)		alle anderen (n = 68)		
	Anz.	Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate	
0	169	101	100.00	68	100.00	
½	92	50	95.18	42	85.47	
1	71	41	83.76	30	68.11	
2	36	25	56.75	11	32.22	
5	16	12	40.94	4	22.59	
10	3	3	28.95	0	16.95	

Tabelle 21. Überlebensrate und Operateur. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Operateur. $p = 0.021^$ im log-rank-Test.*

4.8.4 Histologisches Stadium und Überlebensrate

pT

Der Zusammenhang zwischen dem T Stadium und der Überlebensrate wurde untersucht. Hierbei fanden sich Auffälligkeiten ($p=0,010$ im log-rank-Test). 34 Patienten galten als Ta, T1, T2, T2a oder T2b. Diese Gruppe hatte deutlich bessere Überlebensraten als die Gruppe der T3, T3a, T3b, T4, T4a, und T4b Tumore. Dabei zeigte sich die 5-Jahres- Überlebensrate in der Gruppe der kleineren Tumoren weit mehr als doppelt so hoch. (Abb. 14)

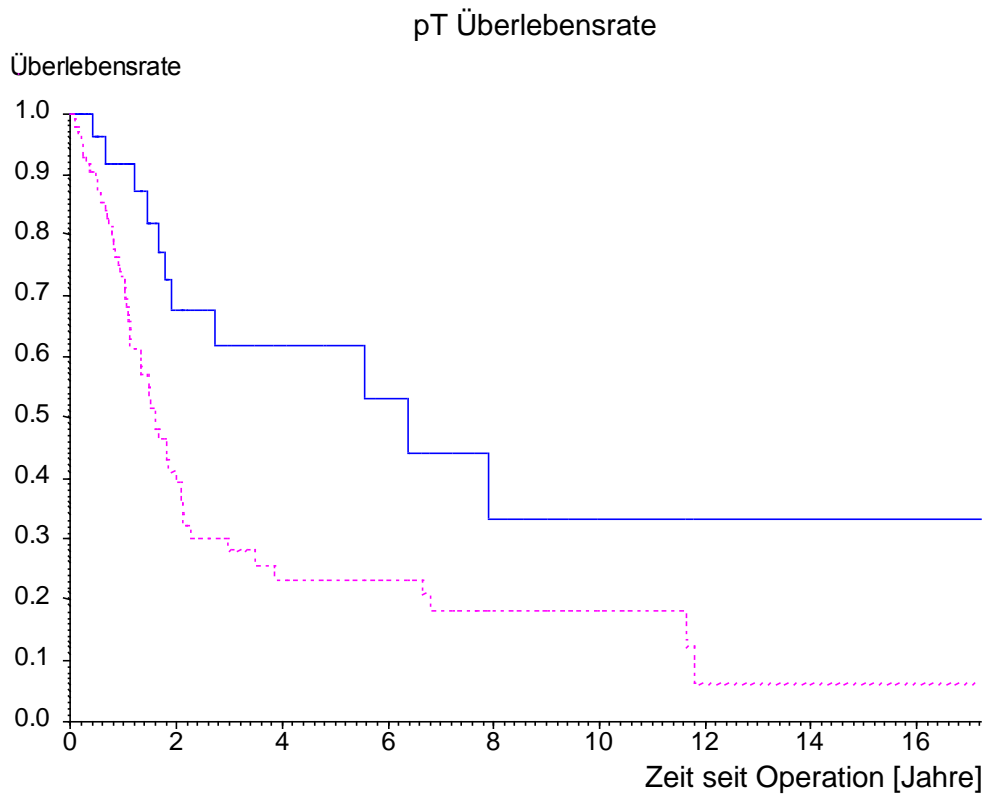


Abbildung 12. Überlebensrate und pT-Klassifikation. Geschätzter Anteil der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, differenziert nach pT-Klassifikation: — = Ta, T1, T2, T2a, T2b, - - - = T3, T3a, T3b, T4, T4a, T4b..

Genauer betrachtet lagen die 1-Jahres-Überlebensraten der Patienten mit kleinerem Tumorstadium bei 91,67%. In der Vergleichsgruppe lag sie bei 72,36%. Nach 2 Jahren verdeutlichte sich der Unterschied auf 67,54% versus 39,28%. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug schließlich 61,92% bei Patienten mit Ta-T2b Tumoren. Die Gruppe der Behandelten mit T3- T4b Tumore kam auf 23,32%. (Tab. 22)

Zeit [Jahre]	pT-Klassifikation				
	Gesamt (n = 170) Anz.	Ta, T1, T2, T2a, T2b (n = 34) Anz	Üb-Rate	T3, T3a, T3b, T4, T4a, T4b (n = 136) Anz	Üb-Rate
0	170	34	100.00	136	100.00
½	93	23	95.83	70	89.27
1	72	19	91.67	53	72.36
2	37	14	67.54	23	39.28
5	17	7	61.92	10	23.32
10	3	0	33.17	3	18.14

Tabelle 22. Überlebensrate und T-Klassifikation. Prozentsatz der Patienten die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach pT. $p = 0.010^$ im log-rank-Test.*

pN

Es konnte gezeigt werden, dass zwischen dem pN Stadium und der Überlebensrate eine Abhängigkeit besteht. Patienten im pN1 Stadium hatten signifikant bessere Überlebensraten als Patienten im Stadium pN2 oder pN3. (Abb. 18)

pN und Überlebensrate

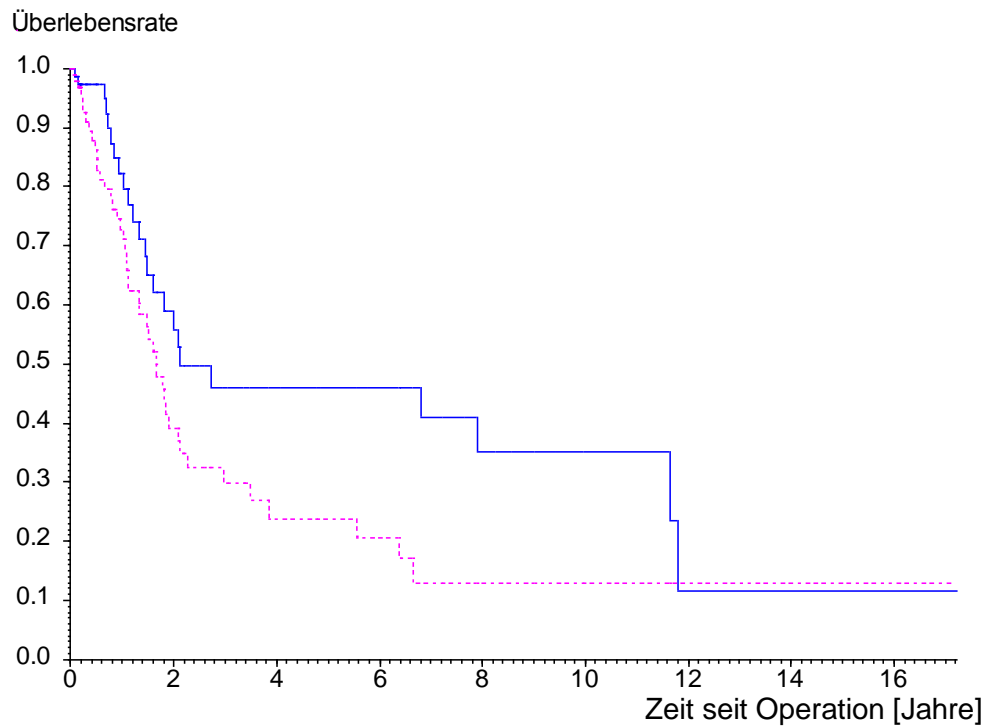


Abbildung 18. Überlebensrate und histologische N-Klassifikation. Geschätzter Anteil der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, differenziert nach pN: — = N1, - - - = N2 oder N3.

73 der 170 Patienten waren in einer pN1 Situation. Sie zeigten eine 1 –Jahres- Überlebensrate von 82,28%. Die Vergleichsgruppe mit einem pN2 und pN3 Status (n= 97) wiesen hier einen Wert von 72,78 % auf. Nach 2 Jahren betrug die Überlebensrate der pN1 Gruppe 55,83%, die der pN2 und pN3 Gruppe 39,22%. Schließlich sank der Wert im 5-Jahres- Überleben auf 46,08% in der pN1 Klasse, sowie auf 23,86% im pN2 und pN3 Kollektiv (p= 0,026 im log-rank-Test).(Tab. 23)

Zeit [Jahre]	pN					
	Gesamt (n = 170)	pN1 (n = 73)		pN2, pN3 (n = 97)		
	Anz.	Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate	
0	170	73	100.00	97	100.00	
½	93	41	97.20	52	86.15	
1	72	30	82.28	42	72.78	
2	37	19	55.83	18	39.22	
5	17	10	46.08	7	23.86	
10	3	3	35.11	0	12.78	

Tabelle 23. Überlebensrate und N-Klassifikation. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach pN. $p = 0.026^$ im log-rank-Test.*

pL

Die Abhängigkeit des L Status vom Überleben wurde untersucht. Es konnte herausgestellt werden, dass die Überlebensrate vom Stadium der Invasion in Lymphgefäße (L) abhängig ist ($p=0,089$ im log-rank-Test). Patienten ohne Lymphinvasion (L0) hatten eine bessere Überlebensrate. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug hier 100%. (Abb. 19)

