

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Retrospektive Studie über das Auftreten von Rezidiven
nach Zystektomie bei Urothelkarzinomen der Harnblase**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2014

vorgelegt von: Myriam Oberbillig
geb. am: 25. 05. 1981 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	5
2.	Einleitung.....	9
2.1.	Epidemiologie.....	9
2.2.	Ätiologie.....	9
2.3.	Pathogenese.....	11
2.4.	Pathologische Klassifikation.....	11
2.5.	Therapieoptionen.....	14
2.6.	Harnableitung.....	15
2.7.	Rezidive.....	16
2.7.1.	Lokalrezidive.....	17
2.8.	Ziel der Arbeit.....	18
3.	Material und Methodik.....	19
3.1.	Patientenauswahl.....	19
3.2.	Statistische Auswertung.....	20
4.	Charakterisierung des Patientengutes.....	21
4.1.	Operationsindikationen.....	21
4.2.	Tumorart.....	22
4.3.	Fernmetastasierung.....	22
4.4.	Verstorben.....	22
4.5.	Beobachtung ab Entlassung.....	23
5.	Ergebnisse.....	24
5.1.	Ergebnisse des Gesamtkollektivs (n = 482).....	24
5.1.1.	Alter und Geschlecht.....	24
5.1.2.	pT-Stadienverteilung.....	25
5.1.3.	pN-Stadienverteilung.....	26
5.1.4.	Grading.....	27
5.1.5.	Zigarettenkonsum und berufliche Exposition im Geschlechtervergleich.....	28
5.1.6.	Verstorben.....	28
5.1.7.	Geschlecht und Harnableitung.....	29
5.1.8.	Tumorspezifisches Überleben nach Zystektomie in Abhängigkeit von Tumorstadium und Lymphknotenstatus.....	30
5.1.9.	Tumorspezifische Überlebenszeit – Geschlechtervergleich.....	32
5.1.10.	Harnstauungsniere und Kreatininwerte.....	33
5.1.11.	Rezidiventwicklung.....	33
5.1.11.1.	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Rezidivstatus.....	34
5.1.11.2.	Geschlecht und Rezidiventwicklung.....	35
5.1.11.3.	Zigarettenkonsum und Rezidiventwicklung.....	35
5.2.	Ergebnisse des Rezidivkollektivs (n = 176).....	36
5.2.1.	Geschlecht.....	36
5.2.2.	pT-Stadienverteilung.....	36
5.2.3.	pN-Stadienverteilung.....	37
5.2.4.	Grading.....	37
5.2.5.	Zigarettenkonsum und berufliche Exposition.....	38
5.2.6.	Verstorben.....	38
5.2.7.	Lokalisation der Rezidive.....	38
5.2.8.	Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs.....	39

5.2.9. Zeitraum bis zum Auftreten der verschiedenen Rezidive	40
5.2.10. Überlebenszeit nach Entwicklung eines Rezidivs	41
5.2.11. Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs – Vergleich Zigarettenkonsum Ja - Nein.....	42
5.2.12. Lymphknoten.....	43
5.2.12.1. Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven bei lymphknotenpositivem und - negativem Status.....	44
5.2.13. Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des Lymphknotenstatus	45
5.2.14. Harnableitung.....	47
5.2.15. Lokalrezidive	48
5.2.15.1. Zeitraum bis zum Auftreten der Lokalrezidive	49
5.2.15.2. Geschlecht und Lokalrezidive	51
5.2.15.3. Zigarettenkonsum und Lokalrezidive	52
5.2.15.4. pT-Stadien und Lokalrezidive	53
5.2.16. Systemische Rezidive.....	54
5.2.16.1. Zeitraum bis zum Auftreten der systemischen Rezidive	54
5.2.16.2. Geschlecht und systemische Rezidive	55
5.2.16.3. Zigarettenkonsum und systemische Rezidive	55
5.2.16.4. pT-Stadien und systemische Rezidive	55
5.2.17. Lokalrezidive mit systemischem Progress	56
5.2.17.1. Zeitraum bis zum Auftreten der Lokalrezidive mit systemischem Progress	56
5.2.17.2. Geschlecht und Lokalrezidive mit systemischem Progress	56
5.2.17.3. Zigarettenkonsum und Lokalrezidive mit systemischem Progress	56
5.2.17.4. Lokalrezidive mit systemischem Progress in Abhängigkeit der pT-Stadien	56
5.2.18. Therapieerfolg.....	57
6. Diskussion	58
7. Literaturverzeichnis.....	66
8. Abbildungsverzeichnis	71
9. Tabellenverzeichnis.....	72
10. Anhang	73
10.1 Fragebogen	73
10.2 Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

DKV	Deutsche Krankenversicherung
EAU	European Association of Urology
JÜR (5-)	Jahresüberlebensrate (5-)
LK	Lymphknoten
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin
RKI	Robert-Koch-Institut
TNM	Tumor-, Lymphknoten- und Metastasensystem
TUR	Transurethrale Resektion
TURB	Transurethrale Resektion der Blase
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Zusammenfassung

Die Prognose des Urothelkarzinoms der Harnblase hängt im Wesentlichen von der lokalen Tumorausdehnung und dem Metastasenstatus ab. Bei Auftreten eines Lokalrezidivs ist die Prognose günstiger als bei einem systemischen Tumorprogress. Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse sollte die Häufigkeit der Lokalrezidive nach radikaler Zystektomie untersucht werden. Zudem sollten mögliche Risikofaktoren, die das Auftreten eines Lokalrezidivs begünstigen, herausgearbeitet werden. Hierzu wurden 835 Patienten, die in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universität des Saarlandes im Zeitraum von 1978 bis 2001 zystektomiert wurden, in einer Datenbank erfasst. Letztendlich wurden 571 Patienten mit einem Urothelkarzinom in der Auswertung berücksichtigt.

Bei 482 Patienten wurde mit einem selbstentworfenen Follow-Up Bogen der postoperative Verlauf dokumentiert. Diese Patienten wurden in der weiteren Auswertung berücksichtigt. Bei 176 von 482 Patienten wurde ein Rezidiv diagnostiziert. Dabei handelte es sich in 85 Fällen um ein reines Lokalrezidiv.

Als Risikofaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven wurden Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, TNM-Stadium und Harnableitung untersucht.

402 der 482 Patienten waren männlichen und 80 weiblichen Geschlechts mit einem geschlechtsunabhängigen Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Zystektomie von 62,44 Jahren. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede waren in der TNM-Stadieneinteilung nachweisbar, Frauen hatten zum Zystektomiezeitpunkt höhere TNM-Stadien als Männer. Männer hingegen wurden signifikant häufiger mit einer Ileumersatzblase versorgt als Frauen. 68 der 482 Patienten wiesen zum Zystektomiezeitpunkt einen positiven Lymphknotenstatus auf.

Im Kollektiv entwickelten signifikant mehr männliche Zigarettenkonsumenten (136/402) ein Urothelkarzinom der Harnblase, als weibliche (14/80).

Die tumorspezifische 5 JÜR betrug bei organbegrenzten \leq pT2 N0-Tumoren 92,7 %, bei organüberschreitenden \geq pT3 N0-Tumoren 74,3 % und bei lymphknotenpositiven Tumoren (alle T, N+) 46,2 %.

Bei der Rezidiventwicklung spielen das Tumorstadium und der Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Zystektomie eine signifikante Rolle. Steigende Tumorstadien und

lymphknoten-positive Befunde sind verbunden mit deutlich höheren Rezidivraten und schlechterem Gesamtüberleben. Jedoch sollte besonderes Augenmerk darauf gelegt werden, dass auch Patienten mit einem positiven LK-Status zum Zeitpunkt der Zystektomie längerfristig rezidivfrei überleben können. In dieser Studie blieben 25 der 68 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Zystektomie rezidivfrei. Ihre mediane Überlebenszeit betrug 108 Monate.

Der mediane Zeitraum bis zur Entwicklung der 176 Rezidive betrug 17 Monate. Die Patienten mit einem Lokalrezidiv hatten hierbei mit 21 Monaten die längste rezidivfreie Zeit. Zudem überlebten Patienten nach Entwicklung eines Lokalrezidiv signifikant länger als nach Entwicklung eines systemischen Tumorprogresses.

Die Harnableitung zeigte einen signifikanten Unterschied, da Patienten mit einer Hautfistel mehr Rezidive aufwiesen als andere Harnableitungsverfahren. Zwischen Conduit und Ersatzblasenversorgung gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Nikotinkonsumenten entwickelten signifikant schneller, jedoch nicht häufiger, Rezidive als Nichtkonsumenten. Bezüglich der Lokalisation der Rezidive konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Nach Entwicklung eines Rezidivs gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen Nikotinkonsumenten und Nichtkonsumenten.

9 Patienten mit einem Lokalrezidiv konnten kurativ therapiert werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in der vorliegenden Arbeit der Anteil an Lokalrezidiven nach Zystektomie höher liegt, als in der Literatur beschrieben. Gründe hierfür können das unterschiedliche Patientenalter, fortgeschrittenere Tumore zum Zeitpunkt der Operation und eine unterschiedliche Definition des Lokalrezidivs sein.

Post-Cystectomy Recurrence: A Retrospective Study of Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder

Abstract

The prognosis following urothelial carcinoma of the urinary bladder is largely influenced by the tumor size and the metastasis. Patients with local recurrence have a better prognosis than the patients who relapse systematically. In this retrospective analysis the incidence of local recurrence after radical cystectomy was investigated. Possible risk factors for local recurrence were also considered. A database of 835 patients treated with cystectomy at the Department of Urology and Pediatric Urology, Saarland University between 1978 and 2001 was evaluated. 571 patients diagnosed with urothelial carcinoma were considered for the present study.

Postoperative follow-up test data of 482 patients was collected with the help of a self-designed evaluation form. Of the 482 patients evaluated 176 experienced a relapse including local recurrence in 85 patients.

Risk factors such as age, sex, cigarette smoking, TNM stage and urinary diversion were investigated in the study of local recurrence.

The average age of the patients (402 males and 80 females) in the study group at the time of cystectomy was 62.44 years. Significant gender difference could be observed regarding TNM stage at the time of cystectomy with women diagnosed with a higher stage compared to men. Men, however, were significantly more frequently supplied with an ileum bladder substitute than women. At the time of cystectomy 68 out of 482 patients exhibited a positive lymph node status.

Male cigarette smokers (136/402) developed transitional cell carcinoma of the urinary bladder significantly more often compared to the female group of cigarette smokers (14/80). The tumor-specific five-year survival rates were: 92.7 % for the organ-confined \leq pT2, N0-tumors, 74.3 % for the non-organ-confined \geq pT3, N0-tumors (spread beyond organ borders) and 46.2 % for the lymph node-positive T, N+-tumors.

Tumor stage and lymph node status at the time of cystectomy play a significant role in the recurrence rate. Advanced tumor stage and positive lymph node diagnosis are associated with significantly higher rates of recurrence and low overall survival rates. However, special attention should be paid to the fact that patients can survive recurrence-free with a positive

lymph node status at the time of cystectomy. In this study 25 out of 68 patients with positive lymph node status at the time of cystectomy remained recurrence-free with a median survival time of 108 months.

A median recurrence-free interval of 17 months was observed in 176 patients. A maximum recurrence-free interval of 21 month was observed in patients that showed only local recurrence. In addition, survival rate in the case of local recurrence was significantly higher compared to systemic tumor progress.

Urinary diversion is an important criteria since recurrence is mostly observed in patients with cutaneous fistula compared to ileal conduit or an urinary bladder reconstruction. No significant difference in recurrence could be observed between an ileal conduit and an urinary bladder replacement.

Recurrence-free intervals are shorter for cigarette smokers compared to non-smokers but the recurrence rate is not higher in the smokers group. No significant differences could be observed in the recurrence with respect to the location of the recurrence or the survival rate in the smokers and non-smokers group.

9 patients with local recurrence could be treated curatively.

In the present study the proportion of local recurrence after cystectomy was higher compared to other publications. A lower average age of the patients, a higher tumor stage at the time of cystectomy and a different definition of local recurrence could be possible explanations for the variation in results.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist eine Krebserkrankung des älteren Menschen, sie wird bei den unter 45-jährigen nur selten beobachtet. Männer sind von dieser Krebserkrankung vier- bis fünfmal häufiger betroffen als gleichaltrige Frauen. Die Inzidenz beträgt für Männer im Alter von 45 bis 50 Jahren 3 Fälle pro 100.000 Einwohner und steigt bei der Gruppe der über 80-Jährigen auf mehr als 200 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 71 Jahren, für Frauen bei 74 Jahren, somit zählen die Tumorerkrankungen der Harnblase zu den Erkrankungen mit relativ hohem mittlerem Erkrankungsalter (RKI).

