

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Michael Stöckle)
Fakultät 2 (Klinische Medizin)
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Metastasenresektion mit kurativer Intention beim Urothel-Karzinom

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2009

vorgelegt von:
Nicole Rammo
Geboren am 27.09.1979 in Neunkirchen

1. Berichtersteller:
2. Berichtersteller:
Tag der mündlichen Prüfung:

Zum Druck genehmigt, Homburg, den

gez.

Inhaltsverzeichnis

- Zusammenfassung	4
- Summary	7
1. Einleitung	9
1.1 Epidemiologie	9
1.2 Ätiologie	10
1.3 Klinischer Hintergrund und Histopathologie	14
1.4 Diagnostik	20
1.5 Therapie	23
1.6 Fragestellung der Arbeit	32
2. Material und Methoden	33
2.1 Patienten	33
2.2 Datenerhebung	34
2.3 Statistik	38
3. Ergebnisse	39
3.1 Demographische Daten	39
3.2 Analyse hinsichtlich tumorspezifischem und Gesamt-Überleben	42
4. Diskussion	50
4.1 Standardtherapie Chemotherapie	50
4.2 Metastasenresektion mit kurativer Intention beim Urothelkarzinom	53
4.3 Ergebnis	64
5. Literaturverzeichnis	65
6. Danksagungen	72
7. Lebenslauf	73

Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Untersuchung wurde an einem Kollektiv von 41 Patienten aus 12 uro-onkologischen Zentren in Deutschland zwischen 1991 und 2006 durchgeführt. Bei den Patienten erfolgte eine Metastasenresektion mit kurativer Intention bei Vorliegen eines metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase oder des oberen Harntraktes. Es wurden Patienten in das Kollektiv eingeschlossen mit viszeralen Metastasen oder distalen bzw. juxtaregionären Lymphknoten-Metastasen, wobei sich die tumorbefallenen Lymphknoten bei Blasenkarzinomen außerhalb der Beckenregion und oberhalb der Aortenbifurkation befinden mussten.

Anstoß für diese Untersuchung war die Tatsache, dass die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms noch immer unbefriedigende Ergebnisse aufzeigt. Bisher stellt die systemische Chemotherapie beim metastasierten Urothelkarzinom die Behandlungsmethode der Wahl dar. Doch trotz zahlreicher Studien und Weiterentwicklung der angewandten Chemotherapieregimes in den letzten Jahrzehnten liegt die Langzeittumorkontrolle bei unter 20%. Die Mehrheit der Patienten verstirbt innerhalb der ersten 2 Jahre an einem Tumorprogress.

Aus diesem Grund befassen sich neue Ansätze in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms nicht nur mit der Entwicklung besserer Chemotherapieregimes, sondern umfassen in Einzelfällen auch andere Therapieformen wie eine Metastasenresektion mit kurativer Intention, zusätzlich zu der systemischen Therapie.

Der Ansatz dieser Arbeit war, die relativ seltenen Fälle einer Metastasenresektion mit kurativer Absicht systematisch zu sammeln und hinsichtlich Überlebenszeiten und prognostischer Faktoren aufzuarbeiten.

Klinische Parameter wurden erhoben und deskriptiv ausgewertet. Überlebenszeiten wurden nach der Produktlimit-Methode von Kaplan-Meier untersucht (KAPLAN und MEIER, 1958). Weiter wurden die Daten einer multivariaten Analyse nach dem Cox Regressions Modell unterzogen.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Computerprogramm SPSS Version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.) und BIAS. für Windows Version 8.6.3 (© epsilon-Verlag 1989-2008) durchgeführt.

Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug annähernd 2:1.

68% hatten Lymphknotenmetastasen und 32% viszerale Metastasen.

Das mediane Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose eines metastasierten Urothelkarzinoms betrug 38 Monate, sowie 34 Monate nach erfolgter Metastasenresektion. Die 5-JÜR lag entsprechend bei 28% bzw. 29%. Das mediane tumorspezifische Überleben ab Erstdiagnose lag bei 46 Monaten und nach Resektion der Metastasen bei 41 Monaten. Das progressionsfreie Intervall betrug im Median 20 Monate nach Erstdiagnose und 19 Monate nach Resektion. 16 Patienten leben derzeit ohne Nachweis einer Progression ihrer Erkrankung nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 7,7 Monaten. 6 Patienten überlebten länger als ein Jahr und erlitten im Mittel 56 Monate lang keine Tumorprogression, wobei 1 Patient seit mehr als 15 Jahren lebt.

Neben einer perioperativen Chemotherapie gab es in dieser relativ kleinen Kohorte von 41 Patienten keine statistisch signifikanten Faktoren, die prognostisch einen besseren Verlauf hätten prognostizieren lassen. Weder Alter, Geschlecht, Lokalisation der Metastasen, noch Dosis und Kombination der Chemotherapie haben das Überleben der Patienten signifikant beeinflusst.

Gesamt-5-Jahresüberlebensraten von etwa 30% lassen darauf schließen, dass eine längerfristige Tumorkontrolle bzw. Remission bei einer ausgewählten Gruppe von Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom durch zusätzliche chirurgische Intervention in Form einer Metastasenresektion erreicht werden kann. Die Metastasenresektion ist technisch durchführbar und mit einer akzeptablen Morbidität assoziiert. Aus der Erfahrung dieser Untersuchung sollte die Resektion von Fernmetastasen beim Urothelkarzinom nur bei Patienten mit der Möglichkeit zur kompletten Resektion der Metastasen und in Verbindung mit einer perioperativen systemischen Chemotherapie erfolgen.

Summary

-Surgery for metastatic transitional carcinoma with curative intent-

This retrospective study investigated a group of 41 patients from 12 different uro-oncologic centers in Germany between 1991 and 2006, who suffered from metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder or the upper urinary tract and were treated with a complete resection of TCC metastases with curative intent. Metastatic disease was defined as the involvement of visceral and/or lymph node metastases outside the local region of the primary tumor, e.g. located at least above the aortic bifurcation in case of a primary bladder cancer.

The initiation of this study was stimulated by the fact, that the results for treatment of metastatic transitional carcinoma are still disappointing. Until now systemic chemotherapy is the mainstay of treatment for metastatic urothelial cancer. Despite many efforts in the advancement of systemic chemotherapy for metastatic urothelial cancer the initial success is usually transient. Almost all patients ultimately experience disease progression within the next 5 years. Therefore new approaches are not only investigated in improving chemotherapies, but also in other forms of therapy such as complete surgical resection of metastases with curative intent, in addition to perioperative systemic chemotherapy.

The main question of this study was: is there a noticeable improvement in the prognosis of patients who are treated with an resection of their metastases in addition to systemic chemotherapy?

Overall, disease specific and progression-free survival analyses were performed using the Kaplan-Meier-method (SPSS for windows, version 10.0; SPSS Inc., Chicago, U.S.A.).

The male to female ratio was approximately 2 to 1.

68% had distant lymph node metastases and 32% had visceral metastases.

Median overall survival from initial diagnosis of metastatic TCC and subsequent resection of metastases was 38 and 34 months, respectively, and 5-year overall survival rates were 28% and 29%, respectively. Median cancer specific survival from initial diagnosis of disseminated disease and surgery was 46 and 41 months while progression-free survival was 20 and 19 months, respectively. 16 patients without disease progression are still alive at a median follow-up of 7.7 months. Only six patients survived for more than one year and remain free from tumor progression at a median of 56 months with one patient being alive for almost 15 years.

We were not able to define prognostic factors to identify patient subgroups likely to benefit particularly from metastasis resection. Age, gender, metastatic site or duration and kind of chemotherapy did not influence patient outcome.

Overall 5-year-survival rates of around 30% suggest that long-term cancer control and even cure can be achieved in a selected group of patients with metastatic transitional cell carcinoma by additional surgical resection of their metastatic foci. Metastasectomy is technically feasible and associated with acceptable morbidity. However, data to identify subgroups of patients likely to benefit from this aggressive therapeutic approach are lacking. Therefore, surgical removal of distant TCC metastases should be performed in patients with limited disease and in the context with systemic chemotherapy.

1. Einleitung

Das Urothel-Karzinom

1.1 Epidemiologie

Das Urothel-Karzinom ist mit ungefähr 90% der häufigste bösartige Tumor der ableitenden Harnwege und nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste maligne Neoplasie des Urogenitaltraktes, 3% aller malignen Geschwülste des Menschen sind Urothelkarzinome (Block 1997). Dabei finden sich 90% in der Harnblase selbst und weniger als 10% im oberen Harntrakt, von denen wiederum zwei Drittel im Nierenbecken und nur ein Drittel im Harnleiter lokalisiert sind (Mack 2003). Das Urothelkarzinom im oberen Harntrakt tritt bei etwa 5% der Patienten mit Harnblasenkarzinom auf, während Patienten mit einem Urothelkarzinom im oberen Harntrakt in 25% der Fälle einen weiteren Tumor in der Blase aufweisen (Otto et al. 1995).

Die Inzidenz des Urothel-Karzinoms beträgt in Europa insgesamt 20/100000/Jahr, wobei sie bei Männern bei 31,1 und bei Frauen bei 9,5/100000/Jahr liegt. Damit entspricht das Urothelkarzinom beim Mann dem vierthäufigsten und bei der Frau dem siebthäufigsten bösartigen Tumor (Jost 2003).

Die Mortalität beträgt insgesamt 8,2/100000/Jahr, bei Männern liegt der Wert bei 12,1, bei Frauen bei 4,5/100000/Jahr (Jost 2003). Männer sind damit dreimal häufiger betroffen. Hierfür werden neben der längeren beruflichen Exposition beim Mann auch eine längere Karzinogenexposition bei obstruktiver Prostatahyperplasie als Gründe diskutiert.

Generell ist die Inzidenz für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms in den Industrienationen und in industrialisierten Regionen als wesentlich höher

zu betrachten als in Entwicklungsländern oder in wenig zivilisierten Ländern. Bundesweit finden sich die höchsten Mortalitätsraten dementsprechend in den Ballungszentren wie Nordrhein-Westfalen (Ruhrgebiet), Hamburg und Berlin.

Das Urothelkarzinom ist ein Krebs des höheren Lebensalters, ein Auftreten vor dem 40. Lebensjahr ist selten. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr, bei Männern beträgt das mittlere Erkrankungsalter 69 und bei Frauen 73 Jahre (Bichler 2000). In mehr als 70% der Fälle erfolgt die Diagnose nach dem 65. Lebensjahr.

1.2 Ätiologie

Für die Entstehung von Urothelkarzinomen wird ein multifaktorieller, mehrstufiger Prozess angenommen, bei dem komplette bzw. inkomplette Karzinogene die maligne Transformation der Urothelzelle verursachen und proliferationsstimulierende Kokarzinogene in einem zweiten Schritt oder mehreren Schritten das Tumorwachstum realisieren. Es ist eine Aktivierung von Protoonkogenen oder eine Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen möglich. Mit genetischen Untersuchungen wurden verschiedene chromosomale Veränderungen beim Harnblasenkarzinom nachgewiesen. Spruck und Knowles entwickelten ein Modell mit zwei Hypothesen. Zum einen erfolgt die Entwicklung des Harnblasenkarzinoms über zwei Mutationswege, zum anderen gibt es frühe und späte Mutationsereignisse. Ein Mutationsweg ist bei oberflächlichen Tumoren ein früher Chromosomenverlust der Regionen 9p und 9q, spätere Verluste in den Regionen 3p, 8p, 11p, 13q und 17p führen zu invasiven Karzinomen. Alternativ sind die frühe p53-Mutation auf Chromosom 17p und später ein Chromosomenverlust in der Region 9p und 9q die Ursache (Retz 2005). Eine

französische Arbeitsgruppe stellte kürzlich Genmutationen von FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3) als frühes Ereignis in der Karzinogenese fest (Bakkar et al. 2003).

Bereits vor mehr als einem Jahrhundert beschrieb Ludwig Rehn (1895) einen möglichen Zusammenhang zwischen Schadstoffexposition und der Entstehung eines Blasenkarzinoms. Ungefähr 10% der Harnblasenkarzinome beim Mann und 5% bei der Frau sind auf berufliche Noxenexposition zurückzuführen (Mueller 2006).

Ein gesicherter Zusammenhang für die Entstehung eines Urothelkarzinoms besteht für Arbeitsstoffe aus dem Bereich der Textil-, Farb- und Gummiindustrie und der Lederverarbeitung (Seidel 1999). Die bei der Herstellung entstehenden Karzinogene sind aromatische Amine, dabei spielen vor allem 4-Aminodiphenyl, Benzidin, Azoverbindungen (2-Naphtylamin) und 4-Chlor-o-toluidin eine Rolle. Die Latenzzeit zwischen Einwirkung der Noxe und Tumormanifestation liegt bei einer durchschnittlichen Einwirkzeit von 12 Jahren zwischen 12 und 50 Jahre (Mueller 2006).

Als wichtiger Faktor ist auch das Rauchen anzusehen. Der Gehalt an aromatischen Aminen, Nitrosaminen und Tryptophanmetaboliten im inhalierten Rauch ist wohl für die Tumorentstehung verantwortlich, dabei wird den aromatischen Aminen die zentrale kanzerogene Wirkung zugesprochen (Cuzick et al. 1990; Garner et al. 1990).