L und Überlebensrate

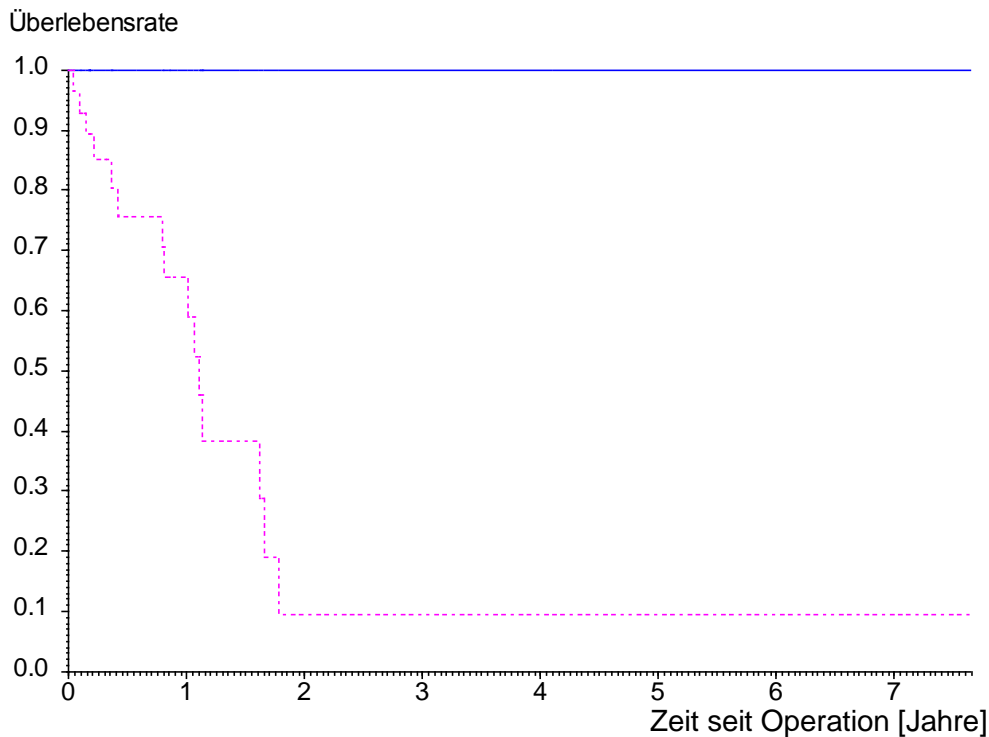


Abbildung 13. Überlebensrate und histologische L-Klassifikation. Geschätzter Anteil der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, differenziert nach L: — = L0, - - - = L1.

32 Patienten hatten einen bekannten L Status. Davon waren 3 Patienten in einer L 0 Situation. Ihre 2- Jahres, als auch die 5-Jahres- Überlebensrate betrug 100%. Hingegen zeigten sich bei 29 Patienten eine Lymphinvasion. Hier lag sowohl die 2-Jahres,- als auch die 5-Jahres- Überlebensrate bei 9,55%. (Tab.24)

Zeit [Jahre]	L					
	Gesamt (n = 32) Anz.	L0 n = 3 Anz	Üb-Rate	L1 n = 29 Anz	Üb-Rate	
0	32	3	100.00	29	100.00	
½	18	2	100.00	16	75.59	
1	12	2	100.00	10	65.51	
2	2	1	100.00	1	9.55	
5	1	1	100.00	0	9.55	
10	0	0	100.00	0	9.55	

Tabelle 24. Überlebensrate und histologische L-Klassifikation. Prozentsatz der Patienten die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach L, $p = 0.089$ im log-rank-Test.

4.8.5 Adjuvante Therapie und Überlebensrate

Die Abhängigkeit der Überlebensrate von einer adjuvanten Chemotherapie wurde untersucht. Es zeigte sich, dass mit Erhalt einer Chemotherapie die Überlebensrate deutlich höher war ($p = 0,0084$ im log-rank-Test). (Abb. 20)

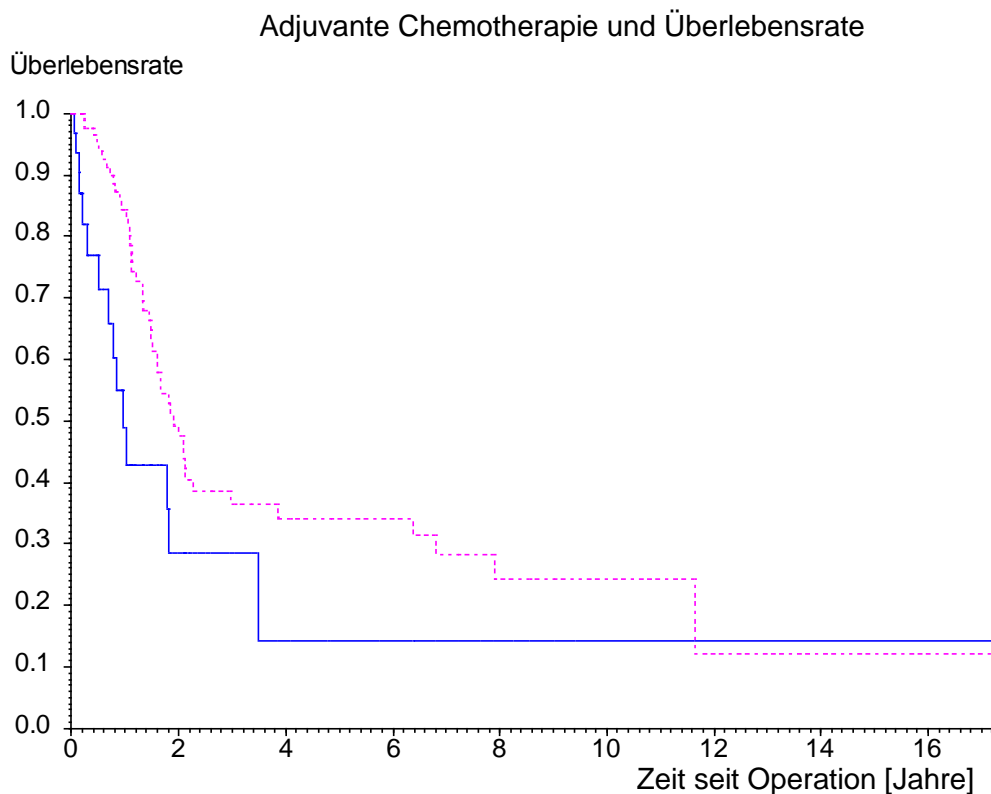


Abbildung 14. Überlebensrate und adjuvante Chemotherapie. Geschätzter Anteil der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, differenziert nach adjuvaner Chemotherapie: — = nein, - - - = ja.

Genauer betrachtet ist von 141 Patienten bekannt, ob sie eine Chemotherapie erhielten. 110 der Behandelten wurden adjuvant therapiert, 31 Patienten hingegen nicht. Es fand sich in der Gruppe der Therapierten eine 2-Jahres-Überlebensrate von 47,48%. Die Gruppe ohne Chemotherapie kam hier auf 28,46%. In den 5-Jahres-Überlebensraten zeigt sich ebenfalls der Unterschied: 34,19% versus 14,23% der Patienten ohne adjuvante Therapie. (Tab. 25)

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 141) Anz.	Adjuvante Chemotherapie			
		nein (n = 31)		ja (n = 110)	
		Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate
0	141	31	100.00	110	100.00
½	87	14	76.85	73	95.08
1	67	8	48.79	59	84.34
2	32	4	28.46	28	47.48
5	13	0	14.23	13	34.19
10	2	0	14.23	2	24.17

*Tabelle 25. Überlebensrate und adjuvante Chemotherapie. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Chemotherapie ja/nein. $p = 0.0084^{**}$ im log-rank-Test.*

4.8.6 Therapieabbruch und Überlebensrate

Es wurde der Zusammenhang eines Therapieabbruch mit der Überlebensrate untersucht. Hieraus ergab sich die Feststellung, dass die Überlebensrate von einem Therapieabbruch abhängig ist ($p = 0,000002$ im log-rank Test). Patienten die eine adjuvante Chemotherapie nicht zu Ende führten, hatten signifikant kürzere Überlebensraten. (Abb. 21)

Therapieabbruch und Überlebensrate

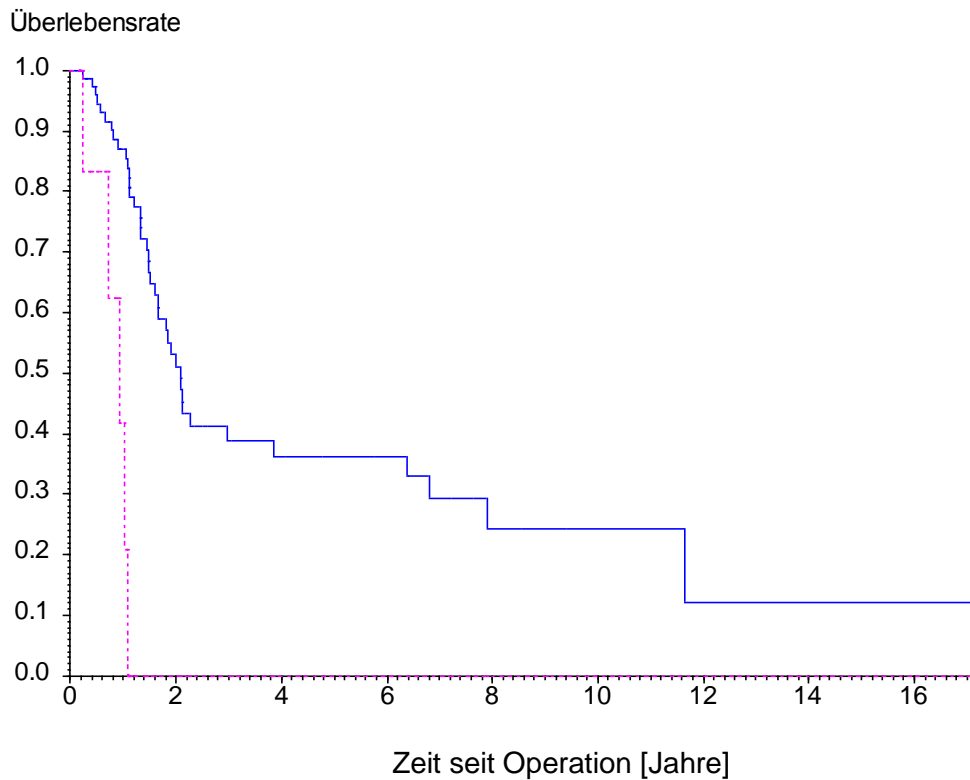


Abbildung 21. Überlebensrate und Abbruch der adjuvanten Chemotherapie. Geschätzter Anteil der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, differenziert nach Therapieabbruch: — = nein, - - - = ja.