Das Harnblasenkarzinom ist bei Männern in Bezug auf die Neuerkrankungen die vierthäufigste Krebserkrankung, nach Prostata, Lunge, Dick- und Mastdarm (Hautmann, Huland, Springer Lehrbuch Urologie, 2006).

Die Mortalität bei Harnblasenkarzinomen beträgt bei Männern 2,6 % und bei Frauen 1,8 %. Im Saarländisches Krebsregister belegen sie jeweils den zehnten Platz aller Krebstodesfälle.

2.2. Ätiologie

Für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms werden multifaktorielle Mechanismen verantwortlich gemacht (Brandau und Böhle, 2001). Als eindeutig gesicherte Risikofaktoren für das Entstehen eines Harnblasenkarzinoms gelten Rauchen und die, vor allem berufliche, Belastung mit bestimmten aromatischen Aminen. Zu den chemischen Karzinogenen zählen die Zwischenprodukte der Azofarbstoff-Synthese und die Anilin-Metaboliten (β -Naphthylamin, 4-Aminidobiphenyl, 4-Nitrobiphenyl, 4,4-Diaminobiphenyl). Einem erhöhten Risiko sind daher Beschäftigte in der Azofarbstoffindustrie, in Druckereien und in der Kunststoff-, Gummi- und Kabelindustrie ausgesetzt. Ursächlich gilt die lokale Einwirkung von karzinogenen Substanzen oder die chronisch entzündliche Irritation der Schleimhaut (Sedivy, 2007).

Die Stoffe und die Berufe, die für ein Blasenkarzinom prädestiniert sind, sind in Tabelle 2-1 aufgeführt.

<i>Sehr stark erhöhtes Risiko</i>	<i>Deutlich erhöhtes Risiko</i>	<i>Erhöhtes Risiko</i>
Benzidin	Benzidinfarbstoffe	Teerexposition
β-Naphthylamin	Gummiindustrie	Friseure
4-Aminobiphenyl	Kokereiarbeiter	Steinkohlebergleute unter Tage
4-Chlor-o-toluidin	Maler (vor 1960)	Chemische Reinigung
	Aluminiumelektrolyse nach Söderberg	Dinitrotoluol-haltige Sprengstoffe
	Massive Exposition gegenüber Verbrennungsprodukten	
	o-Toluidin	

Tabelle 2-1: Berufe und Expositionen mit erhöhtem Harnblasenkarzinomrisiko

(Quelle: Deutsches Ärzteblatt, 2007)

Rauchen zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms. Offensichtlich sind luftgetrocknete schwarze Tabakarten mit einem höheren Karzinomrisiko behaftet, als helle rauchgetrocknete Tabakarten (Golka et al., 2006). In Tabelle 2-2 sind die außerberuflichen Risikofaktoren, sowie die protektiven Faktoren aufgeführt.

<i>Deutlich erhöhtes Risiko</i>	<i>Gering erhöhtes Risiko</i>	<i>Mögliches Risiko</i>	<i>Leicht vermindertes Risiko</i>	<i>Kein oder unklarer Zusammenhang</i>
Zigarettenrauchen	Zigarrenrauchen	Kaffeekonsum	Häufiger Obstverzehr	Gemüseverzehr
	Pfeifenrauchen			Aufnahme der Vitamine A oder C

Tabelle 2-2: Außerberufliche Risikofaktoren für das Harnblasenkarzinom

(Quelle: Deutsches Ärzteblatt, 2007)

2.3. Pathogenese

90 % der Harnblasenkarzinome sind Urothelkarzinome. Der Anteil von Plattenepithel- oder Adenokarzinomen ist geringer.

Plattenepithelkarzinome der Harnblase sind in unseren Breiten selten, da sie mit der Infektion mit *Schistosoma haematobium*, dem Erreger der Bilharziose, zusammenhängen. Die Bilharziose ist, bei uns sehr selten, in Endemiegebieten der Bilharziose wie Ägypten jedoch die mit Abstand häufigste Tumorentität (Kälble, 2001).

Eine erhöhte Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms findet sich auch bei Patienten mit chronischen Harnwegsinfekten, besonders dann, wenn diese mit Blasensteinen oder Dauerkatheterableitung einhergehen (Kälble, 2001).

2.4. Pathologische Klassifikation

Bei der Diagnosestellung eines Harnblasenkarzinoms obligat ist, wie bei allen Malignomen, eine Klassifizierung nach dem UICC-TNM-System.

Auch die Therapiestrategien werden nach diesem System festgelegt.

Die aktuelle TNM-Klassifikation stammt aus dem Jahre 2010 (Wittekind Ch. et al. (Hrsg.): TNM 7. Auflage 2010).

T-Stadium:

Das T-Stadium beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors und die Infiltrationstiefe.

Die Einteilung zeigen Abbildung 2-1 und Tabelle 2-3.

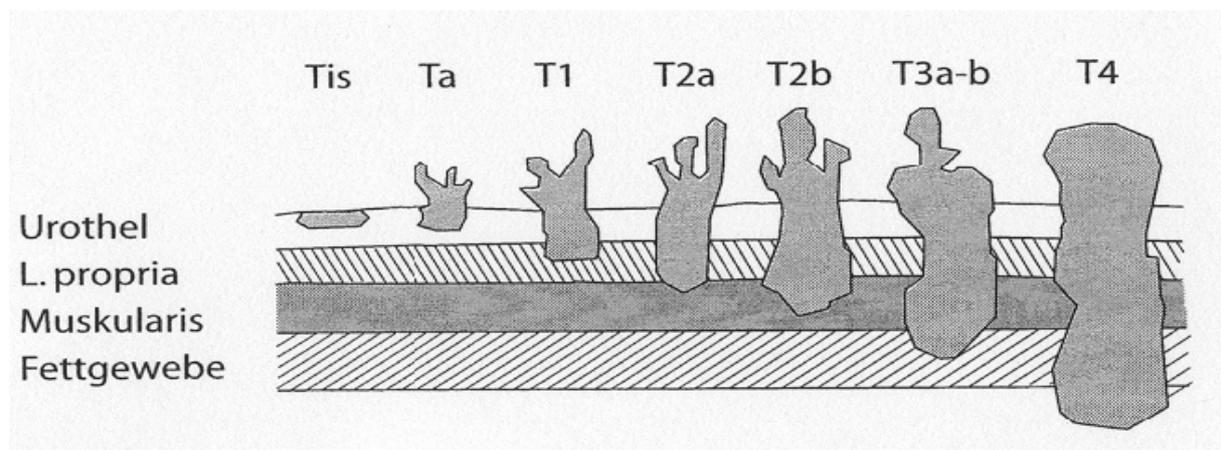


Abb. 2-1: T-Stadieneinteilung

(Quelle: sundoc.bibliothek.uni-halle.de)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nichtinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ ("flat tumor")
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikaler Tumor)
T4	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina oder Becken- oder Bauchwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand

Tabelle 2-3: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms: T-Stadien

N-Stadium:

Regionäre Lymphknoten sind die iliakalen und pelvinen Lymphknoten unter der Bifurkation der Aa. iliacae communes. Eine Einteilung für die LK-Metastasierung zeigt Tabelle 2-4.

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastasen in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastase(n) in Lymphknoten entlang der Aa. iliacae communes

Tabelle 2-4: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms: N-Stadien

M-Stadium:

Die Fernmetastasierung wird mit dem M-Status klassifiziert.

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 2-5: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms: M-Stadien

Die UICC-Stadieneinteilung ist vor allem in Bezug auf die Therapiestrategien von Bedeutung.

Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium III	T3a, T3b, T4	N0	M0
Stadium IIIB	T3b	N0	M0
Stadium IIIC	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T4b,	N0	M0
	jedes T	N1, N2, N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 2-6: UICC-Stadieneinteilung (2009)

Histologischer Malignitätsgrad = Grading:

Unter Grading versteht man die Differenzierung des Tumors in Bezug auf folgende Faktoren:

- erhöhte Zellzahl
- Verlust der Differenzierung von basalen hin zu oberflächlichen Zellschichten
- Veränderungen der Kerngestalt

Die Unterteilung ist in Tabelle 2-7 dargestellt.

G1	Gut differenziert, hohe Übereinstimmung mit Ursprungsgewebe
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht/niedrig differenziert
G4	Nichtdifferenziert (undifferenziert bzw. anaplastisch)
G9	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

Tabelle 2-7: Histopathologisches Grading

Seit 2004 umfasst das Grading laut den Kriterien der WHO nur noch High- oder Low-grade sowie PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential). Letztere sind jedoch nicht studienrelevant, da sie keine Indikation für eine Zystektomie darstellen. Da im Rahmen dieser Studie nur Daten verwendet wurden, die vor 2002 erhoben wurden, spielt hier nur die Grading-Einteilung eine Rolle.

2.5. Therapieoptionen

Bezüglich der Therapieoptionen unterscheidet man zwischen oberflächlichen und muskelinvasiven Tumoren.

Oberflächliche Tumore (Ta, Tis, T1):

Nach AWMF-Leitlinien für Urologie aus dem Jahre 2007 gilt die transurethrale Resektion (TUR) als Goldstandard für oberflächliche Tumore (Ta, Tis, T1), wobei die TUR beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom ein Eingriff mit diagnostischer und kurativer Zielsetzung ist. Es wird so repräsentatives Gewebe für die pathologisch-histologische Beurteilung gewonnen, sowie eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes im Gesunden angestrebt.

Muskelinvasive Karzinome (T2 bis T4):

Goldstandard in der Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ohne erkennbare lymphogene oder hämatogene Metastasierung (T2-T4, N0, M0) ist die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie, da die transurethrale Resektion muskelinvasiver Harnblasenkarzinome in der Regel nicht zur histopathologisch gesicherten kompletten Remission führt (Rübben et al., 2001). Dabei werden die Lymphknoten entlang der Fossa obturatoria und der Iliacalgefäße, eventuell bis zur Aortenbifurkation entfernt.

Beim Mann werden zusätzlich zur Zystektomie die Prostata und die Samenblasen mitentfernt. Der Versuch einer Schonung des neurovaskulären Bündels zur Potenserhaltung ist möglich, wobei keine erhöhte Inzidenz von Lokalrezidiven zu beobachten ist (Turner et al., 1997). Obligat ist die Urethrektomie bei positivem Harnröhrenbefall in der Schnellschnittuntersuchung.

Bei der Frau werden neben der Blase, je nach Alter und in Absprache mit der Patientin, auch Uterus, Ovarien und ventrales Scheidendrittel entfernt.

2.6. Harnableitung

Nach einer erfolgten Zystektomie muss eine alternative Harnableitung gefunden werden, wobei zwischen kontinenten und inkontinenten Harnableitungsformen unterschieden wird. Zu den inkontinenten Formen zählen das Conduit, die perkutane Nephrostomie sowie die Ureterokutaneostomie. Die beiden Letztgenannten werden meist nur in palliativen Situationen durchgeführt.

Für das Conduit wird ein 10-15 cm langes Darmsegment verwendet, das entweder aus Colon oder aus Ileum besteht. In ein Ende dieses Darmsegmentes werden die beiden Harnleiter eingepflanzt. Das andere Ende wird aus der Bauchdecke in ein Stoma ausgeleitet, wobei der Urin kontinuierlich in einem Beutelsystem aufgefangen wird.

Zu den kontinenten Formen zählt die Anlage einer Neoblase, die aus einem Darmsegment gebildet wird und Anschluss an die Harnröhre hat. Diese Form der Harnableitung ist diejenige, die der natürlichen Funktionsweise der eigenen Harnblase am nächsten kommt. Diese Möglichkeit der kontinenten Harnableitung ist nur möglich, wenn die eigene Harnröhre nicht von Tumor infiltriert ist. Dabei werden die Harnleiter so eingepflanzt, dass kein Reflux des Urins in die Niere möglich ist (antirefluxive Implantation der Ureteren) und der Urin auf normalen Weg durch Nutzung der Bauchpresse ausgeschieden werden kann.

Eine weitere kontinente Möglichkeit stellt die Anlage eines Pouches dar. Der Pouch ist ein aus Darm gebildetes Reservoir, das über einen speziell geformten Ventilmechanismus mittels Einmalkatheterismus entleert wird.