Weitere ätiologische Faktoren des Urothelkarzinoms sind:

- Cyclophosphamid kann als alkylierendes Chemotherapeutikum eine hämorrhagische Cystitis verursachen, die wiederum zur Tumorinduktion führen kann (Brenner und Schellhammer 1987).
- Phenacetin (Antipyretikum) war in Westeuropa bis zur Entfernung vom Markt ein wesentlicher kanzerogener Faktor. Ein Phenacetinabusus (meist als Kopfschmerztabletten) kann zu einer interstitiellen Nephritis und Fibrosierung der Nierenrinde (Analgetika-Nephropathie) und konsekutiv zur Karzinogenese im Bereich der ableitenden Harnwege führen (Wetterauer M 1995). Dies wurde als Hauptursache von Harnblasenkrebs bei Frauen unter 50 Jahre angesehen (Piper et al. 1985).
- Chronische Entzündungen des Harntraktes, z.B. bei Urolithiasis, Divertikulitis, durch Medikamente, vor allem aber bei Bilharziose (Attah und Nkposong 1976). Vermutlich ist hier eine bakteriell induzierte Synthese von Nitrosaminen mitursächlich für das erhöhte Urothelkarzinomrisiko bei chronischen Entzündungen (Brooks et al. 1972; Spires et al. 1993).
- Das mit Kolonkarzinomen assoziierte HNPCC-Syndrom (Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer) ist mit einer defekten „mismatch repair“ verbunden, führt zu einer genomischen Instabilität und ist bisher das einzig gesicherte, auch mit extravasikalen Urothel-Karzinomen assoziierte Syndrom (Jost 2003).
- Die Ursache der sogenannten Balkannephropathie wurde vor kurzem aufgeklärt. Nachdem man lange ein Mykotoxin, das Ochratoxin A verantwortlich gemacht hat, obwohl solide Beweise dafür fehlten, bestätigen heutige Studien als Ursache der

Erkrankung einen Giftstoff aus der Pflanze Osterluzei (*Aristolochia clematitis*), die Aristolochiasäure. Die Pflanze wächst auf Weizenfeldern in ländlichen Regionen von Bosnien, Bulgarien, Kroatien, Rumänien und Serbien, was das endemische Auftreten der Erkrankung in diesen Gebieten erklärt. Grollman et al. zeigen in ihrer Studie, dass sich bei Patienten mit erwiesener Balkannephropathie DNA-Addukte im Gewebe finden ließen wie sie auch in Urothelkarzinomen von Patienten gefunden werden, die lange in endemischen Gebieten gelebt haben. Die Daten dieser Studie bestätigen die Hypothese, dass chronische Exposition mit Aristolochiasäure ein ätiologischer Faktor in der Entwicklung der Balkannephropathie mit chronischer Niereninsuffizienz ist und mit der Entstehung eines Urothelkarzinoms assoziiert ist (Grollman et al. 2007).

- Strahlentherapie: die Inzidenz des Blasenkarzinoms nach gynäkologischer Strahlentherapie wird mit 300 pro 100.000 angegeben, damit ist das Risiko dieser Patientinnen ungefähr 50 mal höher als das der weiblichen Durchschnittsbevölkerung (Gehrke 1996).
- Weitere Risikofaktoren sind übermäßiger Alkoholkonsum, Haarfärbemittel und zahlreiche andere Karzinogene bzw. Ko-Karzinogene, die im Organismus synthetisiert werden können. Koffein und Süßstoffe wie Saccharin und Cyclamat scheinen entgegen früherer Vermutungen keine wesentlichen karzinogenen Faktoren zu sein (Jost 2003).

1.3 Klinischer Hintergrund und Histopathologie

Beim Urothel-Karzinom handelt es sich um eine bösartige Neubildung der Harnblasenwand bzw. deren Schleimhaut (= Übergangsepithel), die die ableitenden Harnwege zwischen Nierenbecken und proximaler Harnröhre auskleidet. Da sich das Urothel-Karzinom aus dem Übergangsepithel entwickelt, zeigen die Tumoren trotz unterschiedlicher Lokalisation ein praktisch identisches histologisches Bild.

Am häufigsten ist die Blase befallen (> 90 %), dann in abnehmender Häufigkeit die Nierenbecken, die Ureteren und die proximale Urethra.

Die klinische Einteilung erfolgt nach dem TNM-System (Ausbreitung des Primärtumors, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, Tabelle 1.1) und nach einem zusätzlichen histopathologischen Grading nach WHO (Tabelle 1.2). Zusätzlich erfolgt eine Einteilung nach Resttumormasse nach erfolgter Resektion des Tumors (Tabelle 1.1).

Das Urothel, wie das Übergangsepithel bezeichnet wird, besteht aus mehreren Zellschichten, wobei fast immer eine Dreischichtung zu erkennen ist. Auf eine basale folgt eine intermediäre Schicht, die von großen Deckzellen („umbrella cells“) schirmartig überdeckt wird (Seitz et al. 2005). Die Basalzellschicht sitzt der dünnen, gefäßführenden Lamina propria mucosae auf, der sich die komplex gebaute Muskulatur der Harnblase (M. detrusor vesicae), bestehend aus einem Netzwerk glatter Muskelfasern, anschließt. Die invasiven Urothelkarzinome durchbrechen die Basalmembran und infiltrieren zuerst die Lamina propria und als muskelinvasive Blasentumoren letztlich auch die sich daran anschließende dreischichtige Muscularis propria, den M. detrusor vesicae (Abbildung 1.1).

Einen Überblick über die neueste Klassifikation der histologischen Differenzierung durch die WHO gibt Tabelle 1.3.

Schon Anfang des 20. Jahrhunderts gab es Bestrebungen, neben der reinen histologischen Typisierung Tumoren durch den Grad ihrer histologischen Differenzierung, dem Grading, genauer zu typisieren. Schließlich wurde 1973 die erste WHO-Klassifikation für Harnblasentumoren von Mostofi et al. eingeführt (Mostofi 1973), bis die WHO 1998 und 2004 eine Klassifikation veröffentlichte, die sowohl das biologische Verhalten als auch die zytogenetischen und molekularbiologischen Veränderungen berücksichtigte. Die neue Klassifizierung unterscheidet zwischen zwei großen Gruppen, den nicht invasiven und den invasiven Tumoren. Den Grading 1, 2 und 3 der Klassifikation von 1973 entsprechen die neuen Termini

- Nicht invasive papilläre urotheliale Neoplasie niedriger maligner Potenz (PUNLMP)
- Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom low grade (LGPUC)
- Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom high grade (HGPUC)

Tabelle 1.2 zeigt die WHO-Klassifikation der Tumoren im Laufe der Jahre und der Vergleich zur EAU-Klassifizierung (European Association of Urology).

Initial kommen 75-80% der Patienten mit einem oberflächlichen Tumor (Ta, Tis, T1) zur Untersuchung, während 20-25% einen bereits primär in die Muskulatur vorgewachsenen Tumor (T2-T4) aufweisen.

Metastasen finden sich vor allem lymphogen in den regionären ipsilateralen iliacalen, paracavalen und paraaortalen Lymphknoten.

Eine hämatogene Metastasierung (Fernmetastasen) erfolgt v.a. in Lunge, Leber und Knochen. Dabei scheint eine Zytokin/Zytokinrezeptor vermittelte Tumorzellmigration eine entscheidende Rolle zu spielen (Retz et al. 2005)

Tab.1.1: TNM-Klassifikation: (laut der Union International Contre Cancer, UICC)

Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
Ta	Nicht-invasives <i>papilläres</i> Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: bei <i>flachen (nicht-papillären)</i> Tumoren („flat tumor“)
T1	Tumor infiltriert die Lamina propria
T2	Tumor infiltriert die Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert nur die oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte) (<50%)
T2b	Tumor infiltriert die tiefe Muskulatur (äussere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert das perivesikale Fettgewebe
T3a	Nur mikroskopische Infiltration des Fettgewebes
T3b	Makroskopische Infiltration / extravasikale Tumormasse
T4	Tumor infiltriert Prostata, Uterus, Vagina, Becken- oder Abdominalwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata, Uterus, Vagina
T4b	Tumor infiltriert die Becken- oder Abdominalwand
Lymphknotenmetastasen (LK)	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in 1 LK, <=2 cm im grössten Durchmesser
N2	Metastase in 1 LK, 2–5 cm, Metastasen in multiplen LK, keine >5 cm
N3	Metastase(n) >5 cm im grössten Durchmesser
Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachgewiesen
Resttumor nach Operation	
Rx	Residualtumor kann nicht bestimmt werden
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
R2	sichtbarer Residualtumor

Tab.1.2: Grading nach Gewebendifferenzierung: (laut WHO 2004)

WHO 1973	WHO1998/2004	Leitlinien EAU
Papillom	Papillom	Low Risk
Grad 1	Niedrig maligne Potenz (PUNLMP)	
Grad 2	Low-grade Karzinom (LGPUC)	Intermediate Risk
	Low-grade Karzinom (LGPUC)	
Grad 3	High-grade Karzinom (HGPUC)	High Risk
	High-grade Karzinom (HGPUC)	

Abbildung 1.1: T-Stadien des Urothel-Karzinoms

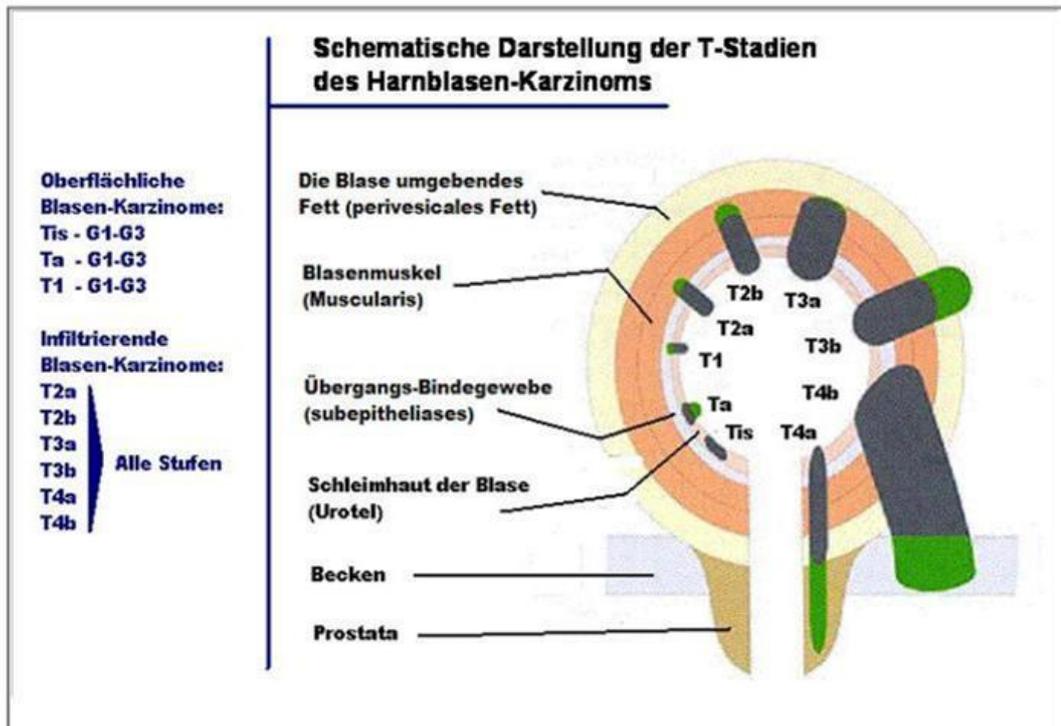


Tabelle 1.3: Histologische Differenzierung der WHO 2004

Normal
• Normales Urothel, inklusive früherer Diagnose „milde Dysplasie“
Nichtinvasive Neoplasien
Hyperplasie
• Flache Hyperplasie
• Papilläre Hyperplasie
Flache Läsionen mit Atypien
• Reaktive (entzündliche) Atypie
• Atypie mit unklarer Bedeutung
• Urotheliale Dysplasie (intraurotheliale Low-grade-Neoplasie)
• Carcinoma in situ (intraurotheliale High-grade-Neoplasie; enthält auch „schwere“ Dysplasien)
Papilläre Läsionen
• Papillom
• Invertiertes Papillom
• Papilläre urotheliale Neoplasie of „low malignant potential“ (PUNLMP)
• Papilläres urotheliales Low-grade-Karzinom
• Papilläres urotheliales High-grade-Karzinom (bei Anaplasie kann diese im Befund erwähnt werden)
Invasive Neoplasien
• Invasion der Lamina propria
• Invasion der Muscularis propria (M. detrusor vesicae)

1.4 Diagnostik

Klinik und Symptomatik:

Häufigstes und Leitsymptom in ca. 80% der Fälle ist die schmerzlose Makrohämaturie. In 20% wird die Diagnose zufällig im Rahmen einer Mikrohämaturie-Abklärung gestellt (Bichler et al. 2000). Allgemein gilt, dass jede Hämaturie bis zum Beweis des Gegenteils als tumorverdächtig einzustufen ist.

In 30% äußert sich ein Urothelkarzinom mit zystitischen Beschwerden wie Dysurie, Pollakisurie und Urgesymptomatik (maligne Zystitis).

Bei fortgeschrittenen Blasenkarzinomen können weitere Symptome durch lokale Infiltration und Metastasierung hinzukommen.

Urin-/Laboruntersuchungen und Zytologie:

- Analyse des Nativurin auf pathologische Bestandteile mittels Teststreifen oder Sedimentuntersuchung
- Urinkultur
- Urinzytologie
- Die Urinzytologie zählt in Ergänzung zur Zystoskopie zur grundlegenden Diagnostik beim Urothelkarzinom, vor allem bei einem zystoskopischen Verdacht auf ein Tis. Dieser Tumor kann damit bei bis zu 90% der Patienten nachgewiesen werden und es ist hier das einzige diagnostische Kriterium (Bichler et al. 2000). In allen anderen Situationen wird die Urinzytologie fakultativ durchgeführt.
- Laboruntersuchungen
- Serumkreatinin als Parameter der globalen Nierenfunktion

- Urinumormarker wie z.B. NMP22 werden in den USA bereits zur Diagnostik angewandt, bei uns allerdings noch nicht zugelassen

Bildgebende Diagnostik:

- Sonographie von Nieren und Harnblase
- Ausscheidungsurogramm (i.v.-Pyelographie) zur Beurteilung von Funktion und Morphologie der ableitenden Harnwege
- Retrograde Pyelographie bei Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms des oberen Harntraktes
- Zur Ausbreitungsdiagnostik Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRT)
- Röntgenthorax (Lungenmetastasen), Abdomensonographie (Lebermetastasen), Ganzkörperszintigraphie (Knochenmetastasen)

Urethrozystoskopie:

Die Harnblasenspiegelung ist zur Abklärung des Urothelkarzinoms unverzichtbar. Die endoskopische Untersuchung lokalisiert den Tumor in der Blase, stellt die Anzahl der Herde und den Wachstumstyp fest und kann oft zwischen oberflächlichem oder muskelinvasivem Wachstum differenzieren.

Nicht immer ist das zystoskopische Bild beweisend, vor allem beim Carcinoma in situ (Tis). In allen Zweifelsfällen ist die weitere zytologische und histologische Abklärung durch transurethrale Resektion angezeigt. Die photodynamische Diagnostik (PDD) ist eine aktuelle Methode, um Harnblasentumore besser sichtbar zu machen und bei einer transurethralen Resektion festzustellen, ob der Tumor vollständig entfernt wurde. Entwickelt zur besseren Detektion von Blasenkrebs, insbesondere dem Carcinoma in situ (Tis), kann die Fluoreszenzzystoskopie Läsionen nachweisen, die mit der Standard-Weißlicht-Zystoskopie allein unter Umständen nicht gesehen

werden. Nach der Instillation wird Hexaminolaevulinat in ein photoaktives Porphyrin umgewandelt, welches sich selektiv in rasch vermehrenden Zellen (z.B. Tumoren) anreichert. Unter Blaulicht fluoreszieren diese Zellen rot (Jocham et al. 2005).

Transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B):

Die transurethrale Resektion der Harnblase hat diagnostische und bei einem oberflächlich wachsenden Tumor zugleich therapeutische Bedeutung.

Biopsie der prostatistischen Harnröhre:

Bei Verdacht auf Tis der Harnblase oder auf ein muskelinfiltrierendes Karzinom wird sie fakultativ durchgeführt.

Systematische Blasenschleimhautbiopsie (Mapping oder Quadrantenbiopsie)

Da die Urothelkarzinome oft mit multifokalen Veränderungen der Schleimhaut einhergehen, die zystoskopisch aber nicht immer zu identifizieren sind, entnimmt man zur Diagnosestellung 4-6 Biopsien aus allen Arealen (Blasenboden, -seitenwände, -dach). Dies ist sinnvoll bei positiver Urinzytologie ohne Karzinomnachweis in der Zystoskopie oder zur Diagnostik und Therapiekontrolle multilokulärer, rezidivierender Harnblasenkarzinome. Bei zystoskopisch verdächtigen Schleimhautarealen und bei allen zystoskopisch hinsichtlich der Infiltrationstiefe nicht einschätzbaren Tumoren ist das Mapping obligat (Oosterlinck et al. 2002).

1.5 Therapie

Je nach Lokalisation und Ausbreitung des Tumors ergeben sich verschiedene Therapieoptionen.

1. Nierenbecken und Ureter (10 % der Urothelkarzinome)

Hier gilt als Standard die Nephroureterektomie mit Entfernung einer Blasenmanschette und der regionären Lymphknoten (Krogh et al. 1991; Oosterlinck et al. 2004). Dies gilt insbesondere für große, schlecht differenzierte und invasiv wachsende Tumoren. Aber auch nicht invasiv wachsende Tumoren, die aber multipel vorkommen, groß sind oder eine hohe Rezidivrate aufweisen, sollten so therapiert werden (Kovac 2005).

Bei Tumoren des Nierenbeckens ist die vollständige Entfernung des Ureters ebenfalls nötig wegen der Gefahr einer späteren Tumorentwicklung im zurückgebliebenen Ureterstumpf (bis 30 %) (Cummings 1980; Johansson 1979).

Nur bei monofokalen Tumoren im distalen Harnleiterdrittel ist die Ureterteilresektion mit Ureterozystoneostomie in Psoas-Bladder-Hitch-Technik indiziert. Bei Patienten mit pTa oder pT1 (cN0, cM0) Tumoren konnte kein Unterschied im Überleben bei Teilresektion des Ureters im Vergleich zur Nephroureterektomie gefunden werden (Lehmann et al. 2007). Ansonsten sind eine Teilresektion wie Segmentresektion des Ureters mit End-zu-End-Anastomose oder Resektion mit Uretero-Zystoneostomie, ureterorenoskopische Resektionen oder Nierenbeckenteilresektionen nur bei streng gestellten Indikationen möglich. Dies können eine eingeschränkte Nierenfunktion, anatomische oder funktionelle Einzelnieren, bilaterale Tumoren oder allgemein multimorbide Patienten sein. Eine Elektroresektion

oder Laserkoagulation ist nur bei einem oberflächlichen Wachstum möglich (Miller 1998).

Eine lokale Chemotherapie mit Mitomycin oder BCG (Bacillus Calmette-Guerin) als Instillationstherapie kann bei oberflächlichen Tumoren, die organerhaltend operiert wurden, bei Tis oder bei positiver Zytologie ohne makroskopischen Tumornachweis von Nutzen sein. Der Nutzen einer systemischen adjuvanten Chemotherapie für lokal fortgeschrittene Tumoren ist nach wie vor Gegenstand klinischer Studien (Kovac 2005). Tumorstadium, Tumorgrad, Tumordurchmesser, das Vorhandensein von Metastasen und klinischen Symptomen und sowohl multifokales Auftreten als auch diverse humorale Faktoren wie erhöhte Alkalische Phosphatase im Serum und Leukozytenzahl haben sich als prognostische Faktoren erwiesen, um solche Patienten ausfindig zu machen, die von einer adjuvanten Therapie, wie einer Chemotherapie, profitieren könnten (Lehmann et al. 2007).

Eine Strahlentherapie hat vor allem unter palliativem Ansatz bei fortgeschrittenen bzw. inoperablen Tumorstadien einen festen klinischen Stellenwert.

2. Harnblase (90 % der Urothelkarzinome)

Die Therapie orientiert sich hier in erster Linie am Tumorstadium, ebenso aber spielen histologischer Typ, Malignitätsgrad, Alter, Allgemeinzustand und häusliche Versorgung des Patienten eine Rolle in der Therapieauswahl (Rutishauser 2002). Jeder Tumor wird zunächst transurethral diagnostisch reseziert (TUR), um Informationen über Histologie und lokale Infiltrationstiefe des Tumors zu erhalten.

Neben den operativen Verfahren werden unter Berücksichtigung von Tumorstadium, Lebensalter, Allgemeinzustand und Lebensqualität auch Chemo- und Immuntherapien, Strahlentherapien und kombinierte Radiochemotherapien eingesetzt. Dabei kann sowohl ein kurativer als auch palliativer Ansatz verfolgt werden.

Beim oberflächlichen Karzinom (Ta-T1, Tis) ist die transurethrale Resektion (TUR) der Eingriff der Wahl mit diagnostischer und therapeutischer Zielsetzung, bei dem die vollständige Entfernung des Tumorgewebes angestrebt wird.

Neben der TUR kommt in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren auch eine adjuvante Instillationstherapie zum Einsatz.

Zur Instillationstherapie (intravesikale Rezidivprophylaxe) stehen Zytostatika wie Mitomycin C, Adriamycin, Epirubicin und der Immunmodulator BCG (Bacillus Calmette-Guerin) zur Verfügung. Bei oberflächlichen high-risk-Karzinomen (G3, Rezidiv) wird die intravesikale Rezidivprophylaxe mit BCG vorgezogen (Lamm et al. 1991; Lamm und Griffith 1992). Bei einem Rezidiv des T1G3-Tumors innerhalb 3-6 Monaten ist eine radikale Zystektomie indiziert, da das Progressionsrisiko hoch ist (Jakse et al. 1987).

Beim Carcinoma in situ (Tis) ist das Rezidiv- und Progressionsrisiko so hoch (> 50 %), dass nach der TUR eine intravesikale Therapie mit BCG obligat ist. Versagt die Therapie, ist auch hier die radikale Zystektomie angezeigt, da das Tis grundsätzlich schlecht differenziert ist (G3) und eine hohe Progressionswahrscheinlichkeit zu muskelinvasiven Stadien hat.

Die Prognose des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (T2-T4, Nx, M0) korreliert mit der Infiltrationstiefe und dem Behandlungsverfahren.

Standardtherapieverfahren ist hier die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie. Diese beinhaltet die Lymphknoten der Fossa obturatoria und der Vasa iliaca externa bis zum Abgang der A. iliaca interna. Ob eine Ausdehnung der Lymphadenektomie in Richtung Aortenbifurkation bzw. A. mesenterica inferior und im Bereich A. iliaca interna sinnvoll ist, ist derzeit Gegenstand von Studien.

Beim Mann beinhaltet die radikale Zystektomie die Entfernung von Blase, Prostata und Samenblasen, bei positivem Harnröhrenabsetzungsrand im Schnellschnitt oder Befall der prostatistischen Harnröhre ist die simultane Urethrektomie obligat.

Bei der Frau bedeutet die radikale Zystektomie die Entfernung von Blase und i.d.R. Uterus, beiden Adnexen, Vaginaldach und gegebenenfalls Urethra.

Nach der Zystektomie kommen verschiedene Harnableitungen in Frage. Als inkontinente Formen ergeben sich das Ureterhautstoma und das intestinale Conduit mittels Ileum-, Colon sigmoideum- oder Colon transversum-Anteilen. Als kontinente Ableitungen gibt es die Möglichkeiten des orthotopen Blasenersatzes (Neoblase), bei dem eine Anastomose aus Darmreservoir und Harnröhre hergestellt wird, die kontinente supravesikale Harnableitung (Pouch), bei der das Darmreservoir an die Bauchdecke angeschlossen wird und die Harnleiterdarmimplantation (Ureterosigmoideostomie), wo der anale Schließmuskel die Kontinenz gewährleistet.

3. Radiotherapie

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie gelten für eine definitive Radiotherapie folgende Indikationen:

- Prophylaktisch nach R0-Resektion mittels TUR bei T1G3 und bei T2-T3 als Alternative zur Zystektomie, wenn der Patient einen Blasenerhalt wünscht
- Bei multifokalen pT1
- Bei funktioneller Inoperabilität (schlechter Allgemeinzustand, erhöhtes Operationsrisiko)
- Generell bei allen pT4-Tumoren (Dunst et al. 1994)
- Bei allen lokalen und regionären Rezidiven, wenn noch keine Radiotherapie erfolgt ist

Eine Kombination mit einer simultanen Chemotherapie hat signifikante Verbesserungen der Remissionsraten und lokalen Tumorkontrolle erbracht (Coppin et al. 1996). Eine Indikation besteht bei Patienten mit makroskopischen Tumorresten nach Radikaloperation zu Beginn der Radiotherapie.

4. Systemische Chemotherapie zur Behandlung fortgeschrittener bzw. metastasierter Tumorstadien

Mit der Kombination verschiedener chemotherapeutischer Einzelsubstanzen wurde ab Mitte der 80er Jahre eine potentielle Heilbarkeit auch fortgeschrittener Erkrankungsstadien postuliert, was seither in einer Serie von Phase-III-Studien zur systemischen Kombinationstherapie aufgenommen und untersucht wurde.

Standardtherapie war lange Zeit die Polychemotherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC). Zur Reduktion der Kardiotoxizität wurde im deutschsprachigen Raum Adriamycin häufig durch Epirubicin ersetzt (MVEC). 1985 berichteten Sternberg et al. vom Sloane Kettering Cancer Center erstmals über Ergebnisse der MVAC-Polychemotherapie (Sternberg et al. 1985). Die Gesamtansprechrate lag bei über 70% mit einer Rate kompletter Remissionen von 50%. Damit kam die Hoffnung auf eine dauerhafte Heilbarkeit des Urothelkarzinoms auf, unabhängig von Tumorstadium und Metastasenlokalisation. Allerdings war ein Behandlungserfolg nur unter Inkaufnahme ausgeprägter Toxizitäten zu erreichen mit einer chemotherapiebedingten Mortalitätsrate von bis zu 4%. Die wirksamsten Einzelsubstanzen sind Cisplatin und Methotrexat. Im Vergleich mit einer Cisplatin-Monotherapie (Loehrer et al. 1992) und der CISCA-Kombination (Cisplatin, Cyclophosphamid, Adriamycin) (Logothetis et al. 1990) erwies sich MVAC, gemessen an den Remissions- und Überlebensraten, aber in beiden Studien als die überlegene Kombination und galt für über ein Jahrzehnt als „Goldstandard“ der systemischen Chemotherapie des Urothelkarzinoms. Weitere Phase-III-Studien aus jüngster Zeit bestätigen eine Dominanz des MVAC-Schemas gegenüber Kombinationen aus Interferon(IFN)-alpha-2b, Fluoruracil und Cisplatin (Siefker-Radtke et al. 2002) bzw. Cisplatin und Docetaxel (Bamias et al. 2004) oder Carboplatin plus Paclitaxel (Dreicer et al. 2004).

Starken Einfluss auf die heute aktuellen Chemotherapiekonzepte hatte eine Studie, die Ende der 1990er Jahre unter Beteiligung von weltweit 99 Zentren aus 19 Ländern durchgeführt wurde. Hier untersuchten von der Maase et al. Gemcitabin/Cisplatin gegenüber MVAC; es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zur weiteren Progression oder der Gesamtüberlebenszeit bzw. hinsichtlich der Gesamt-Ansprechraten. Aufgrund deutlicher Vorteile im Toxizitätsprofil von Gemcitabin/Cisplatin

gegenüber MVAC bei wahrscheinlich vergleichbarer Wirksamkeit hat sich Gemcitabin/Cisplatin deshalb auch in internationalen Studien gegenüber MVAC als neue Standardkombination etabliert (von der Maase et al. 2000). In der ersten Phase-III-Studie, bei der MVAC nicht mehr als Standardarm eingesetzt wurde, randomisierte zwischen 2001 und 2004 ein Protokoll der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC Protokoll 30987) 627 Patienten in die beiden Behandlungsarme Gemcitabin/Cisplatin/Paclitaxel bzw. Gemcitabin/Cisplatin mit dem Ziel einer Überlebenszeitverlängerung von 14 auf 18 Monate durch die Tripeltherapie. Die erste Auswertung der Ergebnisse im Jahr 2007 zeigte ein signifikant besseres Gesamtansprechen von 57,1% für Gemcitabin/Cisplatin/Paclitaxel gegenüber 46,4% für Gemcitabin/Cisplatin. Allerdings bestand hinsichtlich des Gesamtüberlebens als primärer Endpunkt der Studie kein signifikanter Unterschied mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 15,7 Monaten für Gemcitabin/Cisplatin/Paclitaxel und 12,8 Monaten für Gemcitabin/Cisplatin. Bezüglich der Nebenwirkungen überwogen die febrile Neutropenie (13% versus 4%) und eine signifikante Thrombopenie mit Blutungen (12% versus 7%) im Tripeltherapiearm (Bellmunt 2007).

Je nach klinischer Situation wird die Chemotherapie neoadjuvant, adjuvant oder palliativ durchgeführt. Eine adjuvante Chemotherapie nach radikaler Zystektomie soll den Erfolg der vorangegangenen Maßnahmen konsolidieren und Mikrometastasierungen kurieren. Metaanalysen zur jeweils adjuvanten wie auch neoadjuvanten Chemotherapie unterstützen die These der Effizienz einer perioperativen Chemotherapie (Collaboration 2005; 2005).

Bei der palliativen Chemotherapie ist zu beachten, dass das Vorliegen von Organmetastasen und/oder eines reduzierten Allgemeinzustandes (Karnofsky-Index < 80) wichtige negative prognostische Faktoren darstellen (Bajorin et al. 1999).