Von 108 Patienten mit bekannter adjuvanter Chemotherapie brachen 7 ihre Therapie ab. Ihre 2-Jahres-, -sowie ihre 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 0%. 101 Patienten beendeten die Therapie. In dieser Gruppe lagen die 2 Jahres-, -und 5-Jahres-Überlebensraten mit 51,1% und 36,18% deutlich höher. (Tab. 26)

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 108) Anz.	Therapieabbruch			
		nein (n = 101)		ja (n = 7)	
		Anz	Üb-Rate	Anz	Üb-Rate
0	108	101	100.00	7	100.00
½	71	67	95.86	4	83.33
1	57	55	87.07	2	41.67
2	27	27	51.10	0	0.00
5	12	12	36.18	0	0.00
10	2	2	24.36	0	0.00

*Tabelle 26. Überlebensrate und Therapieabbruch. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach Therapieabbruch. $p = 0.000002^{***}$ im log-rank-Test.*

5. Diskussion

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ist in vielen Studien untersucht und bekanntermaßen ein negativer Prädiktor für das Überleben [54]. Sowohl retro - als auch prospektive Untersuchungen von Patientenkollektiven mit ausschließlich positivem Nodalstatus hinsichtlich Langzeitüberleben und dessen Einflussfaktoren existieren in namhaften Datenbanken (PubMed, Cochrane Library) jedoch nur spärlich. Die vorliegende Arbeit basiert auf einem Kollektiv von 170 Patienten, welche ausschließlich nach dem Kriterium N+ ausgewählt wurden. Dies ermöglichte die Untersuchung der Hypothese, dass das Tumorstadium, der Nodalstatus sowie die adjuvante Chemotherapie signifikante Einflussfaktoren hinsichtlich des Outcomes nach radikaler Zystektomie und Lymphadenektomie bei nodalpositivem Urothelkarzinom der Harnblase sind. Diese Hypothese konnte durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden.

5.1 Demographie

Es konnte gezeigt werden, dass der Altersmedian der Patienten dieses Kollektivs bei 67,73 Jahren lag. Das ist in etwa konkludend mit dem Auftreten eines Urothelkarzinoms der Harnblase, oberflächlich oder muskelinvasiv, anderer Studien deren Altersmedian bei Auftreten um 65 Jahre lag [54-56]. 75,9% waren männlichen Geschlechts, 24,1% waren weiblich. Diese Geschlechterverteilung findet sich in ähnlicher Weise auch in anderen Studien [54]. Jedoch sind demographische Daten nach dem Kriterium eines N+ Stadiums in der Literatur in dieser Form nicht zu finden. Die oben angeführten Vergleiche beziehen sich auf das generelle Auftreten eines Urothelkarzinoms.

5.2 Tumorklassifikation bei Erstdiagnose

Zum Vergleich des prä- und postoperativen Tumorstadiums, wurde das initiale Tumorstadium bei Erstdiagnose erfasst. Durch die retrospektive Datenerhebung und den langen Beobachtungszeitraum, kam es jedoch konsekutiv zur fehlenden Möglichkeit der vollständigen Datengewinnung, was sich auf einige Untersuchungsbereiche bezieht. So war das Herausarbeiten des initialen Tumorstadiums erschwert. Es konnte lediglich für 67 Patienten eruiert werden. Hier zeigte sich jedoch, dass sich die Mehrheit der Behandelten initial bereits im pT2 Stadium befanden (64,18%). Ebenso wurden aufgrund der

Weiterentwicklung der TNM Klassifikation über den Beobachtungszeitraum von 17 Jahren (1991-2008) einige Patienten hinsichtlich Ihres Tumorstadiums nicht subklassifiziert (pT2a oder pT2b). So blieben die meisten der pT2 Patienten ohne Differenzierung. Vergleicht man die Daten bezüglich des T Stadiums bei Erstdiagnose mit der Literatur, zeigen sich deutliche Unterschiede. Wie bereits beschrieben, befanden sich in diesem Kollektiv 64,18% im pT2 Stadium. Diese Erkenntnis deckt sich nicht mit denen anderer Studien. Hier zeigten bei Erstdiagnose eines Urothelcarcinoms lediglich 25% der Patienten ein muskelinvasives Wachstum (pT2). 75% wurden als nichtinvasives Karzinom klassifiziert (pTa und pT1) [57]. Auch andere Autoren sprechen von einem Überwiegen der nichtinvasiven Tumoren bei Diagnosestellung (15% invasiv) [58]. Die genauen Inzidenzen sind hierbei verschieden, zeigen jedoch alle, dass der nichtinvasive Tumor, der Häufigere ist. Die Unterschiede in diesen Ergebnissen können durch die Einschlusskriterien der Studie vermutet werden. Alle Patienten waren postoperativ im endgültigen histologischen Tumorstadium N+. Da bekannt ist, dass das Auftreten von Lymphknotenmetastasen vom Tumorstadium abhängig ist [59], lässt sich retrospektiv vermuten, dass mehr Patienten in einem fortgeschrittenen Initialstadium gewesen sein müssen, um schließlich postoperativ als pN + klassifiziert zu werden, zumal die Latenz zwischen Erstdiagnose und Zystektomie im Median lediglich 30 Tage betrug. Von 68 Patienten war präoperativ das Grading (G), sowie das Vorliegen eines Carcinoma in situ bekannt. Hier zeigte sich deutlich, dass 66,18% der Patienten einen schlecht differenzierten Primärtumor aufwiesen (G3). Die Erkenntnis, dass High-Grade-Tumore (G3) eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen als Low-Grade-Tumore (G1 und G2) ist nicht neu [7]. Der Einfluss dieses Prädiktors auf das vorliegende Kollektiv wurde jedoch nicht untersucht. Das zusätzliche Vorliegen eine Carcinoma in situ wurde lediglich bei 7 der 68 Patienten beobachtet (10,29%). Neue Studien aus dem Jahr 2008 zeigen, dass das CIS ein wichtiger Prognosefaktor ist. Patienten, welche ein begleitendes Carcinoma in situ aufweisen, sich jedoch frühzeitig einer radikalen Zystektomie unterziehen, haben die gleichen Überlebenschancen, wie solche Patienten ohne CIS. Tun sie dies nicht, sinken die Überlebensraten [7]. Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

5.3 Präoperative Diagnostik

Es konnte gezeigt werden, dass die präoperativ erhobenen Serumwerte Hämoglobin, Leukozytenzahl und Thrombozyten per se in der Mehrzahl der Fälle keine Auffälligkeiten aufwiesen, wenn auch aufgrund mangelnder Datengewinnung nicht für alle 170 Patienten entsprechende Werte ermittelt werden konnten. Das einige Serumwerte jedoch generell Einflussfaktoren auf das Überleben des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms sein können ist bekannt [60]. In diesem Wissen wurden alle drei Parameter hinsichtlich der Rezidivfreiheitsrate untersucht. Der präoperative Hämoglobinwert sowie die Thrombozytenzahl zeigten in diesem Kollektiv keinen Zusammenhang mit der Rezidivfreiheitsrate nach Zystektomie. In der Gegenüberstellung der Leukozytenzahl mit der Rezidivrate konnten jedoch Ergebnisse erarbeitet werden. Es zeigte sich, dass die 82 Patienten mit unauffälligem Leukozytenwert vor Zystektomie, postoperativ, eine höhere Rezidivfreiheitsrate hatten. Die 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate dieser Patienten betrug 60,35%. Hingegen hatten 23 Patienten vor Operation einen erhöhten Leukozytenwert. Diese Gruppe zeigte in der Rezidivfreiheit einen Wert von 30,45%. Das entspricht einer Reduktion der Rezidivfreiheit um knapp 50% bei Patienten mit pathologischen Leukozytenwerten. Die Ergebnisse liegen nur knapp über der Signifikanzschranke, zeigen jedoch einen Trend der Leukozytenzahl als Prädiktor für die Rezidivfreiheitsrate. Die systemische Inflammation gilt schon längere Zeit als Marker für das Outcome verschiedener maligner Krebserkrankungen. Auch für das Urothelkarzinom der Harnblase konnte zumindest das Verhältnis neutrophiler Granulozyten zu Lymphozyten (NLR) als unabhängiger Prognosefaktor dargestellt werden [61]. Eine andere Studie konnte den Zusammenhang einer erhöhten NLR mit einer gesteigerten Rezidivrate sowie erhöhter tumorspezifischer Mortalität darlegen [62]. Die inflammatorische Komponente als Prognosefaktor ist also eine bekannte Variable, welche in der vorliegenden Arbeit ebenfalls, wenn auch knapp nicht statistisch signifikant, aufgegriffen werden konnte. Ein zweiter Fokus bezüglich der präoperativen Diagnostik wurde in dieser Arbeit auf die Frage der Lymphknotenmetastasen gelegt. Dies erfolgte in der Aufarbeitung der computertomographischen Befunde im Rahmen des Stagings. Die Ergebnisse der Untersuchung waren retrospektiv bei 65 Patienten eruiert. Es konnte deutlich gezeigt werden, dass die Mehrzahl der 65 Patienten (n= 42), welche initial einen bildmorphologisch unauffälligen Nodalstatus aufwiesen, dennoch im endgültigen histologischen Stadium als

N+ eingestuft wurden. Trotz des kleinen Kollektives, des retrospektiven Formates der Arbeit und des langen Beobachtungszeitraumes geschuldet, lässt sich über den Stellenwert dieser Untersuchung bei der Frage der Lymphknotenmetastasierung diskutieren. Fakt ist, dass die Computertomographie nur zur Detektion von relevant vergrößerten Lymphknoten in der Lage ist. Metastasen in normal oder leicht vergrößerten Lymphknoten, können nicht erkannt werden. Die Sensitivität und Spezifität dieser Bildgebung ist diesbezüglich gering. (EAU) Dies konnten die vorliegenden Ergebnisse bestätigen.