Die Harnleiterdarmimplantation (Ureterosigmoideostomie) in das Sigma, eine weitere Form der kontinenten Harnableitung, wird heute, aufgrund häufiger Pyelonephritiden, nur noch selten durchgeführt.

2.7. Rezidive

Ein Lokalrezidiv nach radikaler Zystektomie bedeutet primär eine Tumorprogression kaudal der Bifurkation der Iliakalgefäße im Weichteilgewebe des kleinen Beckens oder in den pelvinen Lymphknoten. Bei Befall der Lymphknoten oberhalb der Bifurkation der Iliakalgefäße oder bei Befall der Leistenlymphknoten spricht man im Allgemeinen von einer Fernmetastasierung (Pisters et al., 1996).

Zu den bisher bekannten Risikofaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidivs zählen

- das pathologische Tumorstadium,
- der Differenzierungsgrad,
- der mikroskopische oder makroskopische Residualtumor nach Zystektomie,
- das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen

zum Zeitpunkt der Zystektomie (Ghoneim et al., 1997).

In den letzten Jahren ist die Rate an Lokalrezidiven gesunken, da durch eine frühe Diagnosestellung meist eine frühere radikale Zystektomie erfolgt. Des Weiteren wurden die Selektion von Patienten mit einem erhöhten Progressionsrisiko sowie die neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlungskonzepte verbessert (Schuster et al., 2001).

Die lokale Rezidivwahrscheinlichkeit liegt in der Literatur zwischen 2,8 % und 18 % (Simon, Gschwend, 2007).

Die lymphogene Metastasierungswahrscheinlichkeit ist abhängig vom Tumorstadium:

- pT0 – pT1: 5 %
- pT2: 23 %
- pT3: 46 %
- pT4: 42 %

Am häufigsten ist die obturatorische Region (74 %) betroffen, es folgen die Region der A. iliaca externa (65 %). Seltener befallen sind die Regionen der A. iliaca communis (19 %), der A. hypogastrica (17 %) und des perivesikalen Fettes (16 %). Bei positivem Lymphknotenstatus ist nur in 44 % der Fälle eine einzelne Lymphknotenstation betroffen (Simon, Gschwend, Facharztwissen Urologie, 2006).

Bei Fernmetastasen am häufigsten befallen sind die Lunge, die Leber und die Knochen.

Die Überlebenszeit von Patienten mit einem fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom ist limitiert. Behandelt wird das metastasierte Urothelkarzinom mittels Chemotherapie.

2.7.1. Lokalrezidive

82-90 % der Lokalrezidive treten in den ersten zwei Jahren nach erfolgter Zystektomie auf (Westney et al., 1998). Bei den meisten Patienten wird ein Lokalrezidiv erst nach dem Auftreten von tumorbedingten Symptomen diagnostiziert. Vorherrschend sind Schmerzen im Anorektalbereich und diffus im Becken (Schuster et al., 2001). Andere Beschwerden, die auf ein Lokalrezidiv hinweisen, sind Hämaturie, Blutungen aus Urethra oder Vagina, neu aufgetretene Ödeme im Bereich der unteren Extremitäten, Stuhlunregelmäßigkeiten oder Ileus, Priapismen oder ein Harnverhalt. Regelmäßige Nachsorge ist Standard, zu Beginn in dreimonatlichem Intervall, nach zwei Jahren in halbjährlichem Abstand, dann jährlich, in Abhängigkeit vom Risikoprofil.

Routinemäßig durchgeführt wird nur eine Anamnese, eine allgemeine klinische Untersuchung und bei konkretem Bedarf eine Knochenszintigraphie laut Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU).

Eine routinemäßige Urinzytologie bringt keinen diagnostischen Vorteil im Erkennen von Rezidiven (Clark et al., 2004).

Zur Früherkennung von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen des muskelinvasiven lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms ist eine bildgebende Diagnostik, in Form von CT/MRT-Untersuchungen des Abdomens/des kleinen Becken zur Nachsorge möglich. Diese sollte, entsprechend den Leitlinien, nur bei klinischem Verdacht durchgeführt werden.

Da das Lokalrezidiv nach primärer Zystektomie beim Harnblasenkarzinom in der Mehrzahl der Fälle erst spät diagnostiziert wird, liegt häufig bereits eine weit fortgeschrittene, symptomatische Tumorerkrankung vor. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der Patienten lässt diese Erkrankung oftmals keine Chemotherapie mehr zu. Dem Patienten bleibt bei Diagnose eines Lokalrezidivs häufig nur noch eine relativ kurze, absehbare Überlebenszeit (Simon et al., 2005).

Die mediane Überlebenszeit beträgt nach Diagnose eines Lokalrezidivs 14 Monate (Hautmann et al., 1999).

Bei schwerwiegender klinischer Symptomatik, wie zum Beispiel Hämaturie, Schmerzen, Ileus kann palliativ eine chirurgische oder strahlentherapeutische Therapie erfolgen.

2.8. Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Erfassung der Rezidivhäufigkeit nach erfolgter radikaler Zystektomie bei Urothelkarzinomen der Harnblase an der Klinik für Urologie und Kinderurologie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar. Zudem sollten mögliche Risikofaktoren, die das Auftreten eines Lokalrezidivs begünstigen, herausgearbeitet, kritisch analysiert und interpretiert werden und prognostische Faktoren mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen evaluiert werden.

3. Material und Methodik

3.1. Patientenauswahl

In der Klinik für Urologie und Kinderurologie an der Universität des Saarlandes wurden im Zeitraum von 1978 bis 2001 835 Patienten aufgrund unterschiedlicher Indikationen zystektomiert. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die einen sekundär in die Harnblase eingebrochenen Tumor aufwiesen oder die nur partiell zystektomiert wurden. Ausgeschlossen wurden auch die Fälle, die nicht aufgrund eines Urothelkarzinoms zystektomiert wurden. Von der weiteren Betrachtung ausgenommen wurden zudem die Patienten mit einem M1-Status zum Zeitpunkt der Zystektomie sowie die 30 Patienten, die in den ersten vier Wochen postoperativ nach Zystektomie verstorben sind.

Ausgewertet wurden somit noch die Daten von 571 Patienten.

Die Daten wurden anhand von Patientenakten und Follow-Up-Bögen erhoben, die an die bekannten behandelnden Urologen geschickt wurden, oder an deren Praxisnachfolger. Falls dies nicht erfolgreich war, oder kein Urologe ermittelt werden konnte, wurden die Fragebögen an die behandelnden Hausärzte geschickt.

Des Weiteren wurden für die Rezidivermittlung die Krankenblattunterlagen der Patienten verwendet, die sich weiterhin in stationärer oder ambulanter Behandlung im Universitätsklinikum befanden. Bei Unklarheiten oder Unmöglichkeit der Ermittlung von behandelnden Ärzten wurden die Patienten oder deren Angehörige kontaktiert.

Inkomplette Fragebögen wurden, soweit möglich, in die Auswertung mit einbezogen.

Die Follow-Up-Bögen enthielten Fragen über das Auftreten, den Zeitpunkt und die Lokalisation eines Tumorrezidivs, die Therapie und den Therapieerfolg, das Überleben oder Versterben der Patienten, die Todesursache, das Auftreten einer Harnstauungsniere und aktuelle Kreatininwerte (→ Siehe Anhang: Fragebogen).

Bei 482 Patienten konnten Daten über den postoperativen Verlauf erfasst werden. Diese Daten werden im Ergebnisteil weiter ausgewertet.

3.2. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden vor der Berechnung auf Vollständigkeit, Plausibilität und systematische Fehler überprüft. Die deskriptive Statistik beschreibt das Patientenkollektiv mit statistischen Kenngrößen wie absolute und relative Häufigkeit für qualitative Merkmale, Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert (Spannweite) für quantitative Merkmale. Alle verwendeten statistischen Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, das heißt ein p-Wert $\leq 0,05$ wird als statistisch signifikant gewertet.

Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test dient dazu, die Abhängigkeit kategorialer Variablen zu prüfen. Wenn einzelne Zellen zu gering besetzt waren, wurde der exakte Test nach Fischer durchgeführt.

Kaplan-Meier-Methode

Die Kaplan-Meier-Methode wurde 1958 von Kaplan und Meier entwickelt und erlaubt es, bei Überlebenszeiten die Überlebensrate $S(t)$ zu schätzen, das heißt den Anteil der Beobachtungseinheiten, die den Zeitpunkt t überleben. Sie berücksichtigt dabei zensierte Daten, das heißt die Überlebenszeiten von Beobachtungseinheiten, bei denen das Zielereignis Tod noch nicht eingetreten ist. Zur Veranschaulichung dient die graphische Darstellung der kumulierten Überlebensrate in Abhängigkeit von der Zeit.

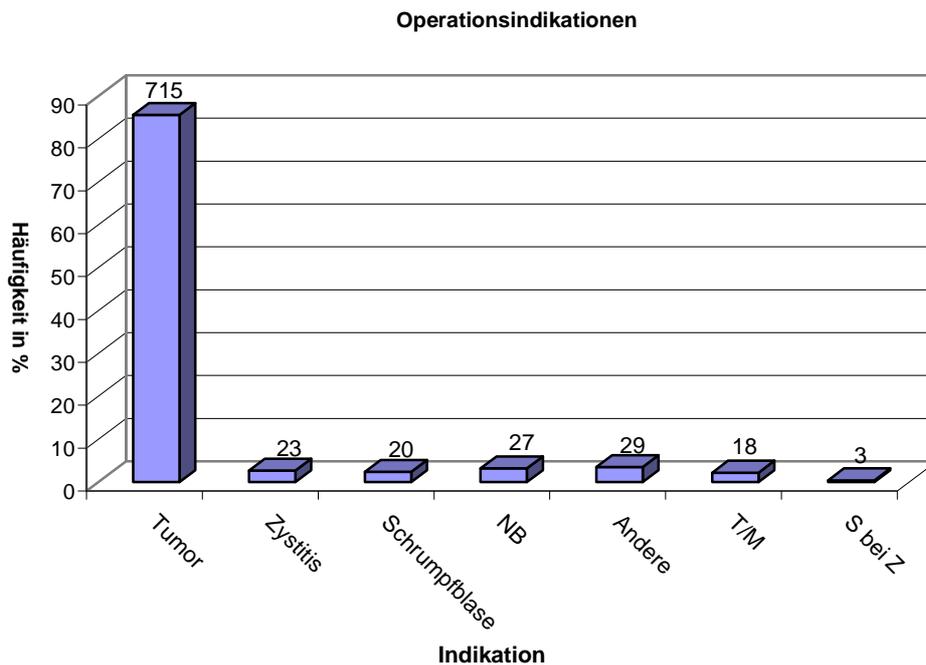
Zum Vergleich mehrerer Überlebenszeitkurven wurde der Log-Rank-Test angewendet.

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit dem Programm SPSS 16.0.

4. Charakterisierung des Patientengutes

4.1. Operationsindikationen

835 Patienten unterzogen sich aufgrund unterschiedlicher Indikationen einer Zystektomie, wobei es sich bei 715 Patienten (85,6 %) um ein Karzinom der Blase handelte. Aus unterschiedlichen Gründen (keine erfolgte Zystektomie oder nur partielle Zystektomie) konnten 21 Patienten (2,5 %) für die weitere Auswertung nicht in Betracht gezogen werden, so dass nur die Daten von 694 Patienten ausgewertet wurden.



NB = neurogene Blasenentleerungsstörung
 T/M = anderer Tumor/Metastasen
 S bei Z = Schrumpfblase bei Zystitis

Abb. 4-1: Operationsindikationen für die Zystektomie (n = 835)
 (über den Balken ist die absolute Häufigkeit angegeben)

4.2. Tumorart

In 614 Fällen (88,6 %) handelte es sich um Urothelkarzinome, die damit mit Abstand die größte Gruppe darstellten.

Mit 38 Fällen (5,5 %) stellten die Plattenepithelkarzinome die zweitgrößte Gruppe dar. Die weitere Verteilung zeigt Tabelle 4-1.

Tumorart	Absolute Häufigkeit	Prozent
Urothelkarzinome	614	88,6 %
Plattenepithelkarzinome	38	5,5 %
Adenokarzinome	14	2,0 %
Mischtumore	9	1,3 %
Keine Angaben	18	2,5 %
Andere	1	0,1 %

Tabelle 4-1: Verteilung der Tumorarten

Zur weiteren Betrachtung wurden nur die Patienten herangezogen, bei denen ein Urothelkarzinom vorlag (n = 614).