1.5 Metastasenresektion

Therapieoption beim metastasierten Urothelkarzinom ist die Metastasenresektion. Sweeney et al. (Sweeney et al. 2003), Otto et al. (Otto et al. 2001) und Siefker-Radtke et al. (Siefker-Radtke et al. 2004) führten zusätzlich zu einer systemischen Chemotherapie eine Metastasen Chirurgie mit kurativer bzw. palliativer Absicht durch. Während Otto dem palliativen Ansatz bei Nichtansprechen auf eine Chemotherapie nachging, verfolgten Siefker-Radtke und Sweeney eine kurative Absicht.

Otto et al. unterzogen zwischen 1995 und 1999 70 Patienten einer kompletten Resektion von Metastasen bei Urothel-Karzinom, dabei wurden Patienten mit fortgeschrittenen Stadien eingeschlossen, die nicht auf eine systemische Therapie mit MVAC ansprachen. Das mediane Überleben betrug 7 Monate mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 30% und einer 2-Jahresüberlebensrate von 19%. Dabei profitierten v.a. die Patienten von einer Metastasenresektion, die vorher unter Symptomen durch die Tumorerkrankung litten. 83% von ihnen beschrieben nach Operation weniger Symptome und einen besseren Allgemeinzustand. Patienten, die sich symptomlos einer Metastasektomie unterzogen, beklagten danach allerdings eine schlechtere Lebensqualität ohne Vorteil hinsichtlich des Überlebens (Otto et al. 2001).

Dagegen untersuchten Sweeney et al. in einem kurativen Ansatz den Vorteil einer kompletten bilateralen Resektion der retroperitonealen Lymphknoten bei 11 Patienten, die außer der Lymphknotenmetastasierung kein systemisches Ausbreiten und ein gutes Ansprechen auf eine vorherige systemische Chemotherapie aufwiesen hinsichtlich spezifischem Überleben vom Zeitpunkt der Resektion. Für die 11 Patienten betrug das mediane Überleben und das progressionsfreie Intervall 14 bzw. 7 Monate. Die 4-Jahresüberlebensrate betrug 27%. Sweeney et al. zeigten, dass eine

Resektion der retroperitonealen Lymphknoten eine kurative Chance hat, v.a. bei Patienten mit histologisch nachweisbarem Tumor in weniger als 3 Lymphknoten (Sweeney et al. 2003).

Siefker-Radtke et al. untersuchten 31 Patienten, die sich in kurativer Intention einer Metastasenresektion unterzogen mit Metastasen in Lunge, peripheren Lymphknoten, Gehirn und Haut. Hier konnte eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten nach Diagnose der Metastasen und 23 Monaten nach Resektion der Metastasen erreicht werden mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 33% (Siefker-Radtke et al. 2004).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Abe et al. berichtet über ein Kollektiv von 48 langfristig überlebenden Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die eine systemische Chemotherapie erhielten. 12 von ihnen unterzogen sich auch einer Metastasenresektion in kurativer Intention. Hier zeigte sich ein medianes Überleben aller Patienten von 17 Monaten. Bei Patienten, die sich der Metastasektomie unterzogen, lag das mediane Überleben bei 42 Monaten, was die Ergebnisse früherer Studien bestätigt.

Damit zeigte sich auch hier eine Möglichkeit der langfristigen Kontrolle des Krankheitsverlaufes durch die Kombination von systemischer Chemotherapie und Metastasenresektion.

Fragestellung der Arbeit

Bislang ist die Chemotherapie die wichtigste Therapiemodalität des metastasierten Urothelkarzinoms, obwohl sie selten zu einem kurativen Erfolg führt. Trotz regelmäßiger Remissionen bei ca. 30-60% der Patienten erleiden fast alle Patienten letztendlich ein Rezidiv bzw. einen Progress und versterben im weiteren Verlauf an ihrer Erkrankung. Bei entsprechend geeigneten Patienten stellt sich daher die Frage, ob eine komplette Metastasenresektion im Zusammenhang mit der Chemotherapie eine sinnvolle und durchführbare Therapieoption darstellt. Diese Arbeit untersucht an einem Kollektiv von 41 Patienten, die sich einer Metastasenresektion in kurativer Absicht unterzogen, patientencharakteristische sowie klinische Parameter und Krankheitsverlauf.

Diese Erhebung erfolgte multizentrisch in Zusammenarbeit von 12 bundesdeutschen Kliniken in der Zeit von 1991 bis 2006 im Rahmen einer Registerstudie der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO AB 30/05).

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Die vorliegende Untersuchung wurde in Form einer Registerstudie an einem Kollektiv von 41 Patienten aus 12 verschiedenen urologischen Kliniken in Deutschland zwischen 1991 und 2006 durchgeführt. Bei den Patienten erfolgte eine komplette Metastasenresektion in kurativer Absicht bei einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase bzw. des oberen Harntraktes. Es wurden Patienten mit viszeralen Metastasen oder distalen bzw. juxtaregionären Lymphknoten-Metastasen bei urotheliale Primärtumor in das Kollektiv eingeschlossen. Dabei mussten sich die Lymphknoten-Metastasen bei Patienten mit Blasenkarzinom oberhalb der Aortenbifurkation befinden. Lymphknotenmetastasen unterhalb der Bifurkation bei einem primären Blasenkarzinom wurden lediglich als regionäre pelvine Lymphknoten-Metastasierung gewertet. Demnach wurden Patienten mit alleinigen Metastasen der Becken-Lymphknoten ausgeschlossen. Auch wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen durch die chirurgische Intervention eine komplette Resektion aller durch die Bildgebung zu lokalisierenden Metastasen erreicht werden konnte.

Es wurden retrospektiv medizinische Unterlagen geprüft, um Informationen über Patienteneigenschaften sowie pathologische, chirurgische und klinische Daten zu erhalten. Es wurden solche Patienten eingeschlossen, die sich einer Metastasektomie mit kurativer Intention unterzogen. Patienten, die sich einer Resektion nur in palliativer Absicht unterzogen, wurden genauso ausgeschlossen wie Patienten, deren Metastasen einen zweiten Primärtumor

wiederspiegelten, der nicht einem urothelialen Primärtumor entsprach. Die resezierten Gewebeproben mussten histopathologisch auf einen urothelialen Primärtumor hinweisen, sofern es keine präoperative Chemotherapie gab, die eine komplette Nekrotisierung und Fibrosierung des Gewebes zur Folge hatte.

Insgesamt spiegelt diese selektierte Kohorte ein seltenes Patientengut wider, so dass nur durch eine multizentrische Erhebung eine entsprechende Fallzahl erreichbar war.

Alle therapeutischen Entscheidungen einschließlich der Auswahl der Chemotherapieschemata konnten von den behandelnden Urologen bzw. Onkologen auf der Basis der individuellen Patienteneigenschaften und der Bereitschaft des Patienten für eine aggressive Therapie getroffen werden.

2.2 Datenerhebung

Es wurden knapp 70 bundesdeutsche urologische Kliniken im Rahmen einer Register-Studie der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft DKG e.V. (AUO AB 30/05) angeschrieben.

Die Kliniken erhielten einen Fragebogen, um verschiedene Punkte der Patientencharakteristika und des Erkrankungsverlaufes zu erfragen (siehe Abbildungen 2.1 und 2.2).

Allgemeine Angaben zu Alter und Geschlecht des Patienten, Charakterisierung des Primärtumors mit Tumorart, Lokalisation, Histologie, Stadium, OP-Datum des Primärtumors und durchgeführte OP-Maßnahme sowie weitere Therapien vor Metastasierung (Radiatio, neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, angewandte Schemata einer systemischen Chemotherapie) wurden erfragt.

Weiterhin wurden Details der Metastasierung, Erstdiagnose, Lokalisation der Metastasen, weitere perioperative Chemo- oder Strahlentherapie, Datum der Metastasenresektion, Lokalisation und histologisches Ergebnis der Operation erhoben.

Verlaufskontrollen mit Erhebung des Progressionszeitpunktes, Lokalisation des Progresses bzw. Datum und Ursache des Todes (tumorbedingt oder andere Ursachen) wurden bezüglich Berechnung von Überlebenszeiten gesammelt.



DEUTSCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

AUO – Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz – H. Rexer
Metastasenresektion beim Urothelkarzinom - AB 30/05

Vorstand
Prof. Dr. Albers, Sprecher
Prof. Dr. Gschwend, 2. Sprecher
PD Dr. Rohde, Schriftführer
Dr. Gratzke, Schatzmeister
Prof. Dr. Miller, Past Sprecher
Prof. Dr. Böhle
PD Dr. Krege
Prof. Dr. Heidenreich
Prof. Dr. Hammerer
Prof. Dr. Wolff
Dr. Brinkmann
Dr. Lehmann
Dr. Geiges
Geschäftsstelle
H.Rexer/MeckEvidence
Seestr.11
17252 Schwarz

Telefon/Telefax
0561/980-40 30; -69
810731/500-27 808 ; -33
16606151/107-69 85; -69
9908031/33 675; -38 07
58030/84 45-25 75; -44
48
0451/24 711; 23 297
0201/723-32 61; - 32
110221/478-86 577; -51
980531/595-23 53; -26
57
07931/58-27 01;-27
900251/834-74 51; -99
62
06841/16 47-00; - 95
030/88-18 598;-55 09
34039827/79 677; 79
678
0173/907 67 15
auo@MeckEvidence.de

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie um Ihre Unterstützung für die Sammlung von Kasuistiken zur Metastasenresektion beim Urothelkarzinom mit kurativer Intention bitten. Diese Thematik hat nicht zuletzt aufgrund von zwei nord-amerikanischen Publikationen (siehe unten) in den letzten Jahren wieder erheblich an Interesse gewonnen. Bislang konnten in Deutschland die Fallberichte von insgesamt 30 Patienten aus verschiedenen uro-onkologischen Zentren zusammengetragen werden, die u.a. bereits als Poster im Rahmen des DGU Kongresses 2003 in Hamburg vorgestellt wurden bzw. in einem Beitrag im UrologenA angesprochen wurden (Urologe A 44:369-374, 2005).

Für eine umfangreichere Publikation möchten wir nun weitere Fälle sammeln. Für die Patientenauswahl ist besonders wichtig, dass die Metastasen außerhalb der Beckenregion reseziert wurden (oberhalb der Aortenbifurkation) und eine komplette Resektion der Metastasen (R0) mit kurativer Intention erfolgte. Bitte ergänzen Sie die Datensammlung mit geeigneten Kasuistiken aus Ihrer Klinik, indem Sie beigelegten Erhebungsbogen ausfüllen und an die AUO-Geschäftsstelle faxen (039827/79 678).

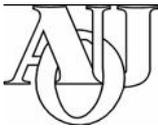
Für weitere Publikationen wird die Autorenschaft entsprechend der Anzahl eingebrachter Fälle festgelegt werden. Dennoch sind wir auch an einzelnen Fällen aus Ihrem Haus interessiert!
Wir bedanken uns für Ihre Bemühungen im Voraus und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Dr. med. J. Lehmann
Vorstand der AUO

Literatur:

Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, Grossman HB, Dinney CP, Swanson DA, Pisters LL: Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? J Urol 169: 2113-2117, 2003
Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, Shen Y, Swanson DA, Logothetis CJ, Millikan RE: Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M.D. Anderson experience. J Urol.171(1):145-148, 2004
M. Gerber, J. Lehmann, C. Lippert, C. Wülfing, M. Retz, S. Siemer, M. Stöckle: Langzeitüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom durch multimodale Therapieansätze. DGU 2003 Hamburg

Abbildung 2.1: Anschreiben



AUO-Registerstudie AB 30/05



Patientenregistrierung

Klinik: _____

Patient ____, geboren am __/__/____, Geschlecht: weiblich männlich

Angaben zum Primärtumor

Tumorart: _____ Stadium: pT __ pN __ G __
(Harnblase/Harnleiter/Nierenbecken)

Primärtumor OP-Datum: __/__/____ Maßnahme: _____

Urothelkarzinom andere Histologien: _____

Therapie vor Metastasierung (Radiatio, neoadj. oder adj. Chemotherapie, Schemata)

Angaben zur Metastasierung

Erstdiagnose der Metastasierung: __/__/____

Lokalisation der Metastasen: _____

Induktive Chemo- oder Strahlentherapie vor Metastasen-OP: _____

Datum Metastasen-OP: __/__/____

Lokalisation der OP: _____

R0-Resektion? nein ja

Histologisches Ergebnis: _____

Nach Metastasen-OP

Chemotherapie nach Metastasen-OP: _____

Datum Progress: __/__/____

Lokalisation des Progresses: _____

Weitere Therapie bei Progress: _____

Letztes Follow-Up: __/__/____

Outcome

Patient verstorben? nein ja

Falls ja, tumorbedingt verstorben? nein ja

Todesdatum: __/__/____

Bemerkungen: _____

Abbildung 2.2: Fragebogen

2.3 Statistik

Es wurde zunächst die deskriptive statistische Betrachtung der einzelnen Parameter und Patientencharakteristika durchgeführt. Weiterhin wurden alle Parameter unter Berücksichtigung zensierter Beobachtungen im Bezug auf das Gesamtüberleben sowie tumorspezifisches Überleben bzw. progressionsfreies Überleben statistisch ausgewertet und univariat nach der Methode von Kaplan-Meier untersucht (KAPLAN und MEIER, 1958). Die Gruppen konnten dann getrennt hinsichtlich der Überlebensendpunkte untersucht und Unterschiede mittels des log-rank Tests auf Signifikanz geprüft werden (PETO et al., 1977). Die aus der univariaten Überlebenszeitanalyse als signifikant hervorgegangenen Parameter wurden im weiteren einer multivariaten Analysen nach dem Cox Regressions Modell unter Angabe der Hazardrate und eines entsprechenden 95%igen Konfidenzintervalls (COX, 1972) unterzogen.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Computerprogramm SPSS Version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.) und BIAS. für Windows Version 8.6.3 (© epsilon-Verlag 1989-2008) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Die Charakteristika der Patienten und der erfolgten Therapie sind deskriptiv in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Das Verhältnis von Männer zu Frauen betrug annähernd 2:1 (28 männlich und 13 weiblich).

Zwei Patienten erhielten zeitgleich zum Zeitpunkt einer radikalen Zystektomie bei primärem Urothelkarzinom eine ausgedehnte retroperitoneale Lymphadenektomie bei retroperitonealen Metastasen. 39 der 41 Patienten entwickelten erst im weiteren Verlauf Fernmetastasen nach anfänglich kompletter Resektion des Primärtumors. Die durchschnittliche Dauer vom Zeitpunkt der Primärtumorresektion bis zur Diagnose und Resektion der Metastasen betrug 13 und 16 Monate. Zwei der Patienten unterzogen sich zweimal einer Metastasenresektion, während sie bei einer Patientin dreifach erfolgte. Im histologischen Ergebnis zeigte sich bei 4 von 21 Patienten (19%) mit Chemotherapie vor Metastasenresektion ausschließlich Nekrose/Fibrose im Präparat. Die anderen 17 der 21 Patienten hatten noch aktives/vitales Tumorgewebe im Resektat.