5.4 Operation

Die radikale Zystektomie wurde in dieser Studie von neun Operateuren durchgeführt. Als häufigste Harnableitung wurde in 46,47% ein Ileumconduit angelegt. In 42,35% und damit am zweithäufigsten, ist in diesem Kollektiv der Mainz-Pouch 1 angewandt worden. Diese Ergebnisse decken sich mit der gängigen Literatur, in der kommuniziert wird, dass das Ileumconduit nach wie vor nach Zystektomie die häufigste Form der Harnableitung ist, kontinente Formen jedoch weiter auf dem Vormarsch sind [63]. Die Form der Harnableitung war in dieser Studie vom Alter abhängig. Patienten mit einer inkontinente Form waren die Älteren (MW 70,70 Jahre). Solche mit einer kontinente Form die Jüngeren (MW 61,64 Jahre). Dieser Sachverhalt ist bereits in vergleichbaren Studien insofern beschrieben, als dass jüngere Patienten eher einen orthotopen Harnblasenersatz (als kontinente Form der Harnableitung) erhalten, als ältere Personen [63]. Leitliniengerecht erfolgte die Zystektomie dieses Kollektivs in Verbindung mit einer bilateralen Lymphadenektomie [56]. Diese beschränkte sich in 85, 88% der Fälle auf das Level 1. 11,18 % wurden bis zum Level 3 lymphadenektomiert. Nur 2 Patienten dieser Studie wurden nicht lymphadenektomiert. Das Ausmaß der Lymphadenektomie auf das Überleben ist und war Bestandteil mehrerer Studien [34, 64-66]. Lange Zeit existierte jedoch keine prospektiv randomisierte Studie zur Frage nach dem Überlebensvorteil für Patienten mit ausgedehnter Lymphadenektomie. Seit 2002 läuft daher die LEA Studie woran sich 16 deutschen Kliniken beteiligen. Sie vergleicht die ausgedehnte mit der eingeschränkten Lymphadenektomie in der operativen Therapie des Harnblasenkarzinoms. Zum aktuellen Zeitpunkt besteht Rekrutierungsende, sodass Ergebnisse noch nicht ab zu sehen sind [67]. Die Untersuchung des Aspektes Ausmaß der Lymphadenektomie sollte primär auch in dieser Studie erfolgen. Aufgrund der kleinen Fallzahlen hinsichtlich einer erweiterten Lymphadenektomie (n= 22) und 2 Patienten die per se

keine Lymphadenektomie erhielten, ist dieser Zusammenhang hier nicht untersucht worden. Jedoch konnte gezeigt werden, dass 95.9% der Patienten die postoperativ in einer pN1 Situation waren, im Level 1 operiert wurden. Auch die Mehrheit der pN2 und pN3 Patienten (78.6% und 75%) wurden nur im Level 1 lymphadenektomiert. Auffallend war weiterhin, dass 89.1% der Patienten ohne Fernmetastasen (M0) ebenfalls nur eine Entfernung der Lymphknoten im Level 1 erhielten. Interessanterweise war auch zu erkennen, dass die Mehrheit der Patienten im präoperativen Staging (Röntgen Thorax, Szintigramm, CT Abdomen) ohne Hinweis auf suspekten Lymphknoten klassifiziert wurden. Davon waren schließlich jedoch postoperativ 45.24% in einer pN1 und 55.76% in einer pN2 Situation. Kritisch sind hier zwar wiederum aufgrund fehlender Möglichkeit der Datengewinnung die Fallzahlen zu betrachten (n= 65), jedoch sind die Ergebnisse statistisch signifikant.

5.5 Adjuvante Therapie

Die Rolle der adjuvanten Chemotherapie im Rahmen der Behandlung ist Gegenstand zahlreicher Studien. Da das fortgeschrittene, metastasierte Urothelkarzinom chemosensitiv ist, wird die Therapie, sowohl neoadjuvant in bestimmten Fällen, als auch adjuvant empfohlen und in Europa und den USA regelhaft durchgeführt [8]. Das Kollektiv dieser Studie erhielt keine neoadjuvante Chemotherapie. Eine adjuvante Therapie wurde 110 der 170 Patienten verabreicht. 31 Patienten erhielten keine Therapie. Bei 29 Patienten konnte die Information retrospektiv aufgrund fehlender Möglichkeit der Datengewinnung nicht eruiert werden. Zwei Patienten erhielten eine Chemotherapie, jedoch war nicht bekannt, welches Chemotherapeutikum verabreicht wurde. Insgesamt erhielten 108 Patienten eine bekannte Chemotherapie. Davon 41.66% eine leitliniengerechte Cisplatinhaltige Therapie in Form von Gemcitabine und Cisplatin, welches als first-line Therapie gilt. In 29.26% wurde MVEC und in 19.44% MVAC verabreicht, was ebenfalls als first-line gilt [8]. Es wurden auch second-line Therapeutika verwendet. 11 Patienten erhielten mehr als ein Therapieregime. Der Mehrheit der Patienten wurden 3 Zyklen der first-line Therapie verabreicht. Primär konnte in dieser Studie verdeutlicht werden, dass Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten signifikant jünger waren, als Patienten, welche keine Therapie erhielten. Dies lässt sich womöglich auf einen häufig besseren, generellen physischen Zustand der jüngeren Patienten zurückführen, wenn man bedenkt, welches Nebenwirkungspotential eine Chemotherapie birgt. Dieser Sach-

verhalt lässt sich auch in der Literatur finden [56]. Die Kernfrage nach der Bedeutung einer adjuvanten Therapie auf das Überleben konnte hier ebenfalls klar beantwortet werden. Patienten mit adjuvanter Therapie hatten mit 34.19% 5-Jahres-Überlebensrate deutlich bessere Überlebenschancen, als Patienten, die keine Chemotherapie erhielten. Diese zeigten 5-Jahres-Überlebensraten von 14.23%. Damit steigen die Überlebensraten mit adjuvanter Chemotherapie in dieser Studie um mehr als 50%. Der Überlebensvorteil von Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, wird in der Literatur kontrovers diskutiert [68, 69]. Eine US-amerikanische Studie untersuchte ebenfalls den Effekt der adjuvanten Therapie. Sie fanden heraus, dass mit Chemotherapie sowohl die Rezidivfreiheitsrate, als auch das Gesamtüberleben stieg. Diese Studie wird jedoch aufgrund Ihrer fehlenden statistischen Aussagekraft kritisiert. Andere randomisierte Studien zeigten keinen Überlebensvorteil mit adjuvanter Therapie [70]. Der Überlebensvorteil in der vorliegenden Arbeit kann zum Einen mit dem Kollektiv erklärt werden. Es handelt sich ausschließlich um N+ Patienten. Das lässt vermuten, dass vor allem diese Gruppe von Patienten von einem Überlebensvorteil aufgrund einer Chemotherapie profitieren. Diese Erkenntnis wird zum Teil auch in der Literatur vertreten. Eine Studie aus dem Jahr 2006 zeigte bei Patienten mit adjuvanter Chemotherapie ausschließlich einen Benefit für solche, die sich im pN2 Stadium befanden. Behandelte mit einer pN1 Situation profitierten hier nicht von einer Chemotherapie [68]. Die Studie verliert jedoch diesbezüglich hinsichtlich ihrer Aussagekraft, wenn man bedenkt, dass mehr Patienten in einer pN0 Situation als in einem nodalpositiven Stadium eingeschleust wurden. Des Weiteren gab es in der Studie keinen einzigen Patienten in einer pN3 Situation. Diese wurden primär ausgeschlossen. Eine andere Studie empfiehlt die Anwendung einer postoperativen Chemotherapie aufgrund besserer Überlebensraten in Verbindung mit der Therapie, ist jedoch aufgrund mangelndem Studiendesigns und geringer Fallzahlen kritisch zu betrachten [71]. Im vorliegenden Kollektiv brachen 7 Patienten die Chemotherapie ab. Um die These des Überlebensvorteils zu stützen, wurde der Zusammenhang der Überlebensrate mit einem Therapieabbruch untersucht. Hier konnte klar gezeigt werden, dass Patienten, welche ihre Therapie nicht abbrachen, eine signifikant bessere Überlebensrate hatte (5-Jahres-Überlebensrate 36.18%). Im Gegenzug hatten Patienten die ihre Therapie abbrachen, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 0%. Dies unterstützt die Annahme, dass eine adjuvante Therapie

einen Überlebensvorteil für nodalpositive Patienten aufweist. Daten zum Therapieabbruch nach begonnener Chemotherapie finden sich in der Literatur nicht. Zusammenfassend unterstützt diese Arbeit die These, dass sich eine adjuvante Chemotherapie positiv auf die Überlebensrate von nodalpositiven Patienten äußert. Zum Einen aufgrund eines großen Kollektivs, welches sich vergleichbar so nicht in der Literatur findet und signifikante Ergebnisse lieferte. Zum Anderen beruhend auf der Tatsache, dass ein Therapieabbruch mit einer niedrigeren Überlebensrate einherging. Kritisch ist jedoch anzumerken, dass unterschiedliche Therapieregime verwendet wurden.