4.3. Fernmetastasierung

592 der 614 Patienten (96,4 %) waren zum Zeitpunkt der Zystektomie frei von Metastasen, nur bei 19 Patienten wurden Fernmetastasen nachgewiesen. Bei 3 Patienten konnten keine Angaben mehr nachvollzogen werden. Diese 22 Patienten (3,6 %) wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

4.4. Verstorben

21 der 592 (3,5 %) an einem Urothelkarzinom erkrankten Patienten sind innerhalb von 4 Wochen nach erfolgter Zystektomie aus unterschiedlichen Gründen verstorben. Sie wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Die postoperativen Komplikationen dieser Patienten zeigt nachfolgende Tabelle 4-2. Ob diese in allen Fällen todesursächlich waren, ist nicht mehr eindeutig zu erklären. Somit wurden die Daten von 571 Patienten der weiteren Auswertung zugeführt.

Postoperative Komplikationen	Absolute Häufigkeit	Prozent
Ileus	3	14,3 %
Anastomoseninsuffizienz	1	4,8 %
Wundheilungsstörungen	1	4,8 %
Harnabflussstörungen	2	9,5 %
Nachblutungen	2	9,5 %
Unbekannt	12	57,1 %

Tabelle 4-2: Postoperative Komplikationen

4.5. Beobachtung ab Entlassung

Bei 89 dieser 571 Patienten (15,6 %) konnten ab Entlassung keine weiteren Daten erhoben werden. Sie wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

Der endgültigen Auswertung wurden somit 482 Datensätze zugeführt (Gesamtkollektiv).

Die maximale Nachbeobachtungszeit betrug 30,8 Jahre.

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnisse des Gesamtkollektivs (n = 482)

5.1.1. Alter und Geschlecht

402 (83,4 %) der 482 Patienten waren männlichen und nur 80 (16,6 %) weiblichen Geschlechts. Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis von 5:1.

Zum Zeitpunkt der Operation war der jüngste Patient 29 Jahre alt und der Älteste 89 Jahre alt, beide waren männlichen Geschlechts. Daraus ergibt sich ein geschlechtsunabhängiger Mittelwert von 62,44 Jahren und ein Median von 63,00 Jahren.

Die männlichen Patienten wurden im Mittel mit 62,44 Jahren operiert, der Altersmedian liegt bei 63,00 Jahren. Die weiblichen Patienten wurden im Mittel mit 62,40 Jahren operiert, der Altersmedian liegt bei 63,00 Jahren. Bezüglich des Alters bei Zystektomie zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,714$).

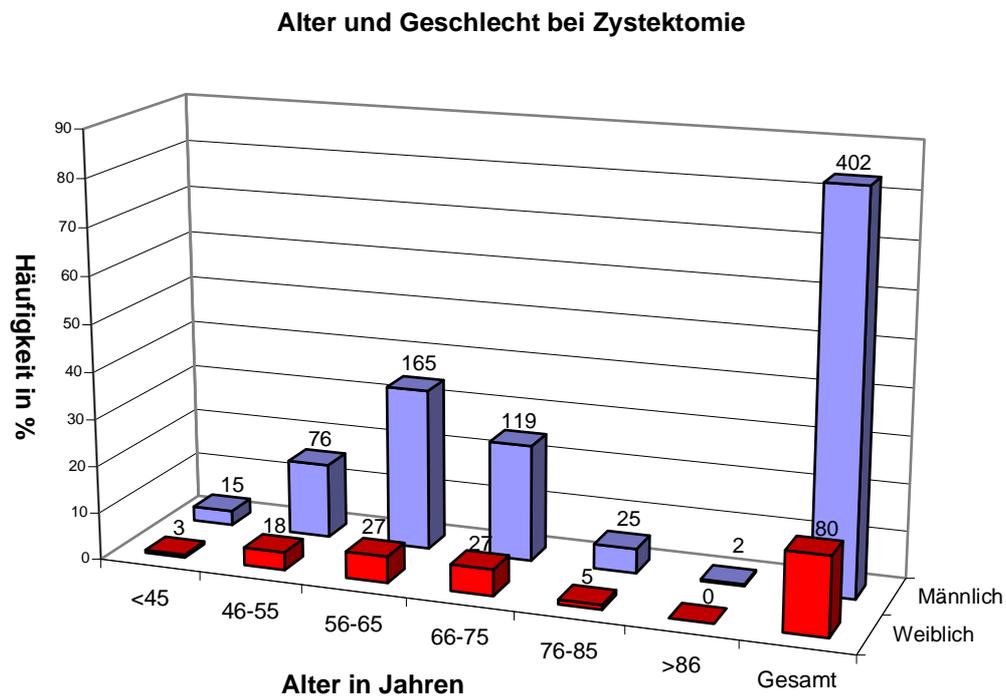


Abb. 5-1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie (n = 482)
(über den Balken ist die absolute Häufigkeit angegeben)

Die Abbildung 5-1 zeigt die Altersverteilung der Patienten bei Zystektomie. Deutlich zu erkennen: Ein Großteil der Patienten war zum Zeitpunkt der Zystektomie zwischen 55 und 75 Jahre alt.

5.1.2. pT-Stadienverteilung

Die Häufigkeit der verschiedenen pT-Stadien ist in Abbildung 5-2 dargestellt. In 73 Fällen konnte im Histologiebefund kein malignes Gewebe nachgewiesen werden.

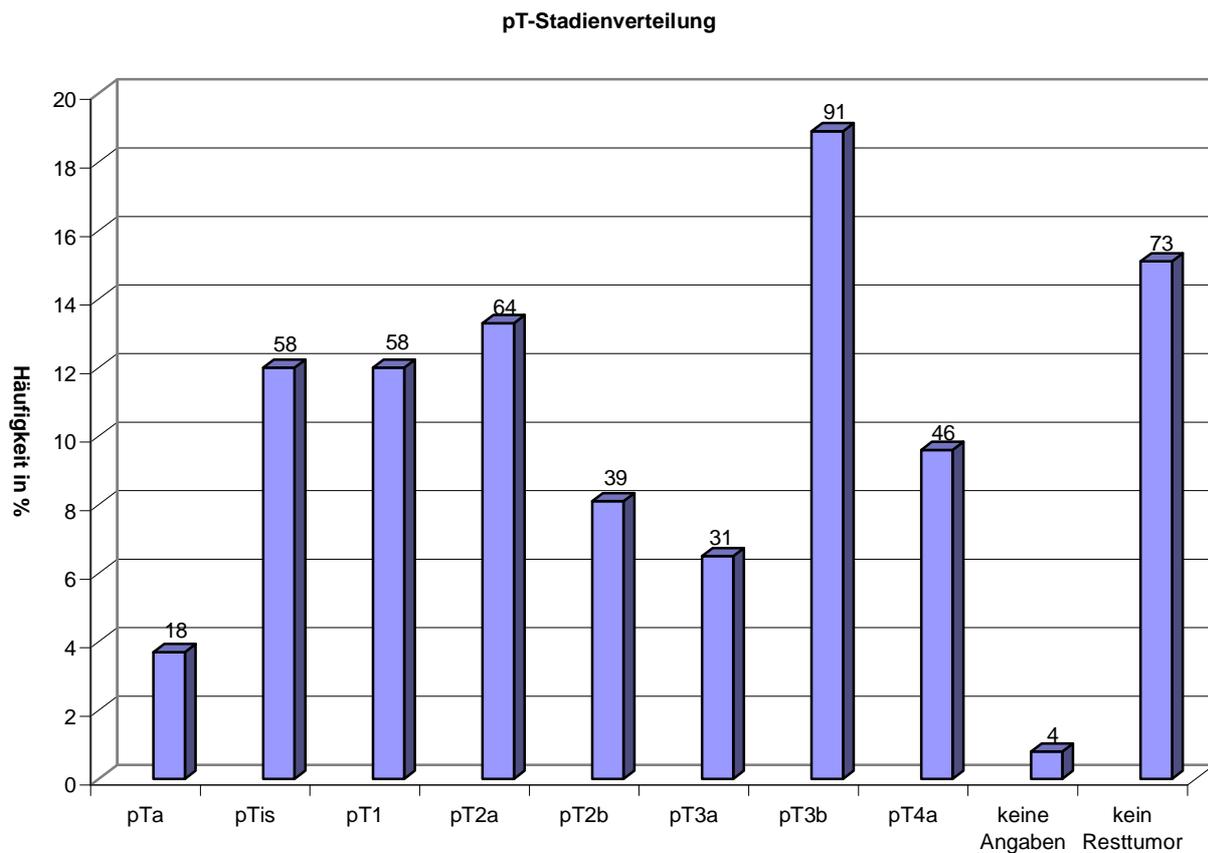


Abb. 5-2: pT-Stadienverteilung (n = 482)
(über den Balken ist die absolute Häufigkeit angegeben)

Bezüglich der pT-Stadien besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,019$). Die pT3-Stadien finden sich häufiger bei Frauen (46,2 % aller weiblichen Patienten) als bei Männern (26,9 % aller männlichen Patienten). Die pTa, pTis und pT1-Stadien sind dagegen häufiger bei Männern zu finden (34,6 % versus 25,4 %).

Geschlecht		pT-Stadien				Gesamt
		pTa, pTis, pT1	pT2a, pT2b	pT3a, pT3b	pT4a, pT4b	
Männlich	Anzahl	117	90	91	40	338
	% von Geschlecht	34,6 %	26,6 %	26,9 %	11,9 %	100,0 %
	% von pT-Stadien	87,3 %	87,4 %	74,6 %	87,0 %	83,5 %
Weiblich	Anzahl	17	13	31	6	67
	% von Geschlecht	25,4 %	19,4 %	46,2 %	9,0 %	100,0 %
	% von pT-Stadien	12,7 %	12,6 %	25,4 %	13,0 %	16,5 %
Gesamt	Anzahl	134	103	122	46	405
	% von Geschlecht	33,1 %	25,4 %	30,1 %	11,4 %	100,0 %
	% von pT-Stadien	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 5-1: Geschlecht und pT-Stadien

5.1.3. pN-Stadienverteilung

358 der 482 Patienten (74,3 %) waren zum Zeitpunkt der Zystektomie frei von Lymphknotenmetastasen. In 55 Fällen (11,4 %) wurden keine Lymphknoten entnommen.

pN	Absolute Häufigkeit	Prozent
N0	358	74,3 %
N1	42	8,7 %
N2	25	5,2 %
N3	1	0,2 %
Keine Entnahme	55	11,4 %
Keine Angaben	1	0,2 %

Tabelle 5-2: pN-Stadienverteilung

68 der 482 Patienten (14,1 %) wiesen histopathologisch befallene Lymphknoten auf.

Diese verteilten sich folgendermaßen auf die Lymphknotenstationen:

N1: Metastase in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten): 42 Patienten (35 männlich, 7 weiblich)

N2: Metastasen in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten): 25 Patienten (22 männlich, 3 weiblich)

N3: Metastase(n) in Lymphknoten entlang der Aa. iliaca communes: 1 Patient (männlich).

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs zeigt sich, dass Frauen in 10 von 80 Fällen (12,5 %) einen positiven LK-Status aufwiesen, Männer in 58 von 402 Fällen (14,4 %). Bei Frauen wurden jedoch in 14 Fällen (17,5 %) und damit prozentual häufiger keine LK entnommen als bei Männern (41 Fälle (10,2 %)).

5.1.4. Grading

Tabelle 5-3 zeigt, dass 321 der 482 Patienten (66,6 %) einen Differenzierungsgrad G3 (schlecht differenziert) aufwiesen. Eine vollständige Entdifferenzierung (G4) lag in 19 Fällen (4,0 %) vor. In 73 Fällen (15,1 %) konnte kein Resttumor nachgewiesen werden.

Grading	Absolute Häufigkeit	Prozent
G1	1	0,2 %
G2	59	12,2 %
G3	321	66,6 %
G4	19	4,0 %
Kein Resttumor	73	15,1 %
Keine Angaben	9	1,9 %

Tabelle 5-3: Grading

5.1.5. Zigarettenkonsum und berufliche Exposition im Geschlechtervergleich

Wie bereits in Kapitel 2.2 aufgezeigt, zählt der Zigarettenkonsum zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms. Im untersuchten Kollektiv waren 150 (31,1 %) der erfassten Patienten Raucher, 6 (1,3 %) waren beruflich Farben oder Chemikalien ausgesetzt, bei 326 (67,6 %) war keiner der beiden Risikofaktoren bekannt.

Geschlechtsspezifisch betrachtet waren 136 (28,2 %) der 482 Patienten des Gesamtkollektivs männlich und rauchten. Hingegen gab es nur 14 (2,9 %) Raucherinnen. Alle Patienten, die beruflich Farben und Chemikalien ausgesetzt waren, waren Männer.