Bei 17 der 41 Patienten zeigte sich ein Metastasenrezidiv im weiteren Beobachtungszeitraum, bei 5 Patienten an der gleichen Stelle wie die ursprüngliche Metastase, bei 7 Patienten an anderer Stelle und bei weiteren 5 Patienten sowohl an der Primärlokalisierung der Metastase als auch an anderer Stelle.

18 der 41 Patienten (44%) hatten sich einer adjuvanten Chemotherapie nach erfolgter Resektion des Primärtumors bei hoher Progressions- bzw.

Rezidivwahrscheinlichkeit aufgrund des primären Tumorstadiums unterzogen. 27 Patienten wurden mit verschiedenen Chemotherapieregimes behandelt, entweder vor oder nach Metastasenresektion. Dabei bestand die systemische Chemotherapie in der Regel aus einer Kombinationschemotherapie, wobei vor dem Jahre 2000 MVAC bzw. MVEC dominierte und danach Gemcitabin/Cisplatin bzw. Gemcitabin/Cisplatin/Paclitaxel. Nur 6 Patienten erhielten zu keinem Zeitpunkt eine systemische Chemotherapie.

Von den 23 mittlerweile verstorbenen Patienten sind nur zwei Patienten tumorunabhängig verstorben.

Insgesamt konnte die Metastasenresektion ohne perioperative Todesfälle (Zeitraum bis 4 Wochen nach Operation) bzw. ohne nennenswerte Morbidität durchgeführt werden.

Tabelle 3.1: Patientenmerkmale

	Total	%
Gesamtzahl	41	100
Männer	28	68
Frauen	13	32
Lokalisation Primärtumor		
Blase	32	78
Oberer Harntrakt	9	22
Abfolge in der Therapie der Metastasenbehandlung		
Ausschließlich Resektion	9	22
Resektion + Chemotherapie	11	27
Chemotherapie + Resektion	16	39
Chemotherapie + Resektion + Chemotherapie	5	12
Lokalisation der resezierten Metastasen		
Retroperitoneale Lymphknoten (oberhalb der Aortenbifurkation)	23*	56
Distale Lymphknoten	5	12
Lunge	8*	20
Knochen	2	4
Nebenniere	1	2
Gehirn	1	2
Dünndarm	1	2
Subcutis	1	2
*ein Patient unterzog sich gleichzeitig der Resektion von pulmonalen und von retroperitonealen Lymphknotenmetastasen, daher ergibt die Summe 42 statt 41 Patienten		

3.2 Analyse hinsichtlich tumorspezifischem und Gesamt-Überleben

Die Ergebnisse der medianen Überlebenszeiten für die gesamte Patientengruppe sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst. Das mediane Überleben vom Zeitpunkt der Diagnose eines metastasierten Urothelkarzinoms an betrug 38 Monate, nach folgender Metastasenresektion 34 Monate mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 28% und 29% (Abbildungen 3.1 und 3.2; Tabelle 3.2). Das mediane tumorspezifische Überleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. Resektion der Metastasen betrug 46 bzw. 41 Monate (Abbildungen 3.3 und 3.4; Tabelle 3.2), das mediane progressionsfreie Intervall 20 bzw. 19 Monate (Abbildungen 3.5 und 3.6; Tabelle 3.2). 16 Patienten leben derzeit ohne weitere Progression ihrer Erkrankung mit einem relativ kurzen medianen Beobachtungszeitraum von 7,7 Monaten.

Statistisch stellten sich keine patientenspezifischen Eigenschaften dar, die Patientensubgruppen charakterisieren könnten, die von einer Metastasenresektion profitieren. Alter, Geschlecht, Lokalisation der Metastasen oder Umfang und Art der Chemotherapie haben das Überleben der Patienten nicht beeinflusst. Nur 6 Patienten überlebten länger als ein Jahr und erlitten im Mittel für 56 Monate keine Tumorprogression, wobei 1 Patient seit mehr als 15 Jahren tumorfrei lebt. Von diesen sechs Patienten hatten 3 Metastasen der regionären Lymphknoten, 2 Metastasen der Lunge und 1 Patient Knochenmetastasen. Interessanterweise unterzogen sich zwei langzeitüberlebende Patienten mit pulmonalen Metastasen einer Thorakotomie mit Resektion der pulmonalen Metastasen, ohne jemals eine Chemotherapie erhalten zu haben, während drei Patienten vor Metastasenresektion mit einer Chemotherapie behandelt wurden und ein Patient nach Resektion chemotherapiert wurde. Das durchschnittliche

Gesamtüberleben der 3 Patienten, die sich einer erneuten Metastasenresektion unterzogen, betrug 40 Monate, wobei 2 Patienten noch immer leben, einer nach 13 Monaten, der andere nach 65 Monaten.

Tabelle 3.2: Überleben-Statistik

	Median (Monate)	SE (%)	95% Konfidenzintervall
Gesamt-Überleben			
nach Diagnose der Metastasen	38	13	12,6 - 63,8
nach Resektion der Metastasen	34	12,6	9,6 - 58,9
Tumorspezifisches Überleben			
nach Diagnose der Metastasen	46	8	30 - 61,3
nach Resektion der Metastasen	41	12,1	17,8 - 65
Progressionsfreies Intervall			
nach Diagnose der Metastasen	20	6,5	7,5 - 33,2
nach Resektion der Metastasen	19	4,3	10,4 - 27,4

Abbildung 3.1:

Gesamtüberleben nach Erstdiagnose der Metastasen

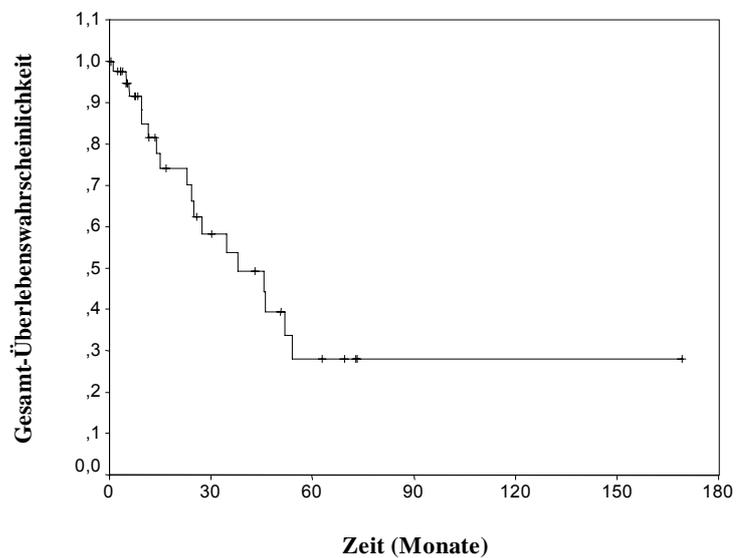


Abbildung 3.2:

Gesamtüberleben nach Metastasenresektion

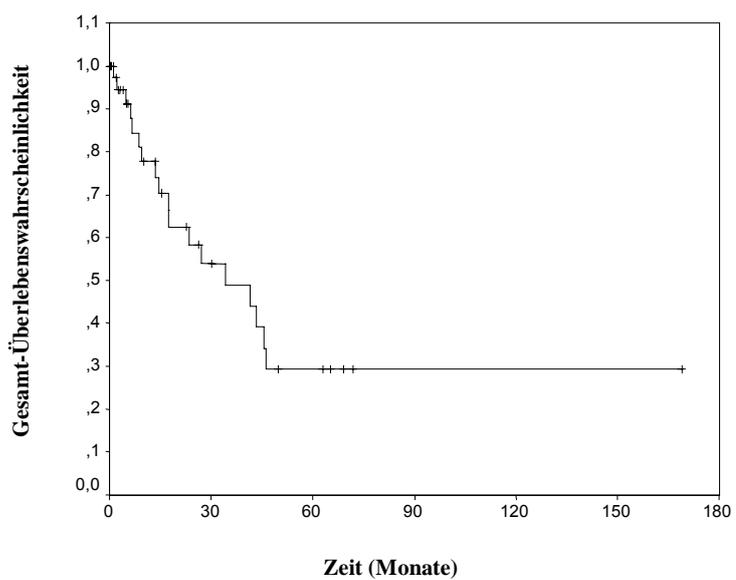


Abbildung 3.3:
Tumorspezifisches Überleben nach Erstdiagnose der Metastasen

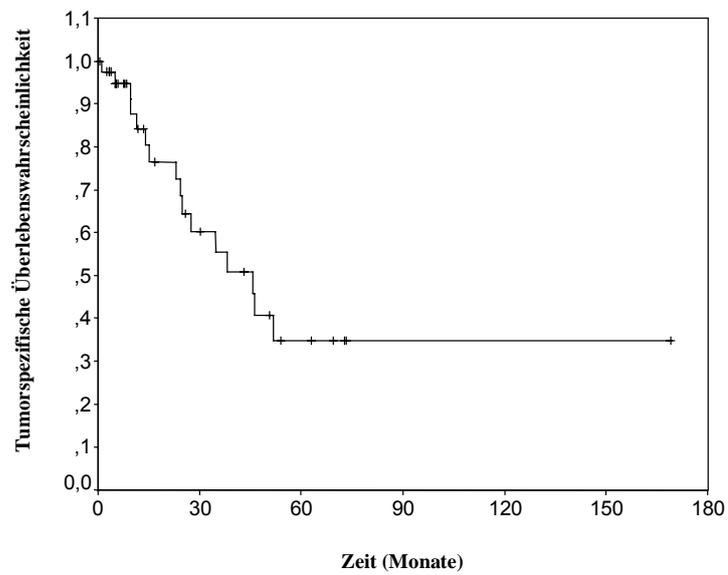


Abbildung 3.4:
Tumorspezifisches Überleben nach Metastasenresektion

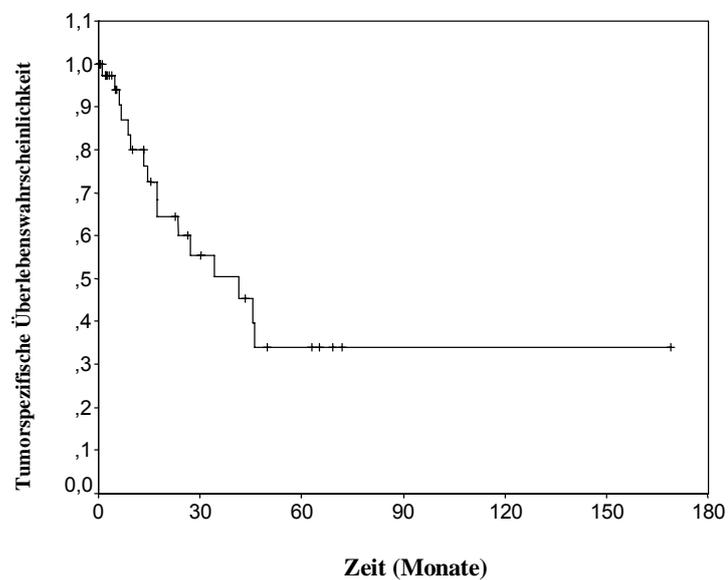


Abbildung 3.5:
Progressionsfreies Intervall nach Erstdiagnose der Metastasen

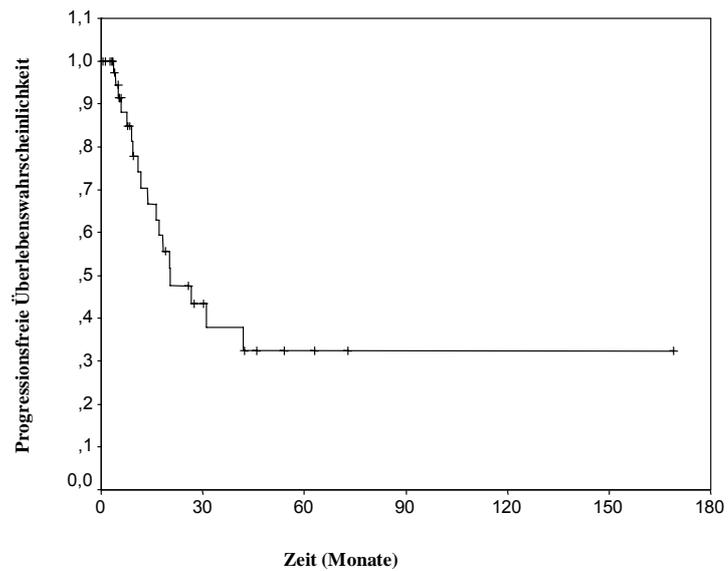


Abbildung 3.6:
Progressionsfreies Intervall nach Metastasenresektion

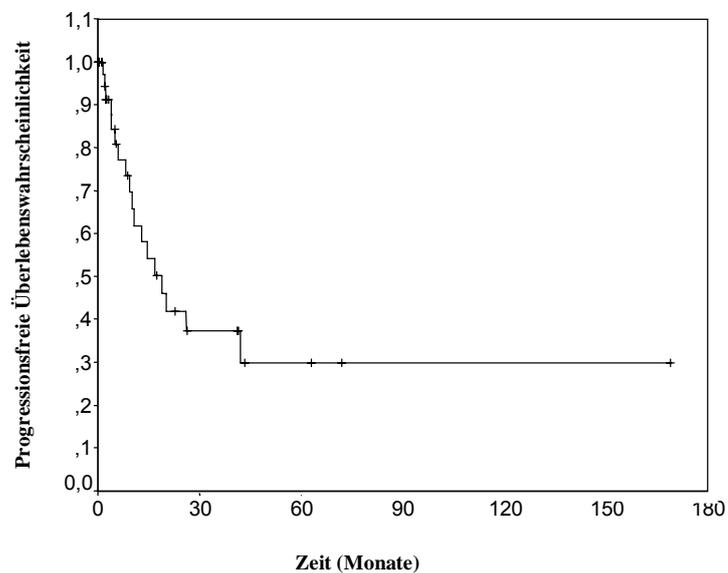


Abbildung 3.7:

Gesamtüberleben im Vergleich viszeraler und lymphogener Metastasen

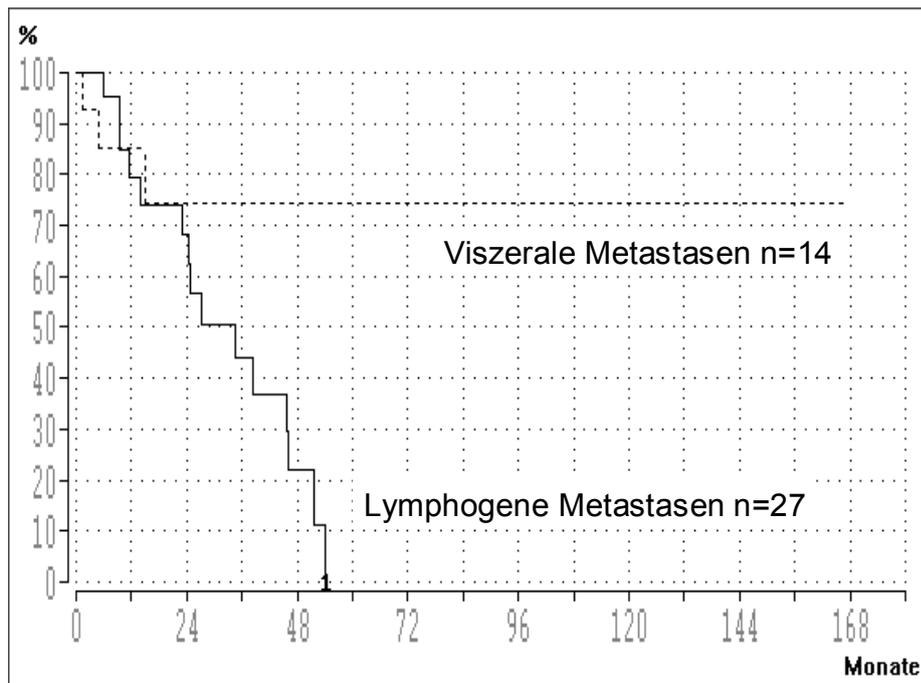
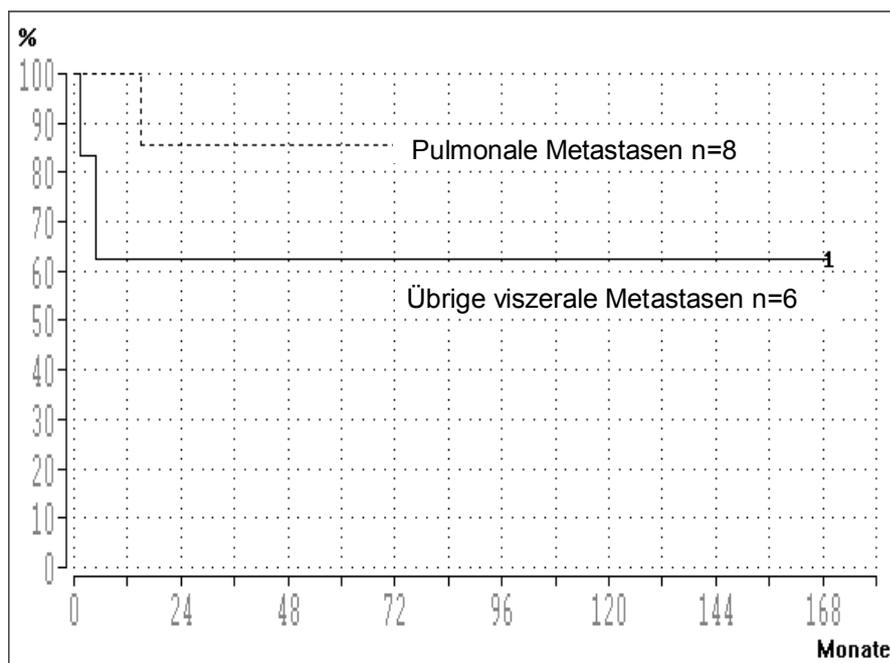


Abbildung 3.8:
**Gesamtüberleben im Vergleich pulmonaler mit sonstigen
viszeralen Metastasen**



4. Diskussion

4.1 Standardtherapie Chemotherapie

Obwohl die systemische Chemotherapie allenfalls in Ausnahmen einen kurativen Erfolg hat, bleibt sie nach aktuellen Richtlinien die wichtigste Säule in der Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms (Oosterlinck et al. 2002).

Eine 2000 erstmals publizierte große randomisierte Phase-III-Studie zeigte, dass mit der Kombination Gemcitabin und Cisplatin (GC) ein vergleichbares Überleben bei besserer Verträglichkeit und besserem Risiko-Nutzen-Verhältnis gegenüber MVAC erreicht werden kann (von der Maase et al. 2000). Das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Intervall und die Ansprechraten waren vergleichbar mit denen bei einer Therapie mit MVAC, aber die klinisch relevante Toxizität unter GC war signifikant niedriger als unter MVAC. Eine Projektion der hier ausgewerteten Registerstudie über die Überlebenskurven der GC- vs. MVAC-Studie sind in Abbildung 4.1 dargestellt. Ein direkter statistischer Vergleich der Behandlungsgruppen ist eigentlich nicht zulässig, da es sich bei den Patienten der AUO-Registerstudie um ein deutlich selektiertes Patientengut handelt mit geringer und resektabler Metastasenlast, gutem Allgemeinzustand und in der Regel mit einem Ansprechen auf die perioperative Chemotherapie. Nichtsdestotrotz besitzt die Gegenüberstellung informativen Charakter.

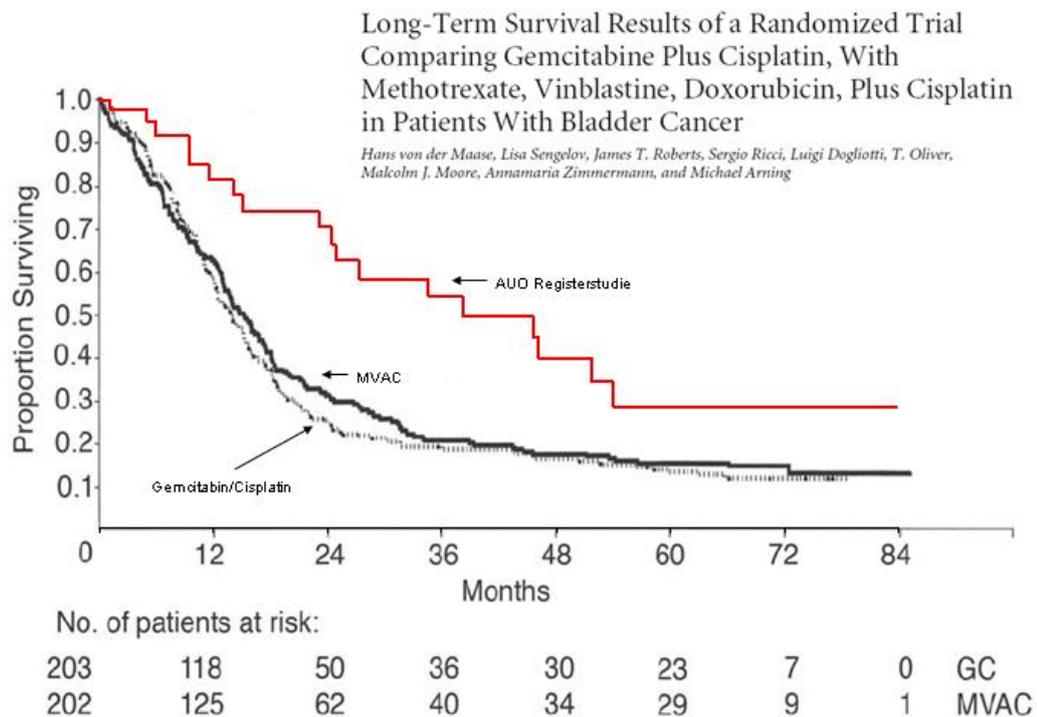


Abbildung 4.1: Vergleich der Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben aus von der Maase et al. 2000 (systemische Chemotherapiestudie) mit den Ergebnissen der AUO AB 30/05 Registerstudie (n=41); Medianes Gesamtüberleben: GC 14,0 Monate, MVAC 15,1 Monate und AUO Registerstudie 37,6 Monate.

Der Erfolg der Therapie von Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom wird wesentlich vom Allgemeinzustand des Patienten bestimmt. In Studien zur MVAC-Therapie erwiesen sich ein niedriger Karnofsky-Index, und/oder das Vorhandensein viszeraler Metastasen als für das Überleben

prognostisch ungünstig (Bajorin et al. 1999). Bei Unterteilung des Patientenkollektivs von über 200 MVAC-therapierten Patienten in 3 Risikogruppen (kein Risikofaktor, ein Risikofaktor, zwei Risikofaktoren) unterschied sich das mediane Überleben mit jeweils 33, 13 und 9 Monaten jeweils signifikant ($p= 0,0001$) (Bajorin et al. 1999). Diese Prognosefaktoren wurden zuletzt auch in einer Studie zur Dreierkombination mit Paclitaxel, Cisplatin und Gemcitabin bestätigt. Das mediane Überleben der Patienten ohne bzw. mit einem oder 2 ungünstigen Prognosefaktoren betrug 32, 18 und 11 Monate (Bellmunt et al. 2002).

In dem hier vorgestellten Kollektiv zeigten Patienten mit viszerale Metastasen überraschenderweise tendenziell ein besseres Überleben als lymphogen metastasierte Patienten. Das lag vor allem an dem sehr günstigen Überleben von 8 pulmonal metastasierten Patienten, von denen nur 1 Patient in der bisherigen Nachbeobachtung einen Progress erlitt.

Alle Patienten hatten einen Karnofskyindex kleiner oder gleich 80 zum Zeitpunkt der Operation. Präoperative Laborparameter (alkalische Phosphatase o.ä.) konnten in unserer Registerstudie nicht ausreichend vollständig erhoben werden.

4.2 Metastasenresektion in kurativer Intention beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom

Obwohl die systemische Chemotherapie ein Ansprechen der Tumorföaktionen bei bis zu über der Hälfte der Patienten zeigt (Siefker-Radtke et al. 2004), ist der Anteil der Patienten mit Langzeitremissionen niedrig. Die meisten Patienten erleiden letztendlich einen Tumorprogress. Bei ca. 30% der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase kommt es nach radikaler Zystektomie mit kurativer Intention zur Entstehung eines Rezidivs. Dabei tritt in etwa 75% der Fälle eine Fernmetastasierung auf und nur in 25% ein Lokalrezidiv. Nach anfänglichem Ansprechen der Metastasen auf die Chemotherapie treten die Rezidive vorwiegend an gleicher Stelle wieder auf, was eine rationale Begründung für eine chirurgische Resektion der Residualtumore nach Chemotherapie darstellt (Dimopoulos et al. 1994).

Die mediane Überlebenszeit nach Therapie mit den derzeitigen Chemotherapieregimes liegt bei lediglich 14 bis 15 Monaten (von der Maase et al. 2005). Aus diesem Grund befassen sich neue Ansätze in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms nicht nur mit der Weiterentwicklung der Chemotherapieregimes, sondern beziehen bei entsprechend geeigneten Fällen auch andere Optionen wie eine Metastasenresektion in kurativer Intention, ähnlich wie bei der Behandlung des fortgeschrittenen Hodentumors, mit ein.

In der Literatur existieren relativ wenige Daten hinsichtlich einer chirurgischen Intervention beim metastasierten Urothelkarzinom.

Otto et al. berichten über eine monozentrische Studie aus Essen mit 70 Patienten, die sich einer Resektion der Metastasen bei metastasiertem Urothelkarzinom in palliativer Intention unterzogen, nachdem sich unter einer MVAC-Chemotherapie kein Ansprechen gezeigt hatte. Bei dieser Gruppe von Patienten, die ohnehin eine sehr ungünstige Prognose aufwiesen, wurden das Überleben, der subjektive Aktivitätsindex und der Verlauf tumorbedingter Symptome betrachtet. Alle Patienten hatten sich vor der Metastasektomie einer systemischen Chemotherapie nach dem MVAC-Schema unterzogen.

Die mittlere Überlebensrate betrug 7 Monate, die 1- und 2-Jahresüberlebensrate 30,7% und 19,3%. Dabei zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation der Metastasen. Bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch die palliative Metastasenchirurgie erzielt werden mit einer Verbesserung im WHO-Aktivitätssindex von. Bei diesen Patienten konnte analog zum WHO-Index auch eine klinische Verbesserung beobachtet werden. Im Gegensatz dazu wurde für asymptomatische Patienten keinerlei palliativer Nutzen verzeichnet. Im Gegenteil, sie beklagten eine Verschlechterung des subjektiven Befindens. Deshalb sehen Otto et al. in der Metastasenresektion beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom nur einen Sinn, wenn die Patienten tumorassoziierte Symptome aufweisen. Asymptomatische Patienten jedoch fühlten sich nach Resektion deutlich beeinträchtigt und es konnte kein Vorteil im Überleben nachgewiesen werden.

Otto et al. sahen letztlich eine Indikation zur chirurgischen Intervention nur begrenzt auf kleine Residualtumoren nach Ansprechen auf eine systemische Chemotherapie. Einen Erfolg in der chirurgischen Therapie sehen sie vor

allein in Abhängigkeit von der Effektivität einer systemischen Chemotherapie (Otto et al. 2001).

Abbildung 4.2 zeigt das Gesamtüberleben aus der Publikation von Otto et al. Im Vergleich mit unserer Registerstudie.