5.6 Rezidivfreiheitsrate

Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von Median 0.492 Jahren (mittleres Follow up 30.16 Monate) wurde die Rezidivrate ermittelt. Aufgrund mangelnder Datengewinnung wurden 126 Patienten hinsichtlich ihres Rezidivstatus untersucht. 49 Patienten (29%) zeigten ein Rezidiv. Die Rezidivfreiheitsrate nahm in 2 Jahren um mehr als 50% ab und lag nach 5 Jahren bei 46.6%. Kritisch ist zu beurteilen, dass 22 Patienten erweitert lymphadenektomiert wurden, was die besseren Rezidivfreiheitsraten als in anderen Studien erklären könnte. Eine Studie aus den USA zeigte eine 5-Jahres- Rezidivfreiheitsrate von 22.3% bei einer Fallzahl von 112 nodalpositiven Patienten und einem medianem Follow up von 23 Monaten [72]. Eine andere Untersuchung aus den USA zeigte eine Gruppe von 134 nodalpositiven Patienten mit einem medianen Follow up von 23 Monaten und einer 4-Jahres-Rezidivfreiheitsrate von 23% [73]. In beiden Studien sind ebenfalls bei einigen Patienten erweiterte Lymphadenektomien durchgeführt wurden. Hierdurch wird die Aussagekraft möglicherweise limitiert. In letzt genannter wurden einige Zystektomien laparoskopisch durchgeführt, was sich eventuell ebenfalls auf die Rezidivrate auswirken könnte. Ältere Studien der neunziger Jahre, zeigen 5-Jahres-Rezidivfreiheitsraten von 30- 58%, unterscheiden hier jedoch nach organbegrenztem und organüberschreitendem Tumor in Kombination mit einem pN+ Status [34].

5.7 Outcome

Innerhalb der Beobachtungszeit waren 40% der Patienten verstorben. Acht Personen waren nicht tumorbedingt verstorben. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieses Kollektivs betrug 33.1%. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Literatur, findet man nur wenige Studien zum Outcome nodalpositiver Patienten. Eine Studie aus den USA, publiziert im

Jahr 2009, zeigt bei einer Fallzahl von 134 Patienten und einem medianen Follow up von 23 Monaten einer 4 –Jahres-Überlebensrate von 25% [73]. Eine andere Studie aus dem Jahr 2010 untersuchte 112 Patienten mit einem medianen Follow up von 23 Monaten. Hier zeigte sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 33.8% [72]. Ältere Studien konnten 5-Jahres-Überlebensraten von 29 - 31.2 % aufzeigen [74]. In Zusammenschau mit der Literatur konnten so die Ergebnisse dieser Studie verifiziert werden. Es gilt jedoch zu bedenken, dass sowohl in der vorliegenden, als auch in den beiden erstgenannten Studien, keine einheitlichen Lymphadenektomien durchgeführt wurden. Mehrere Patienten erhielten erweiterte Formen. Dies könnte sich durchaus auf die Überlebensrate ausgewirkt haben. Das große Patientenkollektiv kommt dieser Studie jedoch bezüglich ihrer Aussagekraft zu Gute.

5.7.1 Harnableitung und Überleben

Interessanterweise, konnte in dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen der Art der Harnableitung und dem Überleben herausgefunden werden. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit einer kontinenten Form der Harnableitung, signifikant bessere Überlebensraten hatten, als solche mit einer inkontinenten Form. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen 48.66% versus 13.25%. Das stellt die Hypothese auf, dass Behandelte mit einer kontinenten Form, im Vergleich zu Solchen, welche mit einer inkontinenten Form versorgt wurden, eine mehr als dreifach erhöhte Überlebensrate haben. Vergleichbare Daten in der Literatur fehlen. Zwar gibt es Studien, die den Einsatz eines orthotopen Blasenersatzes mit der Anlage eines Ileumconduits bezüglich funktionellem Outcome, Komplikationsraten und Lebensqualität vergleichen[75, 76], jedoch ist hier das Patientenkollektiv nicht mit dem dieser Arbeit zu vergleichen. Auch der Einsatz einer Neoblase bei nodalpositiven Patienten ist hinsichtlich, Indikation, Funktionalität und unter onkologischen Gesichtspunkten aufgearbeitet und mit anderen kontinenten Formen verglichen worden [77]. Der Vergleich hinsichtlich des Überlebens kontinenter und inkontinenter Ableitungen bei Patienten im N+ Stadium ist jedoch unbefriedigend. Die Harnableitung als Variable für das Überleben bei nodalpositiven Patienten scheint nach Ergebnissen dieser Studie eine Rolle zu spielen. Kritisch gilt es jedoch zu überdenken, welchen Stellenwert diese Vermutung hat, bedenkt man, dass Patienten mit einer inkontinenten Form der Harnableitung per se älter sind, als die der Vergleichsgruppe und damit die Lebensdauer an sich kürzer ist. Die Art der Harnableitung hatte,

wie in den Ergebnissen gezeigt, keinen Einfluss auf die Rezidivfreiheitsrate, sodass vermutet werden kann, dass onkologische Kriterien in der Art der Harnableitung keine Rolle hinsichtlich des Überlebens spielen.

5.7.2 Tumorstadium und Überleben

Die vorliegende Studie konnte deutlich zeigen, welchen Einfluss das Tumorstadium auf das Überleben hat. Patienten mit kleinerer Tumorausdehnung (pTa, pT1, pT2, pT2a, pT2b) hatten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 61.92% eine deutlich bessere Prognose als die Vergleichsgruppe (pT3, pT3a, pT3b, pT4, pT4a, pT4b), welche eine 5-Jahres-Überlebensrate von 23.32% aufwies. Damit stellte sich eine mehr als doppelt so hohe Überlebensrate für Patienten im kleineren Tumorstadium heraus. Die Erkenntnis, dass das Tumorstadium ein prognostischer Faktor für das Überleben von Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase ist, ist nicht neu. Eine Studie, erschienen im Jahr 2008, stellte das Tumorstadium als einen der wichtigsten, unabhängigen Prognosefaktoren hinsichtlich des Outcomes dar. Hier sind 5-Jahres-Überlebensraten nodalpositiver Patienten im Tumorstadium pT0, pTis, pT1 und pT2a deutlich höher (56,9-80%), als bei N+ Patienten im Stadium pT2b, pT3, pT4 (11.15-29.84%) [78]. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten jedoch insofern skeptisch betrachtet werden, als dass nicht alle Patienten dieses Kollektivs mit einer radikalen Zystektomie therapiert wurden. Es fanden sich neben einfachen Zystektomien, auch subtotale Zystektomien oder reine Explorationen. Auch eine andere Studie publiziert im Jahr 2006 erkannte, dass die Rezidivfreiheitsrate und das Überleben mit fortgeschrittener pathologischer Tumorausdehnung signifikant ansteigt [79]. Kritisch ist bei letzt genannter jedoch anzumerken, dass hier neben einer adjuvanten Chemotherapie auch in einigen Fällen eine neoadjuvante Therapie angewandt wurde, was möglicherweise die Aussagekraft durch die Ungleichheit des Kollektivs, schmälert. Literatur aus dem Jahr 2011, bezeichnet das Tumorstadium als zweit wichtigsten pathologischen Prognosefaktor [57]. Nach den Updates EAU Guidelines ist das Tumorstadium neben dem Tumorgrading, der bedeutendste Prognosefaktor [58]. Diese und viele andere Ergebnisse zeigen, welchen bedeutenden Stellenwert das Tumorstadium auf das Outcome dieser Tumorerkrankung hat. Die vorliegenden Ergebnisse, konnten diese These mehr als unterstreichen. Kritisch zu hinterfragen, sind die Ergebnisse jedoch hinsichtlich ihres retrospektiven Charakters. Nicht alle Parameter der Nachsorge konnten nachgearbeitet werden, was die Aussagekraft der Ergebnisse zum

Teil schmälert. Jedoch ist erneut anzumerken, dass die Ergebnisse auf einem Kollektiv von rein nodalpositiven Patienten beruhen, welches in vergleichbarer Weise in der Literatur schwer zu finden ist.

5.7.3 Nodalstatus und Überleben

Die vorliegende Arbeit konnte einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem pN Status und der Überlebensrate herausarbeiten. Des Weiteren konnte erfasst werden, dass hinsichtlich der Differenzierung des Nodalstatus in Bezug auf die Überlebensraten erhebliche Unterschiede bestehen. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, mit kleinerer Nodalausdehnung des Tumors (pN1), deutlich bessere Überlebensrate hatten, als solche, im Stadium pN2 oder pN3. Die 5- Jahres-Überlebensraten betragen im vorliegenden Kollektiv 46,08% im Stadium pN1 versus 23,86% in den Stadien pN2 und pN3. Dies entspricht einer fast doppelt so hohen Überlebensrate der pN1 Gruppe gegenüber der pN2 und pN3 Gruppe. Auch die 10-Jahres-Überlebensraten des vorliegenden Kollektivs zeigten ähnliche Werte. So hatten Patienten im Stadium pN1 eine 10-Jahres-Überlebensrate von 35,11%. Solche mit einem pN2 und pN3 Stadium hingegen lediglich Überlebensraten von 12,78%. Diese Ergebnisse decken sich erwartungsgemäß mit den Resultaten der gegenwärtigen Literatur. Viele Studien konnten zeigen, dass eine Lymphknoteninfiltration per se mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet ist und somit einen wichtigen Prognosefaktor darstellt. Quek et al. zeigten im Jahr 2005 in einer großen Studie die Lymphknoteninfiltration als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidives sowie des Gesamtüberlebens. In einem Kollektiv von 702 Patienten wiesen 36% eine primäre Lymphknoteninfiltration auf. Die 10-Jahres-Überlebensraten dieser Gruppe waren mit 42% deutlich niedriger, als die von Patienten ohne Lymphknotenmetastasierung, welche 74% betrug [80]. Auch Bruins et.al konnten im Jahr 2009 zeigen, dass Patienten Ihres Kollektivs mit größerer Lymphknotenausdehnung eine schlechtere Rezidivfreiheits-, und Überlebensrate hatten, als solche, mit weniger Nodalbefall. Dies deckt sich in etwa, mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, jedoch sind die Ergebnisse nicht gänzlich vergleichbar. Briuns et. al differenzierten aus einer Kohorte von 369 Patienten mit nodalpositivem Urothelkarzinom der Harnblase lediglich in Low Volume Metastasen (ein oder zwei positiven Lymphknoten) und Patienten mit dem Befall von mehr als zwei positiven Lymphknoten [81]. Diese Differenzierung deckt sich nicht mit der in dieser Arbeit verwendeten, gängigen Metho-