Auf eine weitere Betrachtung der Fälle beruflicher Exposition wurde verzichtet, da sie aufgrund der niedrigen Fallzahl von nur 6 Patienten statistisch nicht aussagekräftig wäre.

Nachfolgende Tabelle 5-4 zeigt, wie sich der Zigarettenkonsum auf die Geschlechter verteilt. Es wird deutlich, dass signifikant mehr männliche Zigarettenkonsumenten ein Urothelkarzinom der Harnblase entwickelten, als weibliche ($p = 0,002$).

Geschlecht		Zigarettenkonsum		
		Nein	Ja	Gesamt
Männlich	Anzahl	266	136	402
	% von Geschlecht	66,2%	33,8%	100,0%
Weiblich	Anzahl	66	14	80
	% von Geschlecht	82,5%	17,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	332	150	482
	% von Geschlecht	68,9%	31,1%	100,0%

Tabelle 5-4: Geschlecht und Zigarettenkonsum

5.1.6. Verstorben

Im Gesamtkollektiv sind 189 (39,2 %) Patienten verstorben. In 179 von 189 Fällen konnte ein Todesdatum ermittelt werden.

5.1.7. Geschlecht und Harnableitung

In den letzten 15 Jahren wurde die Neoblase in den urologischen Zentren zum chirurgischen Standard. Von 1975 bis 1985 wurde keine Ileumersatzblase angelegt. Diese Harnableitungsform wurde erst ab dem Jahre 1986 angewendet. 121 Patienten, die aufgrund eines Urothelkarzinoms der Harnblase zystektomiert wurden, wurden mit einer Neoblase versorgt, 290 Patienten mit einem Conduit, 49 Patienten erhielten eine Hautfistel.

Harnableitung	Absolute Häufigkeit	Prozent
Ileumersatzblase	121	25,1 %
Ileumconduit	263	54,6 %
Colonconduit	27	5,6 %
Nabelpouch	3	0,6 %
Harnleiterdarmimplantation	12	2,5 %
Hautfistel	49	10,2 %
Andere	6	1,2 %
Unbekannt	1	0,2 %

Tabelle 5-5: Verteilung der Harnableitung nach Zystektomie

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen wurden der Nabelpouch und die Harnleiterdarmimplantation, sowie die anderen und die unbekannt Fälle in den nachfolgenden Auswertungen nicht weiter berücksichtigt.

	1975-1985	1986-1995	1996-2002	Gesamt
Ileumersatzblase	0	76	45	121
Conduit	48	120	122	290
Hautfistel	26	14	9	49
Gesamt	74	210	176	460

Tabelle 5-6: Harnableitungsentwicklung

Es besteht ein signifikanter Geschlechterunterschied in der Wahl der Harnableitungsverfahren ($p < 0,001$). Demzufolge wurde bei Männern in 115 (32,8 %) Fällen eine Ileumersatzblase angelegt und bei Frauen in nur 6 Fällen (10,0 %). Ein Conduit erhielten 236 (67,2 %) der männlichen und 54 (90,0 %) der weiblichen Patienten.

Harnableitung		Geschlecht		
		Männlich	Weiblich	Gesamt
Ileumersatzblase	Anzahl	115	6	121
	% von Harnableitung	95,0 %	5,0 %	100,0 %
	% von Geschlecht	32,8 %	10,0 %	29,4 %
	% der Gesamtzahl	28,0 %	1,5 %	29,5 %
Conduit	Anzahl	236	54	290
	% von Harnableitung	81,4 %	18,6 %	100,0 %
	% von Geschlecht	67,2 %	90,0 %	70,6 %
	% der Gesamtzahl	57,4 %	13,1 %	70,5 %
Gesamt	Anzahl	351	60	411
	% von Harnableitung	85,4 %	14,6 %	100,0 %
	% von Geschlecht	100,0 %	100,0 %	100,0 %
	% der Gesamtzahl	85,4 %	14,6 %	100,0 %

Tabelle 5-7: Geschlecht und Harnableitung

5.1.8. Tumorspezifisches Überleben nach Zystektomie in Abhängigkeit von Tumorstadium und Lymphknotenstatus

Für die Auswertung wurden die Harnblasenkarzinome in organbegrenzte \leq pT2, N0 (194/354, 54,8 %), organüberschreitende \geq pT3, N0 (97/354, 27,4 %) und lymphknotenpositive Tumoren (alle T, N+, 63/354, 17,8 %) eingeteilt. Hierzu konnten entsprechend 354 Patienten eingruppiert werden. Bei den Fehlenden lag entweder histologisch kein Resttumor vor (73 Fälle) oder es wurden keine Lymphknoten entnommen (55 Fälle).

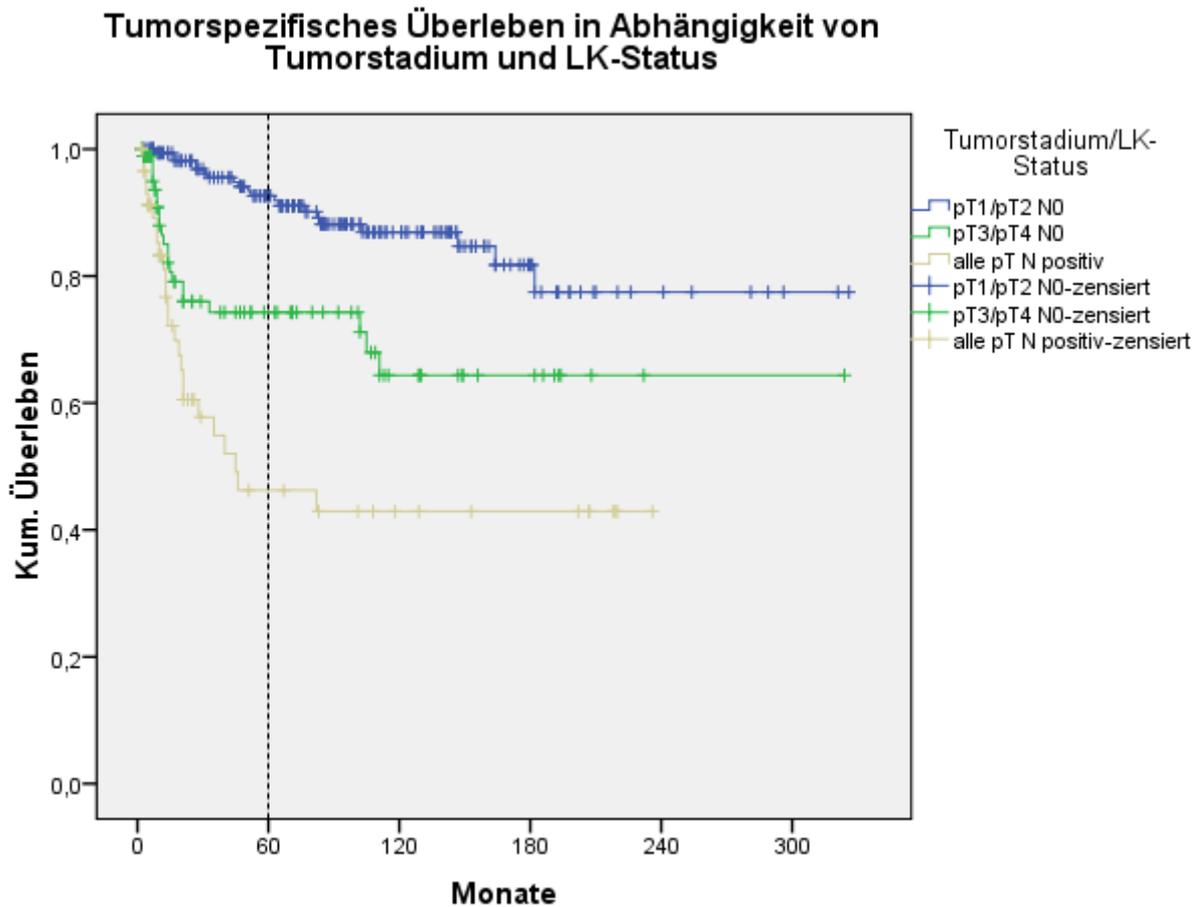


Abb. 5-3: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von Tumorstadium und LK-Status (n = 335)

Im tumorspezifischen Überleben nach Zystektomie konnten die Daten von 335 Patienten ausgewertet werden, bei den 19 Fehlenden konnte keine Überlebenszeit ermittelt werden. Es zeigt sich im beobachteten Gesamtkollektiv ein signifikanter Unterschied zwischen organbegrenzten \leq pT2, N0, organüberschreitenden \geq pT3, N0 und lymphknotenpositiven Tumoren, alle T, N+, ($p < 0,001$).

	5 JÜR
\leq pT2 N0	92,7 %
\geq pT3 N0	74,3 %
alle T, N+	46,2 %

Tabelle 5-8: Tumorspezifische 5-JÜR Überlebensrate nach Zystektomie in Abhängigkeit von Tumorstadium und LK-Status

5.1.9. Tumorspezifische Überlebenszeit – Geschlechtervergleich

Es gibt keinen signifikanten Unterschied im tumorspezifischen Überleben zwischen den Geschlechtern nach Zystektomie ($p = 0,450$).

Bei 26 Patienten konnten keine Überlebenszeiten ermittelt werden.

	Männlich	Weiblich
5 JÜR	79,8 %	84,9 %
10 JÜR	74,3 %	82,5 %
15 JÜR	70,5 %	82,5 %

Tabelle 5-9: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht – 5, 10 und 15-JÜR

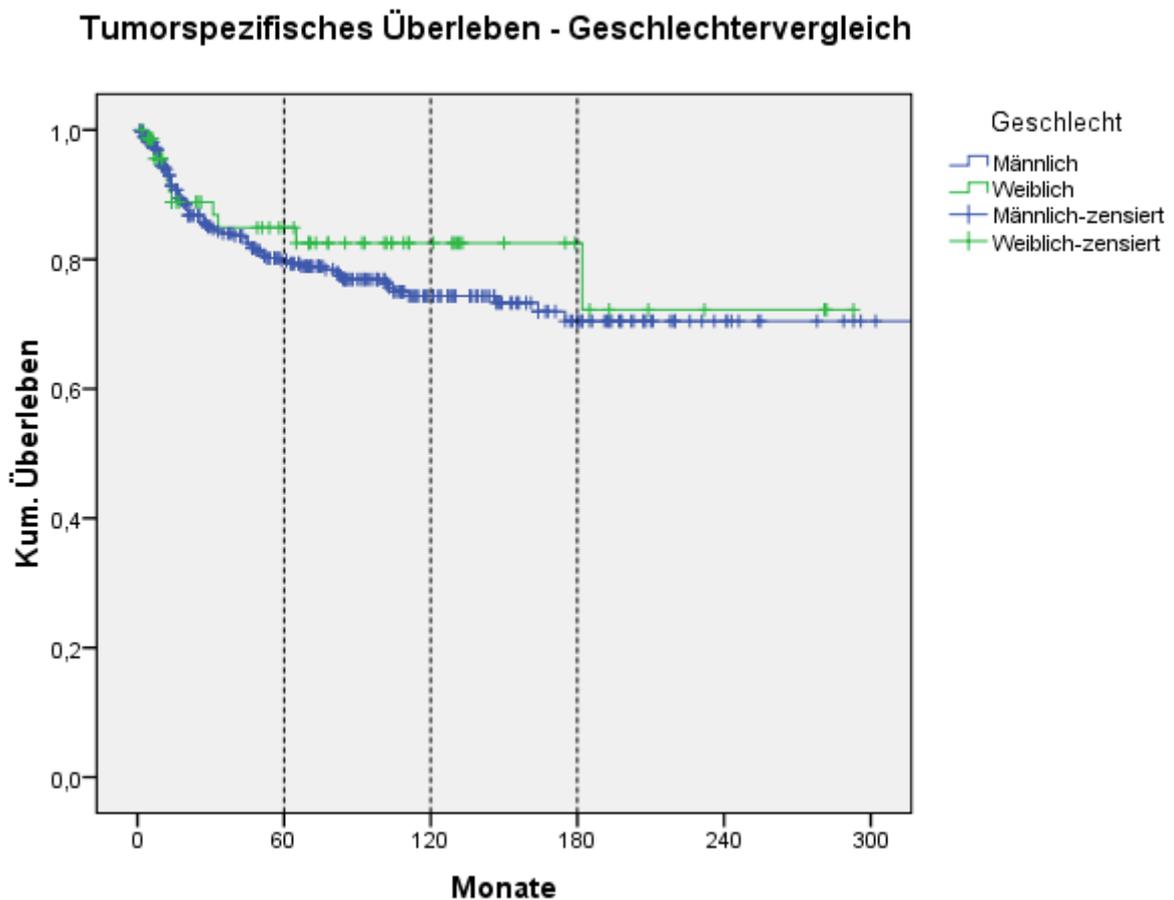


Abb. 5-4: Tumorspezifisches Überleben – Geschlechtervergleich (n = 456)

5.1.10. Harnstauungsniere und Kreatininwerte

Bei 145 (30,1 %) Patienten trat eine Harnstauungsniere auftrat.