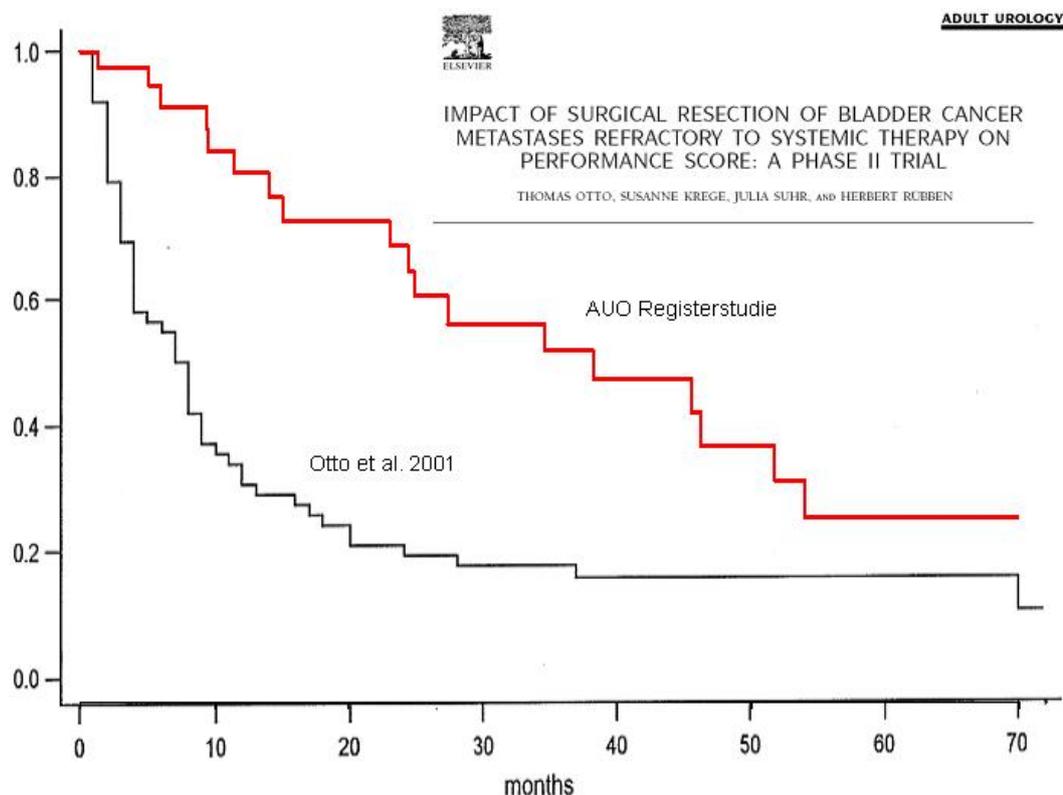


Abbildung 4.2: Vergleich der Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben aus der Publikation von Otto et al. (n=70) mit den Ergebnissen der AUO AB 30/05 Registerstudie (n=41).

Wesentlicher Unterschied ist der palliative Ansatz bei MVAC-refraktären Patienten bei Otto et al. gegenüber der kurativen Intention in der AUO-Registerstudie.

Cowles et al. führten erstmals erfolgreich das Konzept der chirurgischen Entfernung von Metastasen beim Urothelkarzinom mit kurativer Intention in den frühen Achtziger Jahren ein (Cowles et al. 1982). Sie erreichten bei 6 Patienten eine langjährige Krankheitskontrolle nach Resektion von solitären pulmonalen Metastasen.

Wahrscheinlich ist es den günstigen Ergebnissen der Chemotherapie zuzuschreiben, dass es nach diesem anfänglichen Bericht mehr als 10 Jahre dauerte, bis sich klinische Untersucher wieder dem therapeutischen Konzept der chirurgischen Intervention bei metastasiertem Urothelkarzinom zuwandten. Drei unterschiedliche Gruppen aus Stanford/Kalifornien und vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York unterzogen Patienten mit bekanntem oder vermutetem metastasiertem Urothelkarzinom einer Resektion aller feststellbaren tumorösen Läsionen, nachdem diese auf eine initiale Cisplatin-basierte Chemotherapie gut angesprochen hatten (Dodd et al. 1999; Herr et al. 2001; Miller et al. 1993). Die Mehrheit der Patienten unterzog sich der Resektion des jeweiligen Primärtumors und Metastasen der pelvinen Lymphknoten. Nur wenige chirurgische Maßnahmen beinhalteten die Resektion distaler Metastasen. Insgesamt wurde die chirurgische Therapie gut vertragen ohne perioperative Todesfälle. Dodd et al. berichten bei einer Gruppe von 50 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren, also in der Regel nicht fernmetastasierten Patienten, über eine 5-Jahresüberlebensrate von 33%. (Dodd et al. 1999).

Zwei aktuellere Artikel vom M.D. Anderson Cancer Center in Houston hatten ein entsprechendes Konzept bei der Behandlung von Patienten mit fernmetastasiertem Urothelkarzinom durch chirurgische Resektion propagiert (Siefker-Radtke et al. 2004; Sweeney et al. 2003).

Sweeney et al. fokussierten sich auf die Resektion von klinisch feststellbaren Metastasen der retroperitonealen Lymphknoten nach gutem Ansprechen auf

eine vorab erfolgte systemische Chemotherapie. Die Mehrheit der Patienten (7/11) unterzog sich der Metastasenresektion zum Zeitpunkt der Resektion ihres Primärtumors. Sie zeigten eine tumorspezifische 4-Jahresüberlebensrate von 27% (Sweeney et al. 2003).

In der Arbeit von Siefker-Radtke, die am ehesten dem Ansatz der hier beschriebenen AUO-Registerstudie entspricht, wird über eine metastasierte Gruppe von 31 Patienten berichtet. Lokalisiert waren die Metastasen in der Lunge (77%), in den distalen Lymphknoten (13%), im Gehirn (7%) und in der Haut (3%). Die mediane Überlebenszeit nach Resektion betrug 23 Monate mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 33%. Es bestand keine relevante perioperative Morbidität bzw. Mortalität. Die Überlebensdaten aus der Arbeit von Siefker-Radtke und der AUO-Registerstudie zeigen dabei eine große Übereinstimmung (Abbildung 4.3).

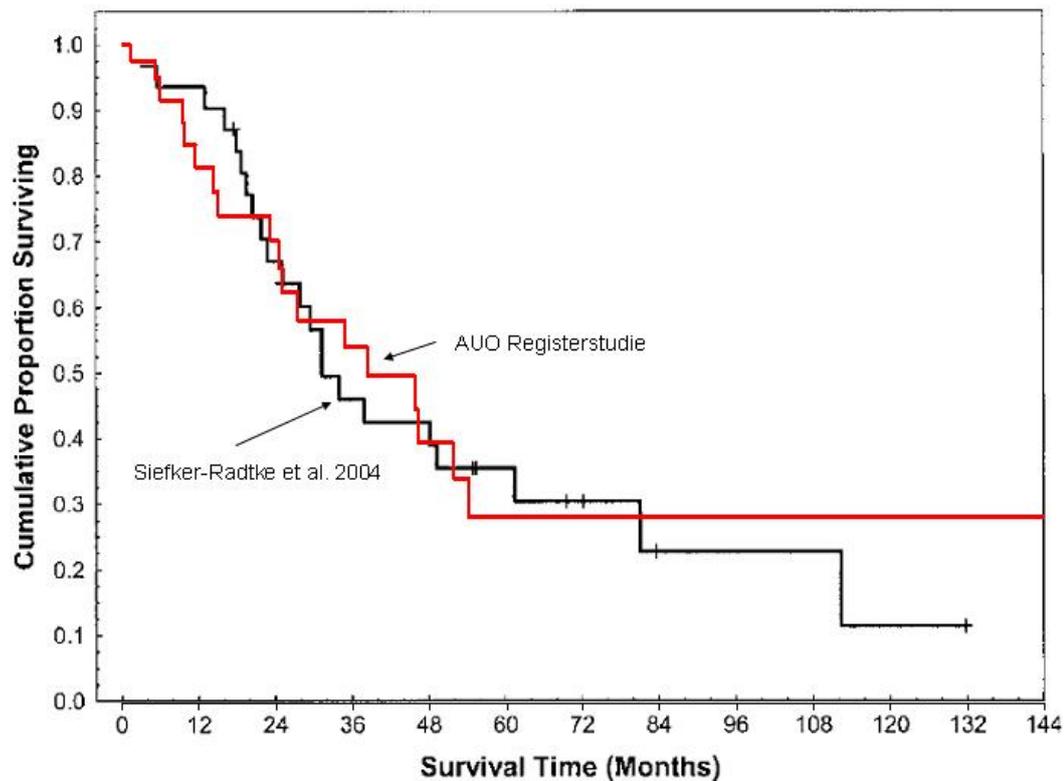


Abbildung 4.3: Vergleich der Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben aus der Publikation von Siefker-Radtke et al. (n=31) mit den Ergebnissen der AUO AB 30/05 Registerstudie (n=41).

In einer aktuellen Studie berichten Abe et al. von einem Kollektiv von 48 langzeitüberlebenden Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom, die sich von 1989 bis 2005 in Saporro/Japan einer systemischen Chemotherapie unterzogen.

Retrospektiv wurde die Bedeutung einer multimodalen Therapie einschließlich Metastasenresektion auf das Überleben der Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom beschrieben. Bei 12 der 48 Patienten erfolgte eine Metastasektomie, um versuchsweise das progressionsfreie Intervall unter der Therapie zu verlängern. Dabei wurden verschiedene

klinische Parameter und ihr Einfluss auf das Überleben betrachtet. Das mediane Überleben aller Patienten dieser Studie betrug 17 Monate. Eine komplette Resektion des Primärtumors konnte bei 36 Patienten erreicht werden, eine Metastasektomie wurde bei 12 Patienten durchgeführt.

Bei zwei der 12 Patienten wurde dabei die Metastasektomie initial mit der Primärtumorresektion durchgeführt, 7 Patienten unterzogen sich ihr nach weniger als 5 Zyklen der Chemotherapie, die restlichen drei nach mehr als 4 Zyklen systemischer Chemotherapie. Im pathologischen Befund zeigte sich, dass bei allen Patienten mit Lungenmetastasen noch histologisch nachweisbares Tumorgewebe verblieben war, bei 2 der 3 lymphadenektomierten und einem der an lokalem Rezidiv operierten Patienten war kein Resttumor feststellbar.

Das mediane Überleben für Patienten, die sich einer Metastasektomie unterzogen, betrug 42 Monate (95%-KI 19-92 Monate), ein signifikant längeres Überleben als bei Patienten, die sich keiner Metastasektomie unterzogen.

Es wurden 13 Eigenschaften in Bezug auf ihren Einfluss auf die prognostische Bedeutung untersucht, dabei zeigten sich folgende Charakteristika als wichtige Faktoren: Geschlecht, Leukozytenzahl, Gesamtzahl der Chemotherapie-Zyklen, Vorhandensein von Leber- oder Knochenmetastasen, lokalem Rezidiv und Resektion von Primärtumor oder Metastasen. Vier Eigenschaften, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen, wurden einer multivariaten Analyse nach dem Cox Regressionsmodell unterzogen.

Es zeigte sich, dass fünf oder mehr Chemotherapiezyklen, *Resektion von Metastasen*, Fehlen von Leber- und Knochenmetastasen und eines lokalen Rezidivs unabhängig voneinander eine verlängerte Lebenszeit bedingen (Abe et al. 2007).

Die Ergebnisse von Abe et al. bestätigen frühere Studien, wobei allerdings die Anzahl der Chemotherapien und eine durchgeführte Metastasenresektion vorsichtig interpretiert werden müssen, da diese auch stark vom Allgemeinzustand des Patienten abhängen, was auch schon frühere Untersuchungen zeigten (Bajorin et al. 1999).

Bisher gibt es nur wenige Informationen darüber, unter welchen Bedingungen bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom eine Metastasenchirurgie durchgeführt werden sollte. Cowles et al. haben 1982 bereits über ein Überleben von 5 Jahren bei 6 Patienten berichtet, die sich einer Thorakotomie bei metastasiertem Blasenkarzinom unterzogen (Cowles et al. 1982).

Auch Dodd et al. berichten über ein medianes Überleben von 37 Monaten und eine 5-Jahresüberlebensrate von 33% bei 30 Patienten nach Metastasenresektion (Dodd et al. 1999), während Miller et al. bei 14 Patienten eine 3-Jahresüberlebensrate von 46% berichten (Miller et al. 1993). Allerdings wurde die Mehrzahl der Patienten der letzten beiden Studien durch Resektion von lokal fortgeschrittenen, Lymphknoten-positiven Tumoren behandelt und nur eine kleine Anzahl durch Resektion distaler Metastasen. Siefker-Radtke et al. forderten ein Intervall von mindestens 3 Monaten ohne Progress zwischen Chemotherapie und Metastasektomie (Siefker-Radtke et al. 2004). Im Unterschied dazu hielten Abe et al. nur ein progressionsfreies Intervall von weniger als zwei Monaten zwischen der letzten Chemotherapie und der Metastasektomie ein, da sie versuchten, die Metastasektomie direkt im Anschluss an eine systemische Chemotherapie durchzuführen.

Dieser Strategie folgten auch Miller et al. und Dodd et al., um eine komplette Remission zu erreichen (Dodd et al. 1999) (Miller et al. 1993).

Wie viele retrospektive Studien stößt auch die von Abe et al. an methodische Grenzen und Verzerrungen, welche in Verbindung mit der geringen Fallzahl

eine konkrete Schlussfolgerung über die Rolle der Metastasektomie bei der Erkrankung des metastasierten Urothelkarzinoms nicht zulassen.

Obwohl die Auswahl der Patienten für eine Metastasektomie zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt (guter Allgemeinzustand, begrenzte Metastasierung, keine wesentlichen Vorerkrankungen, gutes Ansprechen auf die Chemotherapie), muss man bedenken, dass das voraussichtliche mediane Gesamtüberleben entsprechend den Kriterien von Bajorin et al. (Bajorin et al. 1999) bei entsprechenden Patienten nach Chemotherapie mit MVAC gerade mal 13 Monate beträgt.

Die Rolle der Metastasenresektion kann letztlich nur durch eine randomisierte prospektive Studie geklärt werden, was sich unter Umständen aber aufgrund ethischer und praktischer Erwägungen eher verbietet.

In unserer Studie berichten wir über den klinischen Verlauf einer ausgewählten Patientengruppe, die sich einer Metastasenresektion unterzogen. Die Patientenauswahl erfolgte nach Maßgabe des jeweiligen behandelnden Urologen/Onkologen aufgrund der kritischen Bewertung individueller klinischer Parameter der Patienten und dem Patientenwunsch, sich einer aggressiven Behandlung zu unterziehen.

Eine perioperative Chemotherapie war dabei Bestandteil in den meisten Fällen (35/41).

Die Daten von Siefker-Radtke et al. stimmen mit denen unserer Studie weitgehend überein, in welcher wir eine mediane Überlebenszeit von 34 Monaten nach Resektion der Metastasen eines fortgeschrittenen Urothelkarzinoms berichten können.

Tabelle 4.1: Übersicht der Literaturdaten zum medianen Gesamt-Überleben nach Metastasenresektion von Urothelkarzinom-Metastasen

Gesamt-Überleben nach Resektion der Metastasen	Median [Monate]				
	AUO	Siefker-Radtke	Sweeney	Otto	Abe
	34	23	14	7	42

Die 5-Jahresüberlebensrate in unserer Patientenkohorte betrug 29%. Bedauerlicherweise ist die Zahl der Patienten in all den bisher vorliegenden Studien, einschließlich unserer eigenen, zu klein, um hinreichend prognostische Faktoren in Subgruppen-Analysen herauszuarbeiten. Nichtsdestotrotz gibt es offensichtlich eine Gruppe von Patienten mit primärer Metastasierung oder verzögert auftretenden Metastasen, bei denen u.U. eine Heilung erreicht werden kann.