de der TNM Klassifikation. Diese ermöglicht eine genauere Unterscheidung der befallenen Areale nach Anzahl und Größe. Auf Letzteres wurde in der genannten Studie verzichtet, sodass festzustellen ist, dass die vorliegenden Untersuchungen eine genauere Trennung des Nodalstatus und damit eine dezidiere Vorhersage des Überlebens dieser Patientengruppe erlaubt. Dem gegenüber zu stellen ist jedoch, dass aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten mit einem N3 Stadium (n=8) in dieser Arbeit, aus statistischen Gründen lediglich eine Differenzierung in 2 Gruppen erfolgt ist (pN1 und pN2/3). Dies könnte die Ergebnisse in Ihrer Genauigkeit bezüglich der Ausprägung des Lymphknotenbefalles im Zusammenhang mit dem Überleben schmälern. Die Tatsache der geringen Fallzahlen der pN3 Patienten im vorliegenden Kollektiv ist sicherlich kritisch zu betrachten. Parallel muss man jedoch bedenken, dass nach den Resultaten der Studie die geringen Fallzahlen leicht erklärbar sein könnten. Diese Patienten scheinen früher verstorben oder einer radikalen Zystektomie mit kurativem Ansatz nicht mehr zugänglich, und somit auch für die vorliegende Studie nicht geeignet.

5.7.4 Lymphgefäßinvasion und Überleben

Der Nachweis bzw. das Fehlen einer Invasion des Tumors in Lymphgefäße wird nach der TNM Klassifikation mit dem Buchstaben „L“ gekennzeichnet. Dies ist klar vom Status pN zu unterscheiden. Für das vorliegende Kollektiv konnten in 32 Fällen Aussagen über den L Status erhoben werden. Dabei befand sich die Mehrheit der Patienten im Stadium L1 (n=29). In diesem Kollektiv konnte gezeigt werden, dass die Überlebensraten dieser Patienten in den ersten beiden Jahren nach Operation kontinuierlich auf ein Minimum sanken. Für die Gruppe der L0 Patienten konnte dies bei einem Kollektiv von 3 Personen statistisch nicht verarbeitet werden. Lymphgefäßinvasion als unabhängiger Prognosefaktor bezüglich des Überlebens findet sich vereinzelt auch in der gegenwärtigen Literatur. Bruins et.al zeigten im Jahr 2009, in der bereits oben zitierten Arbeit, dass das Vorhandensein einer lymphovaskulären Infiltration mit einer signifikant schlechteren Gesamtüberlebensrate assoziiert ist. In Abwesenheit der Selben, zeigten die Patienten hier eine deutlich bessere Überlebenschance [81]. Dezidiere Aussagen bezüglich des L Status im Zusammenhang mit dem Überleben der nodalpositiven Tumorpatienten können in dieser Arbeit nicht getroffen werden. Dies ist in erster Linie den geringen Fallzahlen zu schulden. Diese erklären sich in erster Linie aus einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren. In den 90 iger Jahren war eine weitere Differenzierung in das Vor-

handensein oder die Abwesenheit einer lymphovaskulären Invasion nicht etabliert, so dass bei allen Patienten dieser Zeit diese Angaben fehlen. Erst um das Jahr 2006 ließen sich, zumindest in diesem Kollektiv, regelhaft Aussagen über den L Status in Erfahrung bringen. Hinzu kommt generell die erschwerte Datenerfassung einer retrospektiven Studie, zum Einen über viele Jahre, zum Anderen bei Daten, die aus zwei verschiedenen Krankenhäusern stammen.

5.7.5 Adjuvante Chemotherapie und Überleben

Ein Kernpunkt der Arbeit ist der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer adjuvanten Chemotherapie und den Überlebensraten der Patienten dieses Kollektivs. Dazu waren bei 141 der 170 Patienten Informationen hinsichtlich einer Chemotherapie bekannt. Die Mehrzahl (n=110) erhielt im Rahmen der Therapie eine adjuvante Chemotherapie. 31 Patienten erhielten keine Chemotherapie. Die Ergebnisse sind eindeutig. Die 5- Jahres -Überlebensraten von Patienten, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten, waren mit 34.19% mehr als doppelt so hoch, als von solchen ohne Therapie. In dieser Gruppe lagen die 5-Jahresüberlebensraten bei 14.23%. Auch die 10-Jahres Überlebensraten spiegeln den Zusammenhang in gleicher Weise wieder. Diese Tatsache ist nicht neu. Sie bestätigt erneut den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei zystektomierten Patienten mit nodalpositivem Urothelkarzinom. Leow et.al veröffentlichten im Jahr 2013 einen Metaanalyse von neun randomisierten Studien, welche den Zusammenhang einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten nach radikaler Zystektomie dargestellt hatten. Die Arbeit demonstriert einen eindeutigen Vorteil im Gesamtüberleben sowie hinsichtlich des Rezidiv-freien-Überlebens unter adjuvanter Chemotherapie. Auch viele andere Studien der gegenwärtigen Literatur bestätigen die These. Kritisch ab zu grenzen ist jedoch die Zielsetzung dieser Arbeit ausschliesslich nodalpositive Patienten zu betrachten. Studien auf der Basis eines solch definierten Patientengutes finden sich in namenhaften Datenbanken (Pub Med, COCHRANE) nur wenige. Eine solche ist eine Arbeit aus dem Jahr 2009. Bruins et. al zeigten hier ebenfalls annähernd doppelt so hohe Überlebensraten für Patienten welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Auch die Rezidivfreiheitsrate war in dieser Gruppe deutlich besser. Fraglich ist jedoch die Differenzierung dieses Kollektivs in die Anzahl der befallenen Lymphknoten. Eine uneingeschränkte Übertragbarkeit in das gängige TNM System ist nicht möglich und schmälert somit die Vorhersagkraft der

Arbeit. Dem gegenüber erlaubt die vorliegende Arbeit eine genaue Differenzierung der Nodalstadien nach dem TNM System. Auch ein Therapieabbruch und die Auswirkung auf das Überleben wurden in dieser Arbeit beleuchtet. Die Ergebnisse bekräftigen erneut die These, dass die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil im vorliegenden Kollektiv darstellt. Demnach erfolgte bei 7 Patienten ein Therapieabbruch. 108 Patienten führten die Behandlung zu Ende. Die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten welche Ihre Therapie beendeten waren signifikant höher. Eine Unterscheidung hinsichtlich des Überlebensvorteils einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb der verschiedenen pN Stadien wäre zudem interessant gewesen. Dies ließ sich in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht realisieren. Sowohl die mangelnde Anzahl pN2 und pN3 Patienten, als auch die retrospektiv abwesenden Informationen bzgl. einer überhaupt stattgehabten Chemotherapie, ließen diese Untersuchung unmöglich machen.

5.7.6 Erweiterte Lymphadenektomie und Überleben

Die Rolle der erweiterten Lymphadenektomie im Rahmen einer radikalen Zystektomie bei nodalpositivem Urothelkarzinom wird in der Literatur schon längere Zeit diskutiert. Es existiert zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein einheitlicher Konsens zum optimalen anatomischen Ausmaß oder Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten. Einige Studien weisen darauf hin, dass die extendierte Lymphadenektomie eine höhere Rezidivfreiheitsrate und damit Prognoseverbesserung gegenüber der eingeschränkten Lymphknotenentfernung zeigt. Holmer et.al unterstützen im Jahr 2009 diese These. Sie zeigten für diese Gruppe der Patienten, eine höhere Rezidivfreiheitsrate, sowie einen Vorteil im Gesamtüberleben. Dies war vor allem für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor von Bedeutung. Solche mit organbegrenztem Tumor, schienen in dieser Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil zu haben [82]. Auch Dhar et.al konnten diese These erneut bestätigen. Sie zeigten ein schlechteres Outcome für Patienten mit limitierter Lymphknotendissektion. Des Weiteren konstatierten Sie ein verbessertes Staging im Rahmen einer extendierten Lymphadenektomie [64]. Neben den methodischen Schwächen einiger Studien, zeigen beiden vorangegangenen Arbeiten exemplarisch die wiederholt mangelnde Studienlage an nodalpositiven Patienten. Die vorliegende Arbeit, hatte es sich zum Ziel gemacht, die vorausgehende Thematik zu untersuchen. Dies war jedoch schließlich nicht möglich. Zum Einen aufgrund des retrospektiven Charakters der