Zusätzlich wurden die Kreatininwerte mit Hilfe des Fragebogens evaluiert. Wegen uneinheitlicher Normwerte musste jedoch auf eine weitere Auswertung der Kreatininwerte verzichtet werden.

5.1.11. Rezidiventwicklung

Bei 276/482 (57,3 %) Patienten waren im Beobachtungszeitraum keine Rezidive aufgetreten, 176 (36,5 %) Patienten erlitten ein Rezidiv, diese Patienten bilden das Rezidivkollektiv, das in Abschnitt 5.2 analysiert wird. Bei 11 (2,3 %) Patienten trat ein Tumorprogress auf, bei diesen lag zum Zeitpunkt der Zystektomie eine R2-Situation vor. Bei 8 (1,6 %) Patienten war nicht eindeutig zu klären, ob es sich um ein Rezidiv oder um einen Tumorprogress handelte. Bei 11 (2,3 %) Patienten war der Rezidivstatus nicht zu erheben.

5.1.11.1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Rezidivstatus

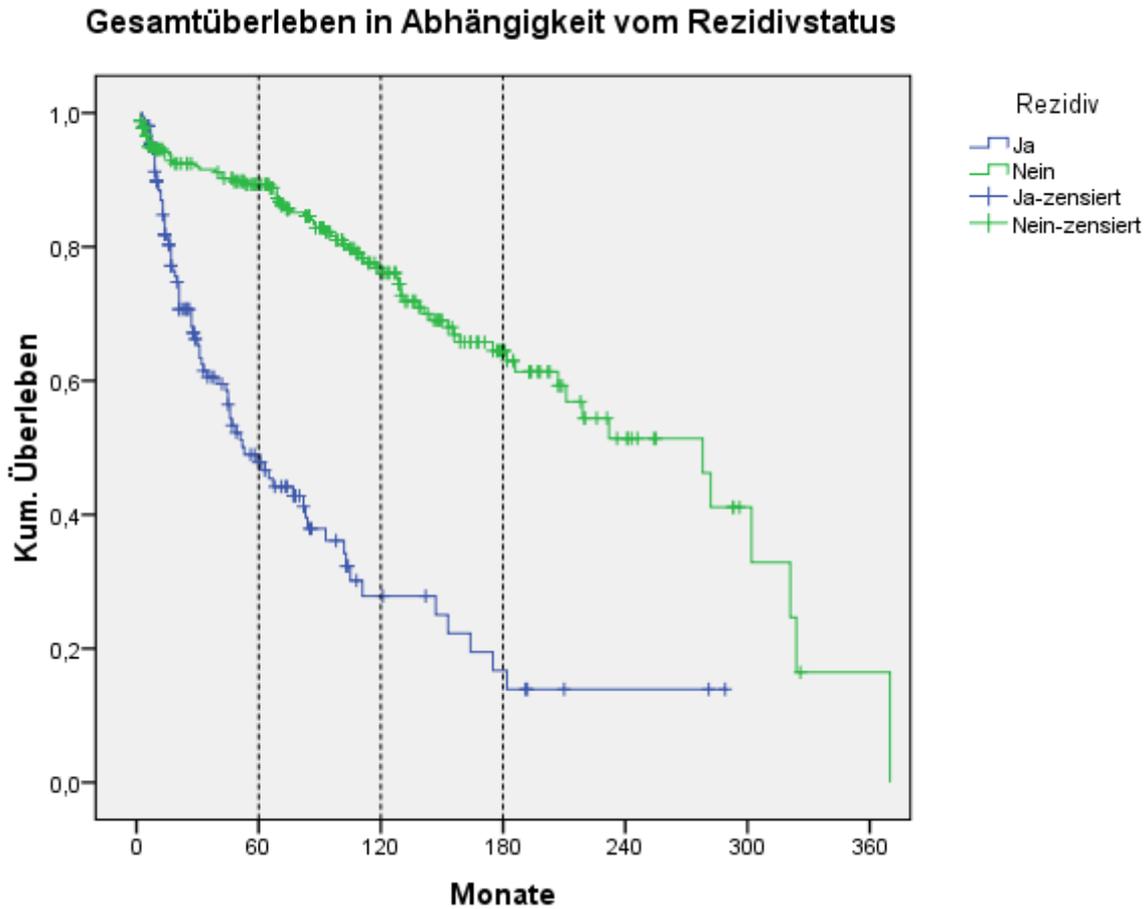


Abb. 5-5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Rezidivstatus (n = 452)

Patienten ohne Rezidiv weisen einen signifikanten Überlebensvorteil auf gegenüber Patienten, die ein Rezidiv entwickelten ($p < 0,001$).

	Rezidiv Ja	Rezidiv Nein
5-JÜR	48,5 %	89,1 %
10-JÜR	29,2 %	76,3 %
15-JÜR	17,0 %	62,2 %

Tabelle 5-10: 5,10 und 15-JÜR in Abhängigkeit vom Rezidivstatus

5.1.11.2. Geschlecht und Rezidiventwicklung

Zwischen den Geschlechtern findet sich bei der Entwicklung von Rezidiven kein signifikanter Unterschied ($p = 0,242$). In der nachfolgenden Tabelle 5-11 sind die Patienten mit Tumorprogress, R2-Situation und unklarem Rezidivstatus nicht berücksichtigt.

Rezidiv		Geschlecht		
		Männlich	Weiblich	Gesamt
Ja	Anzahl	142	34	176
	% von Rezidiv	80,7 %	19,3 %	100,0 %
Nein	Anzahl	231	45	276
	% von Rezidiv	83,7 %	16,3 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	373	79	452
	% von Rezidiv	82,5 %	17,5 %	100,0 %

Tabelle 5-11: Geschlecht und Rezidiventwicklung

5.1.11.3. Zigarettenkonsum und Rezidiventwicklung

Betrachtet man die Entwicklung von Rezidiven bei Rauchern und Nichtrauchern, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,077$). In der nachfolgenden Tabelle 5-12 sind die Patienten mit Tumorprogress, R2-Situation und unklarem Rezidivstatus nicht berücksichtigt.

Rezidiv		Zigarettenkonsum		
		Nein	Ja	Gesamt
Ja	Anzahl	130	46	176
	% von Rezidiv	73,9%	26,1%	100,0%
Nein	Anzahl	181	95	276
	% von Rezidiv	65,6%	34,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl	311	141	452
	% von Rezidiv	68,8%	31,2%	100,0%

Tabelle 5-12: Zigarettenkonsum und Rezidiventwicklung

5.2. Ergebnisse des Rezidivkollektivs (n = 176)

5.2.1. Geschlecht

Die Geschlechterverteilung der 176 Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, liegt bei m:w = 4,2:1. 142 (80,7 %) Patienten waren Männer und nur 34 (19,3 %) Frauen.

5.2.2. pT-Stadienverteilung

Die Häufigkeit der verschiedenen pT-Stadien zum Zeitpunkt der Zystektomie ist in Abbildung 5-6 dargestellt. In 14 Fällen konnte im Histologiebefund kein malignes Gewebe nachgewiesen werden.

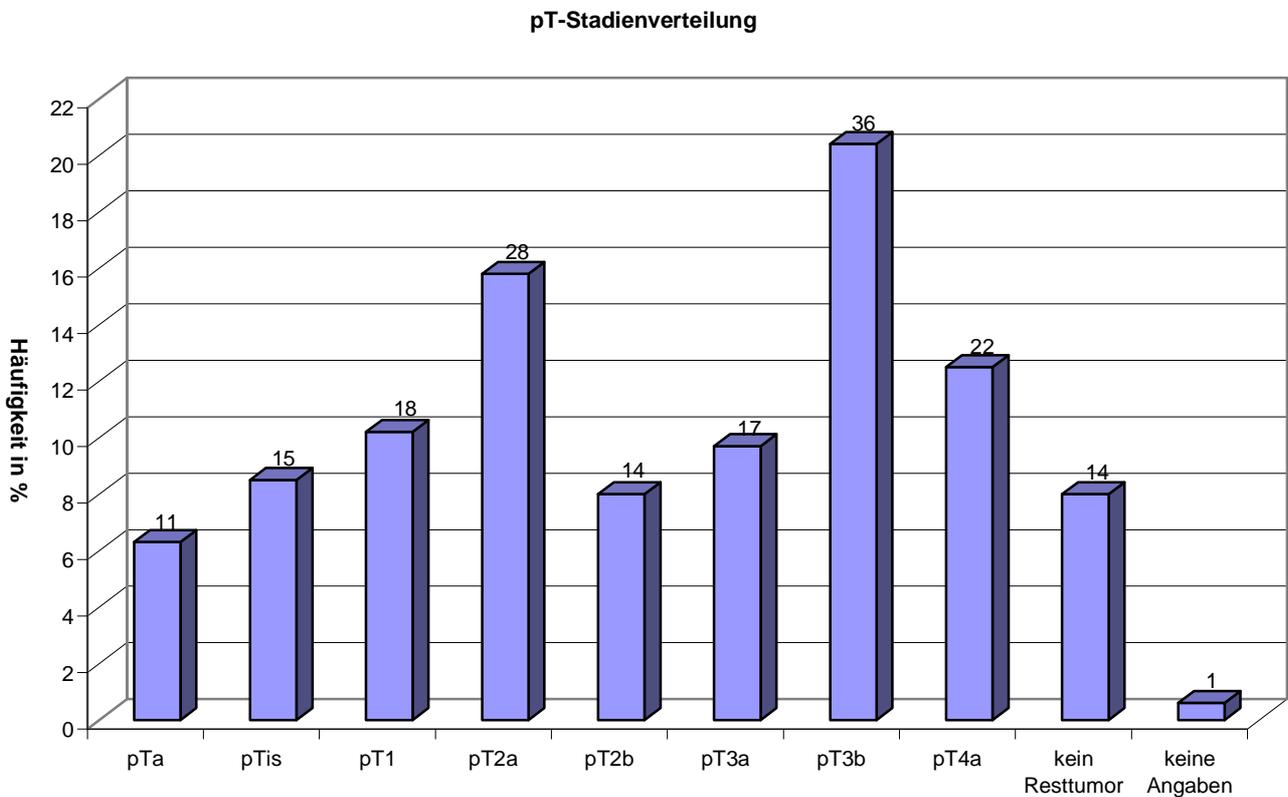


Abb. 5-6: pT-Stadienverteilung der Rezidive (n = 176)
(über den Balken ist die absolute Häufigkeit angegeben)

5.2.3. pN-Stadienverteilung

120 der 176 Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, waren zum Zeitpunkt der Zystektomie frei von Lymphknotenmetastasen. Lediglich 31 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Zystektomie einen positiven Lymphknotenstatus.

pN	Absolute Häufigkeit	Prozent
N0	120	68,1 %
N1	16	9,1 %
N2	14	8,0 %
N3	1	0,6 %
Keine Entnahme	24	13,6 %
Keine Angaben	1	0,6 %

Tabelle 5-13: pN-Stadienverteilung der Rezidive

13 Männer und 3 Frauen hatten einen N1-Status. 11 Männer und 3 Frauen hatten einen N2-Status und lediglich ein Mann einen N3-Status.

5.2.4. Grading

Wie im Gesamtkollektiv war G3 auch im Rezidivkollektiv mit Abstand am häufigsten vertreten.

Grading	Absolute Häufigkeit	Prozent
G2	28	15,9 %
G3	126	71,6 %
G4	6	3,4 %
Kein Resttumor	14	8,0 %
Keine Angaben	2	1,1 %

Tabelle 5-14: Grading

5.2.5. Zigarettenkonsum und berufliche Exposition

Bei den Rauchern, die ein Rezidiv entwickelten, gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Männern und Frauen ($p = 0,149$).