Welche Parameter sind am ehesten geeignet, um Patienten zu identifizieren für eine zusätzliche chirurgische Intervention?

Zum einen muss die Resektion chirurgisch komplett durchführbar sein und die Anzahl der Metastasen begrenzt sein. Daten über eine gleichzeitige Resektion von positiven Becken-Lymphknoten im Rahmen einer radikalen Zystektomie beim Harnblasenkarzinom unterstützen die These, dass eine langfristige Remission gerade bei Patienten mit einer begrenzten Anzahl von Metastasen möglich ist (Herr et al. 2002; Kassouf et al. 2006).

Außerdem korrelierte in der Studie von Sweeney et al. die Ausbreitung metastasierter Lymphknoten nach systemischer Chemotherapie negativ mit dem rezidivfreien Überleben (Sweeney et al. 2003).

Weiterhin scheint es bedeutsam, eine chirurgische Resektion von urothelialen Fernmetastasen nur im Zusammenhang mit einer systemischen Chemotherapie und entsprechendem Ansprechen darauf in Betracht zu ziehen. Weitere prospektive Studien sind nötig, um bessere Kriterien für eine Patientenselektion finden zu können, den Zeitpunkt der Metastasektomie zu optimieren und damit den Nutzen dieser Intervention zu verbessern.

4.3 Ergebnis

Die Gesamtüberlebensrate von 30% nach 5 Jahren lässt darauf schließen, dass eine längerfristige Tumorkontrolle und sogar eine Remission bei einer ausgewählten Gruppe von Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom durch zusätzliche chirurgische Intervention in Form einer Metastasenresektion erreicht werden kann.

Die Metastasenresektion ist technisch durchführbar und mit einer akzeptablen Morbidität assoziiert. Es scheinen v.a. die Patienten von einer Metastasenresektion zu profitieren, die zuvor auch auf eine systemische Chemotherapie angesprochen haben. Doch Faktoren, um genauere Patientengruppen zu selektionieren, die von einem derart aggressiven Therapieansatz am meisten profitieren, fehlen.

Nach dem derzeitigen Konzept sollte die Resektion von Fernmetastasen beim Urothelkarzinom nur bei Patienten mit begrenzten und komplett resezierbaren metastastischen Läsionen durchgeführt werden. Weiterhin scheint eine perioperative systemische Chemotherapie obligat, wobei insbesondere Patienten mit einer erfolgreichen induktiven Chemotherapie und entsprechendem Tumoransprechen ideale Kandidaten für eine komplette Metastasenresektion darstellen.

Nach den Erfahrungen der AUO-Registerstudie AB 30-05 zeigen Patienten mit viszeralen Metastasen gegenüber nur lymphogen metastasierten Patienten keinen schlechteren Verlauf hinsichtlich des weiteren Überlebens und der Progressionswahrscheinlichkeit nach Metastasenresektion.

5. Literaturverzeichnis

- Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, Maruyama S, Suzuki S, Nonomura K (2007) Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Eur Urol* 52(4): 1106-13.
- Attah EB, Nkposong EO (1976) Schistosomiasis and carcinoma of the bladder: a critical appraisal of causal relationship. *Trop Geogr Med* 28(4): 268-72.
- Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG (1999) Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 17(10): 3173-81.
- Bakkar AA, Wallerand H, Radvanyi F, Lahaye JB, Pissard S, Lecerf L, Kouyoumdjian JC, Abbou CC, Pairon JC, Jaurand MC, Thierry JP, Chopin DK, de Medina SG (2003) FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 63(23): 8108-12.
- Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, Zervas A, Mitropoulos D, Samantas E, Pectasides D, Papakostas P, Gika D, Kourousis C, Koutras A, Papadimitriou C, Bamias C, Kosmidis P, Dimopoulos MA (2004) Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 22(2): 220-8.
- Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, Climent MA, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, de la Cruz JJ, Guillem V, Diaz-Rubio E, Cortes-Funes H, Baselga J (2002) Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer* 95(4): 751-7.
- Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Heyer J, Houede N, Paz-Ares LG, Winquist E, Laufman LR, de Wit R, Sylvester R (2007) Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and

gemcitabine/Cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy; EORTC30987/Intergroup Study. *Journal of Clinical Oncology* 25.

Bichler KH, Becker G, Bokemeyer C, Braunwald H, Buck G, Dammann F, Feil G, Krause FS, Lahme S, Nelde HJ, Preßler H, Strohmaier WL, Zumbrägel A (2000). Harnblasenkarzinom. Tübingen, Interdisziplinäres Tumorzentrum Klinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen: 1-22.

Block T, Kriegmair M, Busch M, Weiss M (1997). Urogenitale Tumoren. München, Tumorzentrum München: 37-73.

Brenner DW, Schellhammer PF (1987) Upper tract urothelial malignancy after cyclophosphamide therapy: a case report and literature review. *J Urol* 137(6): 1226-7.

Brooks JB, Cherry WB, Thacker L, Alley CC (1972) Analysis by gas chromatography of amines and nitrosamines produced in vivo and in vitro by *Proteus mirabilis*. *J Infect Dis* 126(2): 143-53.

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

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 48(2): 202-5; discussion 205-6.

Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, Pater J, Sullivan LD (1996) Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 14(11): 2901-7.

Cowles RS, Johnson DE, McMurtrey MJ (1982) Long-term results following thoracotomy for metastatic bladder cancer. *Urology* 20(4): 390-2.

- Cummings KB (1980) Nephroureterectomy: rationale in the management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am* 7(3): 569-78.
- Cuzick J, Routledge MN, Jenkins D, Garner RC (1990) DNA adducts in different tissues of smokers and non-smokers. *Int J Cancer* 45(4): 673-8.
- Dimopoulos MA, Finn L, Logothetis CJ (1994) Pattern of failure and survival of patients with metastatic urothelial tumors relapsing after cisplatin-based chemotherapy. *J Urol* 151(3): 598-600; discussion 600-1.
- Dodd PM, McCaffrey JA, Herr H, Mazumdar M, Bacik J, Higgins G, Boyle MG, Scher HI, Bajorin DF (1999) Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17(8): 2546-52.
- Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross S, Edelman MJ, Hudes GR, Wilding G (2004) Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 100(8): 1639-45.
- Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kuhn R, Wittekind C, Altendorf-Hofmann A (1994) Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30(2): 261-6.
- Garner RC, Cuzick J, Jenkins D, Phillips DH, Hewer A, King MM, Routledge MN (1990) Linear relationship between DNA adducts in human lung and cigarette smoking. *IARC Sci Publ*(104): 421-6.
- Gehrke S, Staehler G, Kaelble T (1996) Ätiologie des Harnblasenkarzinoms-Fakten und Spekulationen. *Aktuelle Urologie* 27: 391-399.
- Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, Suzuki N, Fernandes A, Rosenquist T, Medverec Z, Jakovina K, Brdar B, Slade N, Turesky RJ, Goodenough AK, Rieger R, Vukelic M, Jelakovic B (2007) Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(29): 12129-34.

- Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF (2002) Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 167(3): 1295-8.
- Herr HW, Donat SM, Bajorin DF (2001) Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 165(3): 811-4.
- Jakse G, Loidl W, Seeber G, Hofstadter F (1987) Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumor? *J Urol* 137(1): 39-43.
- Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO, Muschter R, Popken G, König F, Knuchel R, Kurth KH (2005) Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 174(3): 862-6; discussion 866.
- Johannson W (1979) a prognostic study of urothelial renal pelvic tumors: comparison between the prognosis of patients treated with intrafascial nephrectomy and perifascial nephroureterectomy. *Cancer* 43: 2525-2531.
- Jost L (2003) Das Urothelkarzinom. *Schweiz Med Forum* 25: 585-591.
- Kassouf W, Leibovici D, Munsell MF, Dinney CP, Grossman HB, Kamat AM (2006) Evaluation of the relevance of lymph node density in a contemporary series of patients undergoing radical cystectomy. *J Urol* 176(1): 53-7; discussion 57.
- Kovac I, Lehmann J, Stöckle M (2005). Therapie und Prognose des Harnleiterkarzinoms- eine retrospektive monozentrische Untersuchung. *Klinik für Urologie und Kinderurologie*. Homburg, Universität des Saarlandes
- Krogh J, Kvist E, Rye B (1991) Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. *Br J Urol* 67(1): 32-6.
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, Stanisc TH, Smith JA, Jr., Sullivan J, Sarosdy MF (1991) A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with

- bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med 325(17): 1205-9.
- Lamm DL, Griffith JG (1992) Intravesical therapy: does it affect the natural history of superficial bladder cancer? Semin Urol 10(1): 39-44.
- Lehmann J, Suttman H, Kovac I, Hack M, Kamradt J, Siemer S, Wullich B, Zwergel U, Stöckle M (2007) Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. Eur Urol 51(5): 1281-8.
- Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA (1992) A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol 10(7): 1066-73.
- Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG (1990) A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. J Clin Oncol 8(6): 1050-5.
- Mack (2003) Urothelkarzinom des oberen Harntraktes. J Urol Urogynaekol 10(4): 51.
- Miller RS, Freiha FS, Reese JH, Ozen H, Torti FM (1993) Cisplatin, methotrexate and vinblastine plus surgical restaging for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 150(1): 65-9.
- Miller Wbea (1998) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Der Urologe 4-98: 455.
- Mostofi FK, Sobin LH, Tosoni I (1973). Histological typing of urinary bladder tumors. Genf, Word Health Organization.
- Mueller MBA (2006). Berufs- und Umweltkrebs. Homburg, Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes und präventivmedizinisches Zentrum für arbeits- und umweltbedingte Erkrankungen: 23-25.

- Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stöckle M, Sternberg C (2002) Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 41(2): 105-12.
- Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, Sylvester R, Bohle A, Rintala E, Lobel B (2004) EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 46(2): 147-54.
- Otto T, Goepel M, Heider KH, Rubben H (1995) Prognostic factors for bladder cancer. *Urol Res* 23(3): 137-41.
- Otto T, Krege S, Suhr J, Rubben H (2001) Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. *Urology* 57(1): 55-9.
- Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM (1985) Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 313(5): 292-5.
- Retz M, Lehmann J (2005) Molekulare Prognosemarker des Harnblasenkarzinoms. In: *Blasenkarzinom-Neue Perspektiven in Diagnostik und Behandlung*. Lehmann (Ed^Eds). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Retz MM, Sidhu SS, Blaveri E, Kerr SC, Dolganov GM, Lehmann J, Carroll P, Simko J, Waldman FM, Basbaum C (2005) CXCR4 expression reflects tumor progression and regulates motility of bladder cancer cells. *Int J Cancer* 114(2): 182-9.
- Rutishauser G, Gasser T (Ed. (2002) *Basiswissen Urologie*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Seidel HJ (1999) *Ökologisches Stoffgebiet Teil B Arbeitsmedizin*. Thieme Verlag, Stuttgart.
- Seitz M, Zaak D, Knuchel-Clarke R, Stief C (2005) [Urinary bladder tumours. The new 2004 WHO classification]. *Urologe A* 44(9): 1073-86.
- Siefker-Radtke AO, Millikan RE, Tu SM, Moore DF, Jr., Smith TL, Williams D, Logothetis CJ (2002) Phase III trial of fluorouracil, interferon alpha-2b, and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in metastatic or unresectable urothelial cancer. *J Clin Oncol* 20(5): 1361-7.

- Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, Shen Y, Swanson DA, Logothetis CJ, Millikan RE (2004) Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol* 171(1): 145-8.
- Spires SE, Banks ER, Cibull ML, Munch L, Delworth M, Alexander NJ (1993) Adenocarcinoma of renal pelvis. *Arch Pathol Lab Med* 117(11): 1156-60.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC, et al. (1985) Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 133(3): 403-7.
- Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, Grossman HB, Dinney CP, Swanson DA, Pisters LL (2003) Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol* 169(6): 2113-7.
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF (2000) Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 18(17): 3068-77.
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M (2005) Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23(21): 4602-8.
- Wetterauer M, Rutishauser G, Sommerkamp H (1995) *Urologie*. Walter de Gruyter Verlag, Berlin

Danksagungen

Bedanken möchte ich mich bei

Univ.-Professor Dr. med. Michael Stöckle, Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar, für die Rahmenbedingungen, unter denen diese Arbeit erstellt wurde,

Privatdozent Dr. Jan Lehmann für seine hervorragende Betreuung, seine wertvollen fachlichen und persönlichen Ratschläge und seine Geduld, die er mir während der gesamten Doktorarbeit gewährte,

den urologischen und onkologischen Zentren, die sich an unserer Registerstudie beteiligt haben für ihre freundliche Mitarbeit,

meinen Eltern, die mich stets mit aller Kraft und Liebe während des Studiums, meiner Examenszeit und in der täglichen Arbeit unterstützt haben und unterstützen,

Herrn Oliver Fürst für seinen fachkundigen Beistand bei allen Problemen der computergestützten Erstellung dieser Arbeit und für seine fachliche Kompetenz, mit der er mir in meiner klinischen Tätigkeit stets beratend zur Seite steht.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Nicole Claudia Rammo
Geburtsdaten:	27.09.1979 in Neunkirchen/Saar
Beruf:	Ärztin in Facharztweiterbildung Abt. für Anaesthesie und Intensivmedizin BWZK Koblenz
Kontakt:	August-Klein-Strasse 21 66123 Saarbrücken Tel: 0681 / 93 86 05 5 Mobil: 0177 / 36 96 00 4
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Beruflicher Werdegang

06/1999	Erwerb der Allgemeine Hochschulreife <i>Albertus-Magnus-Gymnasium, Sankt Ingbert</i>
10/1999 – 08/2000	Studium der Betriebswirtschaftslehre (BA) <i>Akademie der Saarwirtschaft, Sankt Ingbert</i>
01/2001 – 09/2001	Militärische Ausbildung in der Laufbahn für Sanitätsoffiziere der Deutschen Bundeswehr
10/2001 - 12/2007	Studium der Humanmedizin <i>Universität des Saarlandes, Homburg</i>
09/2003	1. Teil Ärztliche Prüfung
01/2004	Ernennung zum Offizier

08/2006 – 07/2007	Praktisches Jahr am Universitätsklinikum des Saarlandes mit der Wahlfachrichtung Anästhesiologie und Intensivmedizin
11/2007	2. Teil Ärztliche Prüfung 11/2007
12/2007	Approbation als Ärztin
12/2007 bis heute	Ärztin in Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesiologie und Intensivmedizin <i>Bundeswehrzentral Krankenhaus, Koblenz</i>