Studie. Die wiederholt mangelnden Datenlage, vor allem aus den 90iger Jahren, machte es unmöglich Aussagen über einen nodalen Resektionsstatus zu treffen. Erst mit den Jahren und im Rahmen der Modifizierungen des TNM Systems, sowie der verbesserten Qualität der pathologischen Untersuchungen und technischen Verfahren zur Lymphknotenzählung, wurden das Ausmaß der Lymphknotendissektion durchsichtiger. So konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Aussagen zu dieser speziellen Fragestellung getroffen werden.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einem in der Literatur wenig beschriebenen Patientenkollektiv. Dabei handelt es sich um Patienten mit der Diagnose eines Urothelkarzinoms der Harnblase, welche bereits den positiven Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung zeigen. Einschlusskriterien der Studie waren das Vorhandensein eines Urothelkarzinoms, sowie ein positiver Nodalstatus. Es wurden 170 Patienten, behandelt in zwei verschiedenen universitären Einrichtungen, in die Studie aufgenommen. Die Zielsetzung der Arbeit bestand in der Untersuchung des Langzeit Outcomes einer Gruppe von Patienten, welche an einer malignen und weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung leiden. Sie untersucht die Hypothese, dass Tumorstadium, Nodalstatus sowie die adjuvante Chemotherapie signifikante Einflussfaktoren hinsichtlich der Rezidivfreiheitsrate und des Überlebens nach radikaler Zystektomie und Lymphadenektomie bei nodalpositivem Urothelzellkarzinom der Harnblase sind. Es erfolgte die retrospektive Datenerfassung in zwei verschiedenen Datenbanken. Die gewonnenen Daten wurden statistisch aufbereitet, wobei der Fokus auf Fragestellungen bezüglich des Outcomes der Patienten gerichtet war. Es wurden gängige medizinisch-statistische Tests (z.B. log-rank Test, Kaplan-Meier-Plot) verwendet. Die Ergebnisse der Arbeit sind vielfältig. Im Mittelpunkt stehen die Resultate der Untersuchungen hinsichtlich Rezidiv und Überleben. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl das Tumorstadium als auch das Stadium der Lymphknoteninfiltration einen unabhängigen Risikofaktor für Rezidivrate und Gesamtüberleben darstellt. Bezüglich des Auftretens eines postoperativen Rezidives wurde der Zusammenhang mit verschiedenen Größen untersucht. Es konnte heraus gestellt werden, dass das Auftreten eines Rezidives mit verschiedenen Faktoren in Zusammenhang steht. Während die präoperativ gemessenen Leukozytenzahlen, suspekter Lymphknoten in der Bildgebung, sowie der Resektionsstatus einen direkten Zusammenhang zeigten,

stellte die Form der Harnableitung keinen Zusammenhang mit der Rezidivrate dar. Hinsichtlich des Überlebens wurden das Tumorstadium, der Nodalstatus, der Status der Lymphgefäßinfiltration sowie der Zusammenhang mit einer adjuvanten Chemotherapie untersucht. Die Kernaussage der Arbeit beschreibt hiernach einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit kleinerer Tumorausdehnung und für solche mit einem weniger ausgeprägten Nodalstatus. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Therapie im Sinne einer adjuvanten Chemotherapie ein weiterer unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben darstellt. Limitiert werden die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der Form des Studiendesigns. Durch die retrospektive Analyse zeigten sich Mängel in der Informationsgewinnung. Zum Teil konnten Daten zu Beginn des Beobachtungszeitraumes in den 1990er Jahren nur partiell eruiert werden. Auch Informationen bezüglich des Überlebens gestalteten sich bei mangelnder Compliance der Nachsorge oder durch unvollständige Datensätze diesbezüglich schwierig. Hinsichtlich der adjuvanten Chemotherapie konnte lediglich ein generelles Benefit herausgestellt werden. Bei verschiedenen Chemotherapeutika gelang es, erneut aufgrund der mangelnden Möglichkeit der Datengewinnung nicht, einzelne Substanzen hinsichtlich ihrer Effektivität zu untersuchen. Dennoch bestätigen die vorliegenden Ergebnisse eine Reihe von Thesen der gegenwärtigen Literatur. Die Tumorausdehnung, der Lymphknotenstatus sowie die adjuvante Chemotherapie konnten erneut als unabhängiger Risikofaktor für das Outcome dieser Patientengruppe gefunden werden. Die Besonderheit der Studie liegt jedoch in der Betrachtung eines sehr definierten Patientenkollektives, welches in dieser Form und Größe, kaum in der gegenwärtigen Literatur zu finden ist. Es bedarf in Zukunft weiterer insbesondere prospektiver Untersuchungen, welche sich vor allem mit den fortgeschrittenen Stadien des Urothelkarzinoms befassen. Hier sei beispielsweise der Zusammenhang der präoperativen Leukozytenwerte und der Rezidivfreiheitsrate zu nennen. Des Weiteren scheint die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer routinemäßigen, erweiterten Lymphadenektomie ungeklärt. Eine aktuell große deutsche prospektive Studie zu diesem Thema (LEA Studie), wird in nicht all zu langer Zeit weitere schlüssige Daten zu diesem Thema liefern. Dies sind nur zwei Beispiele für die Notwendigkeit weiterer Forschung auf dem Gebiet des lymphknoten metastasierten Harnblasenkarzinoms.

7. Literaturverzeichnis

1. Patton, S.E., M.C. Hall, and H. Ozen, *Bladder cancer*. Current Opinion in Oncology, 2002. **14**(3): p. 265-272.
2. Pashos, C.L., et al., *Bladder Cancer*. Cancer Practice, 2002. **10**(6): p. 311-322.
3. Brennan, P., et al., *Cigarette smoking and bladder cancer in men: A pooled analysis of 11 case-control studies*. International Journal of Cancer, 2000. **86**(2): p. 289-294.
4. van Rhijn, B.W.G., et al., *Recurrence and Progression of Disease in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy*. European Urology, 2009. **56**(3): p. 430-442.
5. Stöckle, M., et al., *Therapie und Prognose des lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinoms: Teil 4 der Serie zum Harnblasenkarzinom*. Dtsch Arztebl, 2007. **104**(14): p. 959-.
6. Bjerregaard, B.K., et al., *Tobacco smoke and bladder cancer - in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. International Journal of Cancer, 2006. **119**(10): p. 2412-2416.
7. Rübben, H. and F. vom Dorp, *Urothelkarzinom*. Der Urologe A, 2011. **50**(0): p. 176-178.
8. Stenzl, A., et al., *Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines*. European Urology, 2011. **59**(6): p. 1009-1018.
9. Ferlay, J., et al., *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*. Ann Oncol, 2007. **18**(3): p. 581-592.
10. Dorp, F.v., *Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms: Teil 2 der Serie zum Harnblasenkarzinom*. Dtsch Arztebl International, 2007. **104**: p. 797.
11. Jakse, G.S., Michael, *Metastasiertes Harnblasenkarzinom: Teil 5 der Serie zum Harnblasenkarzinom*. Dtsch Arztebl International, 2007. **104**(15): p. 1024.
12. Rübben, H., *Harnblasenkarzinom – Auftakt zur Artikel-Serie*. Dtsch Arztebl, 2007. **104**(11): p. 718-.
13. Kogevinas, M., et al., *Occupation and bladder cancer among men in Western Europe*. Cancer Causes and Control, 2003. **14**(10): p. 907-914.
14. Hirao, Y., W.-J. Kim, and K. Fujimoto, *Environmental factors promoting bladder cancer*. Current Opinion in Urology, 2009. **19**(5): p. 494-499
10.1097/MOU.0b013e32832eb4ef.
15. Störkel, S., *Typing, Grading und Staging beim Harnblasenkarzinom: Pathomorphologische Parameter und deren Bedeutung für die Klinik*. 2005. p. 1-10.
16. Lopez-Beltran, A. and R. Montironi, *Non-Invasive Urothelial Neoplasms: According to the Most Recent WHO Classification*. European Urology, 2004. **46**(2): p. 170-176.
17. Dorp, F.v., I. Kausch, and D. Jocham, *Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms: Teil 2 der Serie zum Harnblasenkarzinom*. Dtsch Arztebl, 2007. **104**(12): p. 797-.
18. Lopez-Beltran, A. and L. Cheng, *Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications*. Human Pathology, 2006. **37**(11): p. 1371-1388.

19. Rohde, V., et al., *Onkologie und Tumoren*, in *Facharztwissen Urologie*. 2006. p. 145-300.
20. Tiguert, R., et al., *Prognostic markers in muscle invasive bladder cancer*. *World Journal of Urology*, 2002. **20**(3): p. 190-195.
21. Perepletchikov, A.M.a.A.V.P., *Micropapillary urothelial carcinoma: Clinico-pathologic review*. *Pathology - Research and Practice*, 2009. **205**(12): p. 807-810.
22. Witjes, J.A., et al., *EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2013 Guidelines*. *European Urology*, 2014. **65**(4): p. 778-792.
23. Engeler D, W.S., Schmid H P. , *Das Harnblasenkarzinom (1): Ätiologie, Epidemiologie und Diagnostik*. *Schweiz Zschr Onkologie*, 2005. **1**: p. 12-14.
24. Lokeshwar, V.B., et al., *Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers*. *Urology*, 2005. **66**(6, Supplement 1): p. 35-63.
25. Mowatt, G., et al., *Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis*. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2011. **27**(01): p. 3-10.
26. Miladi, M., et al., *The Value of a Second Transurethral Resection in Evaluating Patients with Bladder Tumours*. *European Urology*, 2003. **43**(3): p. 241-245.
27. Zaak, D., A. Karl, and H. Stepp, *Die Fluoreszenzzytoskopie beim Harnblasenkarzinom* *Der Urologe*, 2007. **11**: p. 1519-1527.
28. Sylvester, R.J., A.P.M. van der Meijden, and D.L. Lamm, *Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Reduces the Risk of Progression in Patients with Superficial Bladder Cancer: A Meta-analysis of the Published Results of Randomized Clinical Trials*. *The Journal of Urology*, 2002. **168**(5): p. 1964-1970.
29. Böhle, A. and P.R. Bock, *Intravesical bacille calmette-guérin versus mitomycin c in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression*. *Urology*, 2004. **63**(4): p. 682-686.
30. de Reijke, T.M., et al., *BACILLUS CALMETTE-GUERIN VERSUS EPIRUBICIN FOR PRIMARY, SECONDARY OR CONCURRENT CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER: RESULTS OF A EUROPEAN ORGANIZATION FOR THE RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER--GENITO-URINARY GROUP PHASE III TRIAL (30906)*. *The Journal of Urology*, 2005. **173**(2): p. 405-409.
31. Serretta, V., et al., *TUR and Adjuvant Intravesical Chemotherapy in T1G3 Bladder Tumors: Recurrence, Progression and Survival in 137 Selected Patients Followed Up to 20 Years*. *European Urology*, 2004. **45**(6): p. 730-736.
32. Stein, J.P., et al., *Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(3): p. 666-675.
33. Figueroa, A.J., et al., *Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma*. *Cancer*, 1998. **83**(1): p. 141-147.
34. Bruins, H.M. and J.P. Stein, *Risk factors and clinical outcomes of patients with node-positive muscle-invasive bladder cancer*. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2008. **8**(7): p. 1091-1101.