Geschlecht		Zigarettenkonsum		
		Nein	Ja	Gesamt
Männlich	Anzahl	102	40	142
	% von Geschlecht	71,8%	28,2%	100,0%
Weiblich	Anzahl	28	6	34
	% von Geschlecht	82,4%	17,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	130	46	176
	% von Geschlecht	73,9%	26,1%	100,0%

Tabelle 5-15: Geschlecht und Zigarettenkonsum

5.2.6. Verstorben

Im Rezidivkollektiv sind 85 (48,3 %) Patienten an den Folgen eines Rezidivs verstorben.

5.2.7. Lokalisation der Rezidive

Von den 176 Rezidiven waren 85 Lokalrezidive (48,3 %), 42 systemische Rezidive (23,9 %) und 35 Lokalrezidive (19,9 %) mit gleichzeitigem systemischem Tumorprogress. Bei den 14 Übrigen (7,9 %) lag zwar ein Rezidiv vor, diese waren jedoch keiner Rezidivform zuzuordnen.

5.2.8. Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs

Von den ermittelten 176 Rezidivfällen konnte in 159 Fällen ein Zeitpunkt für das Auftreten eines Rezidivs definiert werden. Median, Mittelwert, Minimum und Maximum zeigen Tabelle 5-16.

In 27 von 159 (17 %) Fällen handelte es sich um ein Spätrezidiv (Entstehung mehr als 5 Jahre nach Zystektomie). In den ersten beiden Jahren nach Zystektomie entwickelten sich 49,4 % (42/85 Fällen) der Lokalrezidive, 69,0 % (29/42 Fällen) der systemischen Rezidive und 60,0 % (21/35) der Lokalrezidive mit systemischem Progress.

Monate

	N	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Rezidiv	159	17,00	31,92	35,56	1	205

Tabelle 5-16: Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs

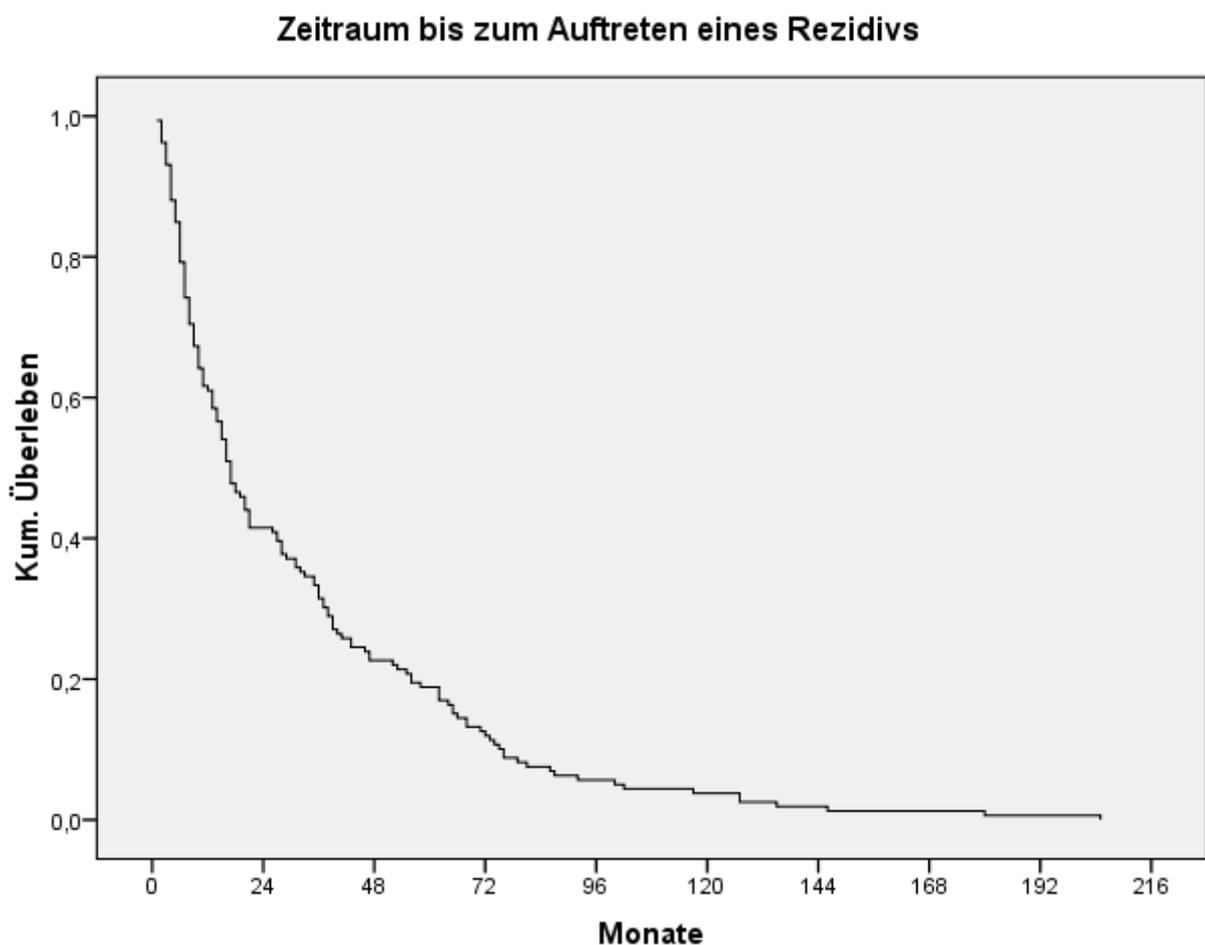


Abb. 5-7: Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs (n = 159)

5.2.9. Zeitraum bis zum Auftreten der verschiedenen Rezidive

Bei der Entwicklung der verschiedenen Rezidive zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$). Lokalrezidive traten signifikant später auf als systemische Rezidive. Die fehlenden Werte (158 gegenüber 176 Rezidiven) ergaben sich aus unklaren Rezidivlokalisationen oder fehlenden Daten dazu, wann das Rezidiv auftrat.

Monate

Rezidivformen	N	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Lokalrezidiv	82	21,00	38,34	40,73	1	205
Systemisches Rezidiv	41	13,00	24,37	28,70	2	146
Lokalrezidiv mit systemischem Progress	35	17,00	26,54	27,12	2	117
Insgesamt	158	17,00	32,10	35,60	1	205

Tabelle 5-17: Zeitraum bis zum Auftreten der verschiedenen Rezidive

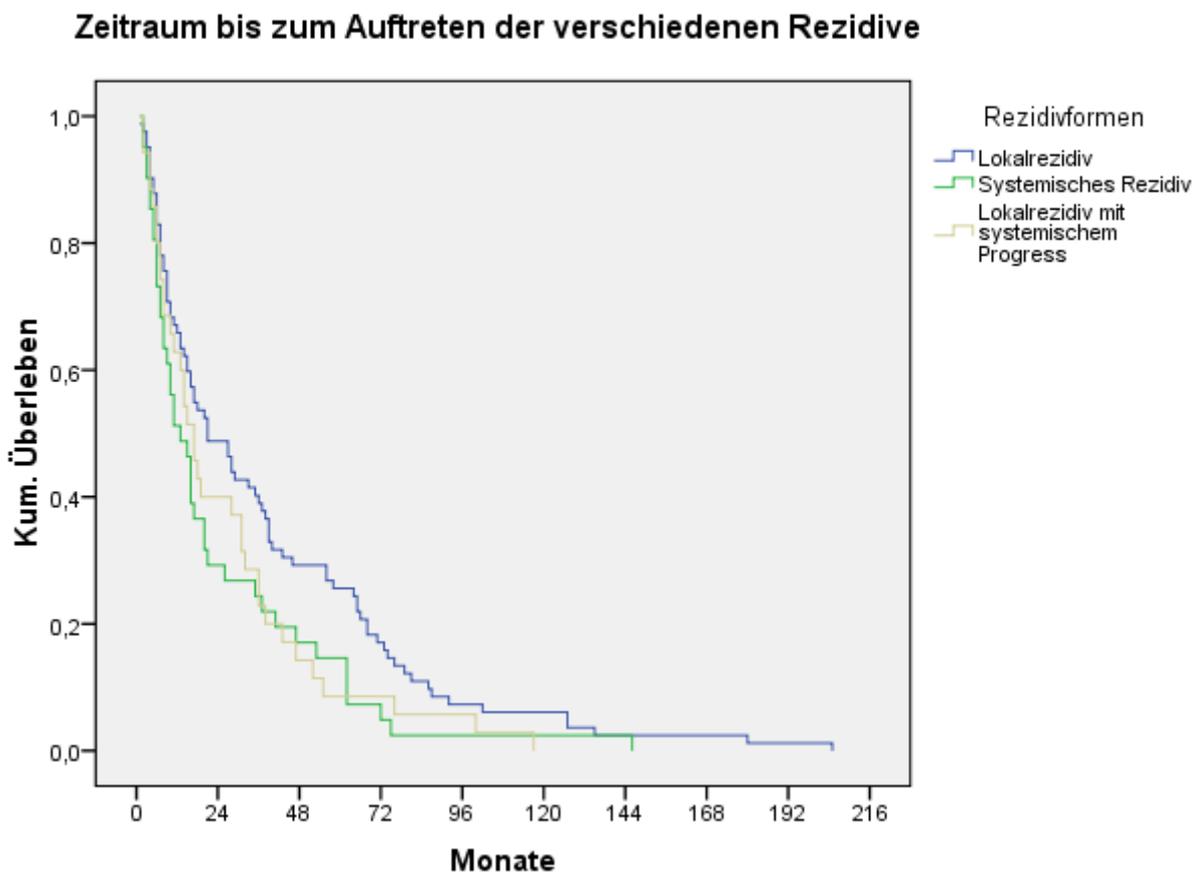


Abb. 5-8: Zeitraum bis zum Auftreten der verschiedenen Rezidive (n = 158)

5.2.10. Überlebenszeit nach Entwicklung eines Rezidivs

In Tabelle 5-18 wird die Überlebenszeit nach Entwicklung der verschiedenen Rezidive dargestellt.

Monate

Rezidivformen	N	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Lokalrezidiv	82	6,00	20,49	39,99	0	224
Systemisches Rezidiv	41	2,00	5,22	8,74	0	46
Lokalrezidiv mit systemischem Progress	35	3,00	8,86	14,26	0	64
Insgesamt	158	4,00	13,95	30,61	0	224

Tabelle 5-18: Überlebenszeit nach Entwicklung der verschiedenen Rezidive

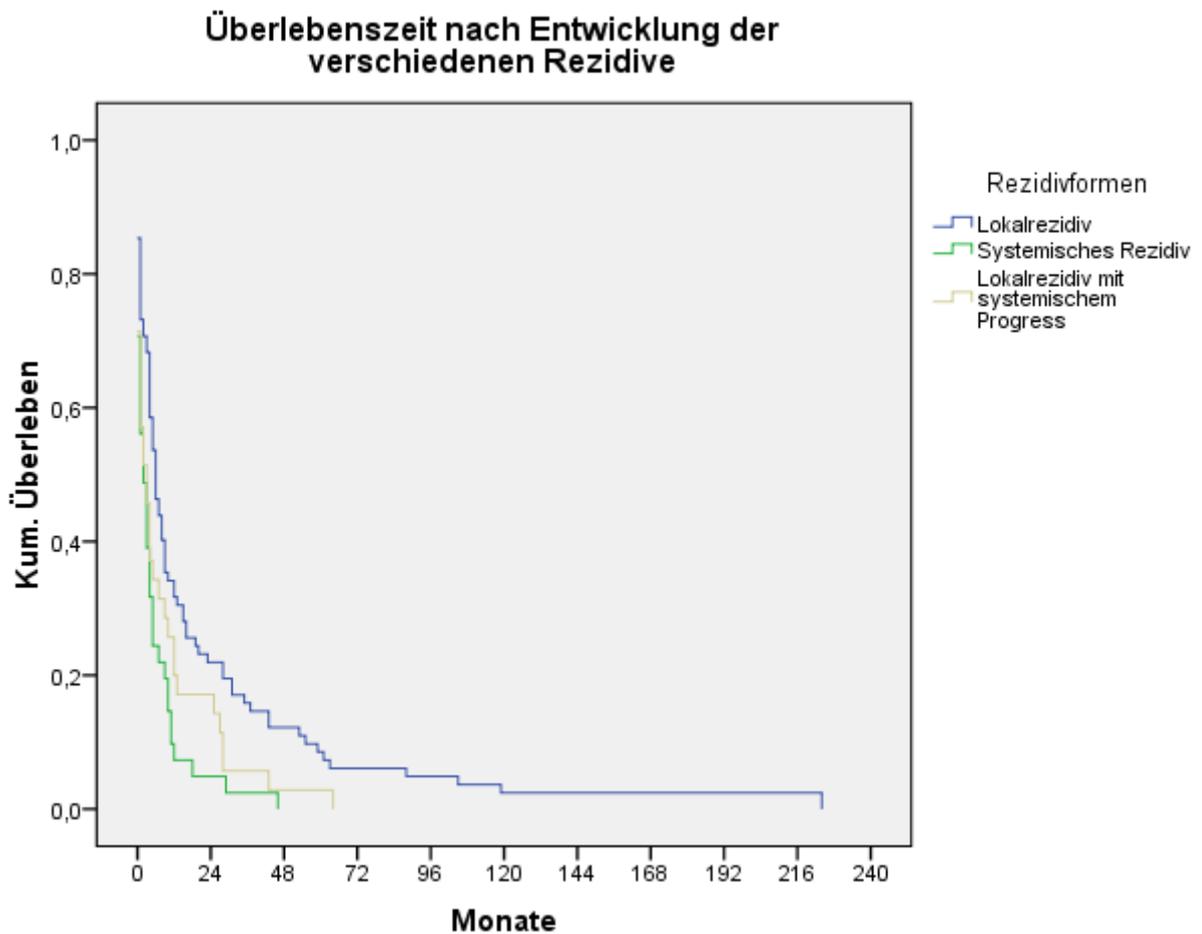


Abb. 5-9: Überlebenszeit nach Entwicklung der verschiedenen Rezidive (n = 158)

Bezüglich der Überlebenszeit nach Entwicklung eines Rezidivs besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$), das heißt Patienten mit einem Lokalrezidiv überlebten signifikant länger als Patienten mit einem systemischen Rezidiv oder einem Lokalrezidiv mit systemischem Progress.