35. Huang, G.J. and J.P. Stein, *Open radical cystectomy with lymphadenectomy remains the treatment of choice for invasive bladder cancer. [Miscellaneous]*. Current Opinion in Urology, 2007. **17**: p. 369-375.
36. Botto, H., et al., *Prostatic capsule- and seminal-sparing cystectomy for bladder carcinoma: initial results for selected patients*. BJU International, 2004. **94**(7): p. 1021-1025.
37. Rene NJ, C.F., Souhami L, *Conservative treatment of invasive bladder cancer*. Current Opinion in Urology, 2009. **16**(4): p. 36-47.
38. Lodde M, P.S., Comploj E, *Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer*. European Urology, 2005. **47**(6): p. 773-778.
39. Petrovich, Z.M.D., G.P.D. Jozsef, and L.W.M.D. Brady, *Radiotherapy for Carcinoma of the Bladder: A Review. [Article]*. American Journal of Clinical Oncology, 2001. **24**: p. 1-9.
40. Retz, M., J.E. Gschwend, and J. Lehmann, *Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms*. Der Urologe A, 2009. **48**(6): p. 655-662.
41. Kaufman, D.S., W.U. Shipley, and A.S. Feldman, *Bladder cancer*. The Lancet, 2009. **374**(9685): p. 239-249.
42. Sio, T.T., et al., *Chemotherapeutic and targeted biological agents for metastatic bladder cancer: A comprehensive review*. International Journal of Urology, 2014. **21**(7): p. 630-637.
43. Weissbach, *Palliation of urothelial carcinoma of the bladder*. Der Urologe, 2001. **40**(6): p. 475-479.
44. Ecke T. H. , G.H., Bartel P. , Koch S. , Ruttloff J. , *Palliative chemotherapy with gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin as first-line treatment following gemcitabine monotherapy for patients with transitional cell carcinoma of the urothelium*. Minerva Urologica e Nefrologica, 2009. **61**(1): p. 1-8.
45. Lehmann, J., et al., *Metastasen Chirurgie in kurativer Absicht beim Urothelkarzinom*. Der Urologe A, 2009. **48**(2): p. 143-150.
46. Hautmann, R.E., et al., *Urinary Diversion*. Urology, 2007. **69**(1, Supplement 1): p. 17-49.
47. Kilciler, M., et al., *Comparison of Ileal Conduit and Transureteroureterostomy with Ureterocutaneostomy Urinary Diversion*. Urologia Internationalis, 2006. **77**(3): p. 245-250.
48. Obenauer, S., et al., *Formen der operativen Harnableitung: Methoden und bildgebende Diagnostik*. Forms of Urinary Diversion - Methods and Imaging Findings, 2007. **179**(10): p. 1025-1034.
49. Humphreys, M.R., N.L. Miller, and J.E. Lingeman, *Modified ureterosigmoidostomy (Mainz Pouch II): a nonrefluxing stented vs unstented laparoscopic porcine model*. BJU International, 2008. **101**(2): p. 238-244.
50. Fisch, M. and R. Hohenfellner, *Sigma-rectum pouch (Mainz pouch II)*. BJU International, 2007. **99**(4): p. 945-960.
51. Bastian, P.J., et al., *Health-Related Quality-of-Life Following Modified Ureterosigmoidostomy (Mainz Pouch II) as Continent Urinary Diversion*. European Urology, 2004. **46**(5): p. 591-597.
52. Wiesner, C., et al., *Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs*. World Journal of Urology, 2006. **24**(3): p. 315-318.

53. Haubitz, *I Beschreibung statistischer Methoden (Unveröffentlichte Aufstellung)* 1995.
54. Hautmann, R.E., et al., *Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder Without Neoadjuvant or Adjuvant Therapy: Long-Term Results in 1100 Patients*. *European Urology*, (0).
55. van Rhijn, B.W.G., et al., *The Pathologist's Mean Grade Is Constant and Individualizes the Prognostic Value of Bladder Cancer Grading*. *European Urology*, 2010. **57**(6): p. 1052-1057.
56. Rink, M., et al., *Das fortgeschrittene Urothelkarzinom der Harnblase beim älteren Patienten*. *Der Urologe A*: p. 1-9.
57. Youssef, R.F. and Y. Lotan, *Predictors of Outcome of Non-Muscle-Invasive and Muscle-Invasive Bladder Cancer*. *TheScientificWorldJOURNAL*, 2011. **11**: p. 369-381.
58. Rouprêt, M., et al., *European Guidelines for the Diagnosis and Management of Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas: 2011 Update*. *European Urology*, 2011. **59**(4): p. 584-594.
59. Canter, D., et al., *The presence of lymphovascular invasion in radical cystectomy specimens from patients with urothelial carcinoma portends a poor clinical prognosis*. *BJU International*, 2008. **102**(8): p. 952-957.
60. Gakis, G., T. Todenhöfer, and A. Stenzl, *The prognostic value of hematological and systemic inflammatory disorders in invasive bladder cancer*. *Current Opinion in Urology*, 2011. **21**(5): p. 428-433 10.1097/MOU.0b013e32834966fa.
61. Gondo, T., et al., *Prognostic Value of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Establishment of Novel Preoperative Risk Stratification Model in Bladder Cancer Patients Treated With Radical Cystectomy*. *Urology*, 2012. **79**(5): p. 1085-1091.
62. Hermanns, T., et al., *Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictor of adverse outcomes in patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder*. *Br J Cancer*, 2014. **111**(3): p. 444-451.
63. Jeong, I., et al., *Factors associated with non-orthotopic urinary diversion after radical cystectomy*. *World Journal of Urology*: p. 1-6.
64. Dhar, N.B., et al., *Outcome After Radical Cystectomy With Limited or Extended Pelvic Lymph Node Dissection*. *The Journal of urology*, 2008. **179**(3): p. 873-878.
65. Wright, J.L., D.W. Lin, and M.P. Porter, *The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy*. *Cancer*, 2008. **112**(11): p. 2401-2408.
66. Karl, A., et al., *The Impact of Lymphadenectomy and Lymph Node Metastasis on the Outcomes of Radical Cystectomy for Bladder Cancer*. *European Urology*, 2009. **55**(4): p. 826-835.
67. Rexer, H., *AUO-Studie zur operativen Therapie des Harnblasenkarzinoms*. *Der Onkologe* 2007. **13**: p. 860-861.
68. Park, J., et al., *Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy in Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder with Lymph Node Involvement and/or Lymphovascular Invasion Treated by Radical Cystectomy*. *Urology*, 2007. **70**(2): p. 257-262.
69. Constantini C, M.F., *Update on Chemotherapy in the Treatment of Urothelial Carcinoma*. *TheScientificWorldJOURNAL*, 2011. **11**: p. 1981-94.

70. Calabrò, F. and C.N. Sternberg, *Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer*. *European Urology*, 2009. **55**(2): p. 348-358.
71. Gofrit, O.N., et al., *Adjuvant chemotherapy in lymph node positive bladder cancer*. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2009. **27**(2): p. 160-164.
72. Jeong, I.G., et al., *Extranodal extension in node-positive bladder cancer: the continuing controversy*. *BJU International*, 2011. **108**(1): p. 38-43.
73. Stephenson, A.J., et al., *Aggregate Lymph Node Metastasis Diameter and Survival After Radical Cystectomy for Invasive Bladder Cancer*. *Urology*, 2010. **75**(2): p. 382-386.
74. Nagele, U., et al., *Clinical outcome after cystectomy in patients with lymph node-positive bladder cancer*. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2006. **6**(6): p. 871-876.
75. Philip, J., et al., *Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy a quality-of-life based comparison*. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 2009. **91**(7): p. 565-569.
76. Maffezzini, M., et al., *Current perioperative management of radical cystectomy with intestinal urinary reconstruction for muscle-invasive bladder cancer and reduction of the incidence of postoperative ileus*. *Surgical Oncology*, 2008. **17**(1): p. 41-48.
77. Daneshmand, S. and G. Bartsch, *Improving selection of appropriate urinary diversion following radical cystectomy for bladder cancer*. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2011. **11**(6): p. 941-948.
78. Ghoneim, M.A., et al., *Radical Cystectomy for Carcinoma of the Bladder: 2,720 Consecutive Cases 5 Years Later*. *The Journal of urology*, 2008. **180**(1): p. 121-127.
79. Shariat, S.F., et al., *Outcomes of Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Series From the Bladder Cancer Research Consortium*. *The Journal of urology*, 2006. **176**(6): p. 2414-2422.
80. Quek, M.L., et al., *PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LYMPHOVASCULAR INVASION OF BLADDER CANCER TREATED WITH RADICAL CYSTECTOMY*. *The Journal of urology*, 2005. **174**(1): p. 103-106.
81. Bruins, H.M., et al., *Clinical Outcomes and Recurrence Predictors of Lymph Node Positive Urothelial Cancer After Cystectomy*. *The Journal of urology*, 2009. **182**(5): p. 2182-2187.
82. Holmer, M., et al., *Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference?* *World Journal of Urology*, 2009. **27**(4): p. 521-526.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Riedmiller danke ich für die breite Unterstützung und Förderung wissenschaftlichen Arbeitens in seiner Abteilung, in deren Rahmen diese Arbeit entstehen konnte.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. A. Kocot für das interessante Thema und die engagierte Betreuung, insbesondere für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Des Weiteren danke ich Frau I. Haubitz für die exzellente Unterstützung bei der statistischen Auswertung.