5.2.11. Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs – Vergleich Zigarettenkonsum Ja - Nein

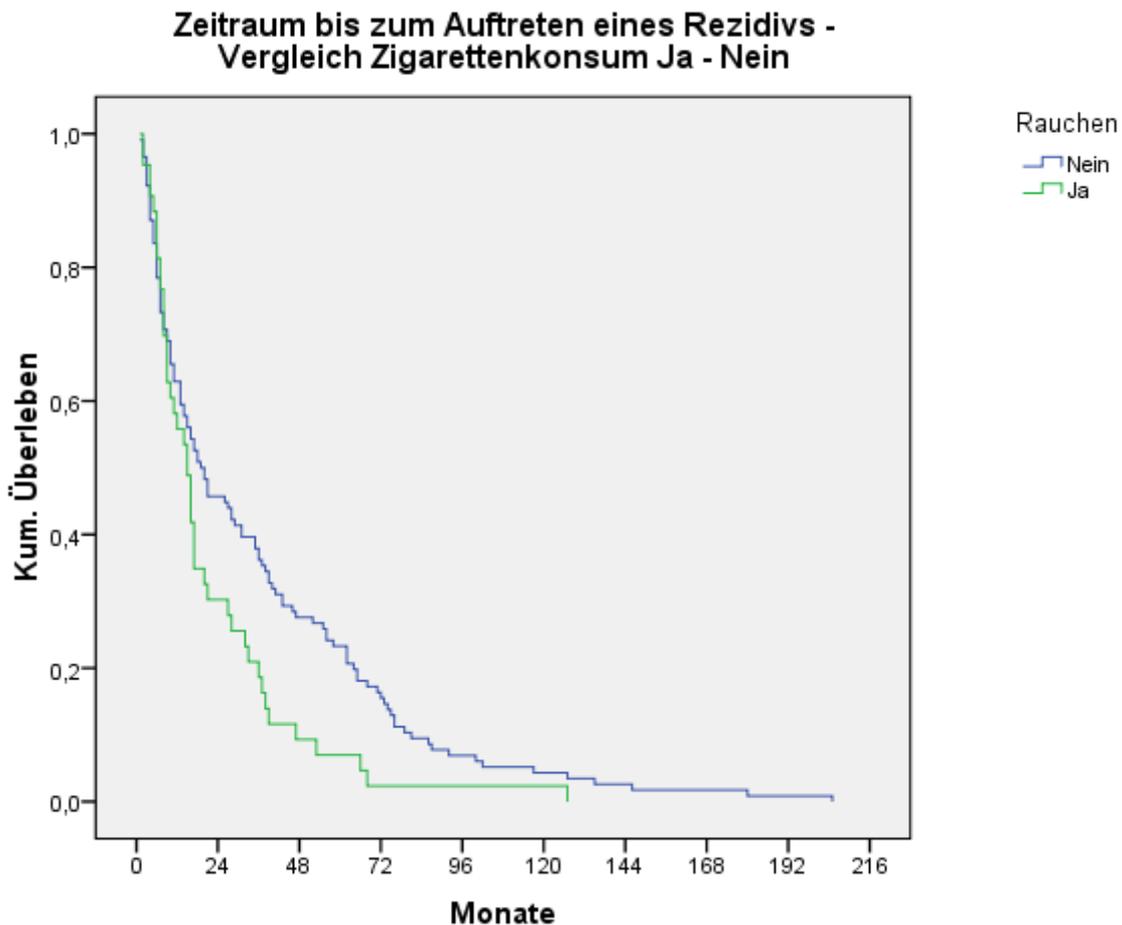


Abb. 5-10: Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs – Vergleich Zigarettenkonsum Ja - Nein (n = 159)

Zwischen Zigarettenkonsumenten und Nichtkonsumenten besteht ein signifikanter Unterschied im Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs ($p = 0,022$), das heißt Nichtraucher überlebten länger rezidivfrei als Raucher. Die nachfolgende Tabelle 5-19 verdeutlicht, dass der mediane Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs bei Rauchern 15 Monate und bei Nichtrauchern 19,5 Monate betrug.

Monate

Rauchen	N	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Nein	116	19,50	35,58	38,61	1	205
Ja	43	15,00	22,05	23,24	2	127
Insgesamt	159	17,00	31,92	35,56	1	205

Tabelle 5-19: Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs – Vergleich Zigarettenkonsum Ja - Nein

In den Tabellen 5-17 und 5-18 konnten nur 158 Patienten ausgewertet werden, da bei einem Patienten zwar ein Rezidiv vorlag, jedoch die Lokalisation nicht bekannt war.

5.2.12. Lymphknoten

Von 68 Patienten des Gesamtkollektivs mit positivem Lymphknotenstatus entwickelten im Verlauf 31 (45,6 %) Patienten ein Rezidiv.

25 (36,8 %) Patienten blieben rezidivfrei, 6 (8,8 %) Patienten hatten einen Tumorprogress bei R2-Resektion, bei 4 (5,9 %) Patienten war nicht zu unterscheiden, ob es sich um ein Rezidiv oder um einen Tumorprogress handelte. Bei 2 (2,9 %) Patienten war der Rezidivstatus nicht zu erheben.

Die mediane Überlebenszeit der 25 rezidivfreien Patienten mit lymphknotenpositivem Status betrug 108 Monate, wobei das Maximum bei 246 Monaten (20,5 Jahre) lag. 9 Patienten sind verstorben.

Monate

Rezidiv	N	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Nein	25	108	107,16	92,09	2	246

Tabelle 5-20: Überleben bei Rezidivfreiheit der lymphknotenpositiven Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie

5.2.12.1. Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven bei lymphknotenpositivem und -negativem Status

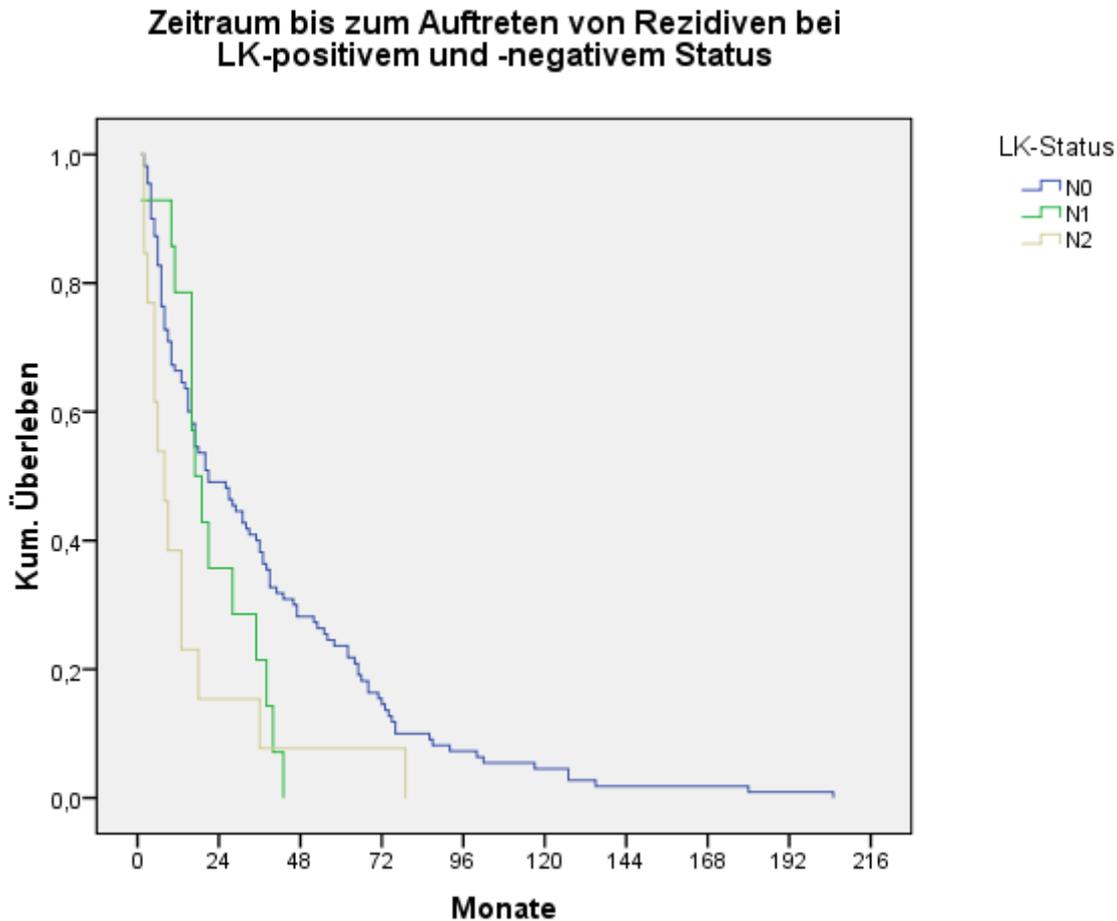


Abb. 5-11: Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven bei LK-positivem und -negativem Status (n = 137)

Lediglich bei 151 von 176 Rezidiven konnte der LK-Status ermittelt werden (siehe Tabelle 5-13). Zudem konnte bei 13 dieser 151 Patienten kein Zeitpunkt für das Auftreten eines Rezidivs ermittelt werden. Tabelle 5-21 zeigt daher die Auswertung von nur 138 Fällen.

Im Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven bei lymphknotenpositiven und -negativen Patienten zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,009$).

Lymphknotennegative Patienten hatten die längste rezidivfreie Zeit (Median 21 Monate), bei N1-positivem Status betrug der Median 18 Monate, bei N2-positivem Lymphknotenstatus 8 Monate. Bei einem N3-positiven Lymphknotenstatus betrug der Median 21 Monate, jedoch betraf dies nur einen Fall.

Monate

LK-Status	N	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
N0	110	21,00	36,77	38,18	2	205
N1	14	18,00	22,21	12,63	1	43
N2	13	8,00	15,31	21,22	2	79
N3	1	21,00	21,00	.	21	21
Insgesamt	138	18,50	33,16	35,56	1	205

Tabelle 5-21: Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven bei LK-positivem und - negativem Status

5.2.13. Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des Lymphknotenstatus

Für die Auswertung wurden die Harnblasenkarzinome in organbegrenzte \leq pT2 N0 (67/137, 48,9 %), organüberschreitende \geq pT3 N0 (41/137, 29,9 %) und lymphknotenpositive alle T, N+ (29/137, 21,2 %) Tumoren eingeteilt.

137 Patienten konnten eingruppiert werden. Bei den Fehlenden ließen sich nicht alle Daten ermitteln.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Zeitraum bis zur Entwicklung eines Rezidivs in diesen 3 Stadien ($p < 0,0001$). Dies zeigt auch die nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 5-12, bei der 126 Patienten ausgewertet wurden. Bei 11 Patienten konnte kein Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs ermittelt werden.

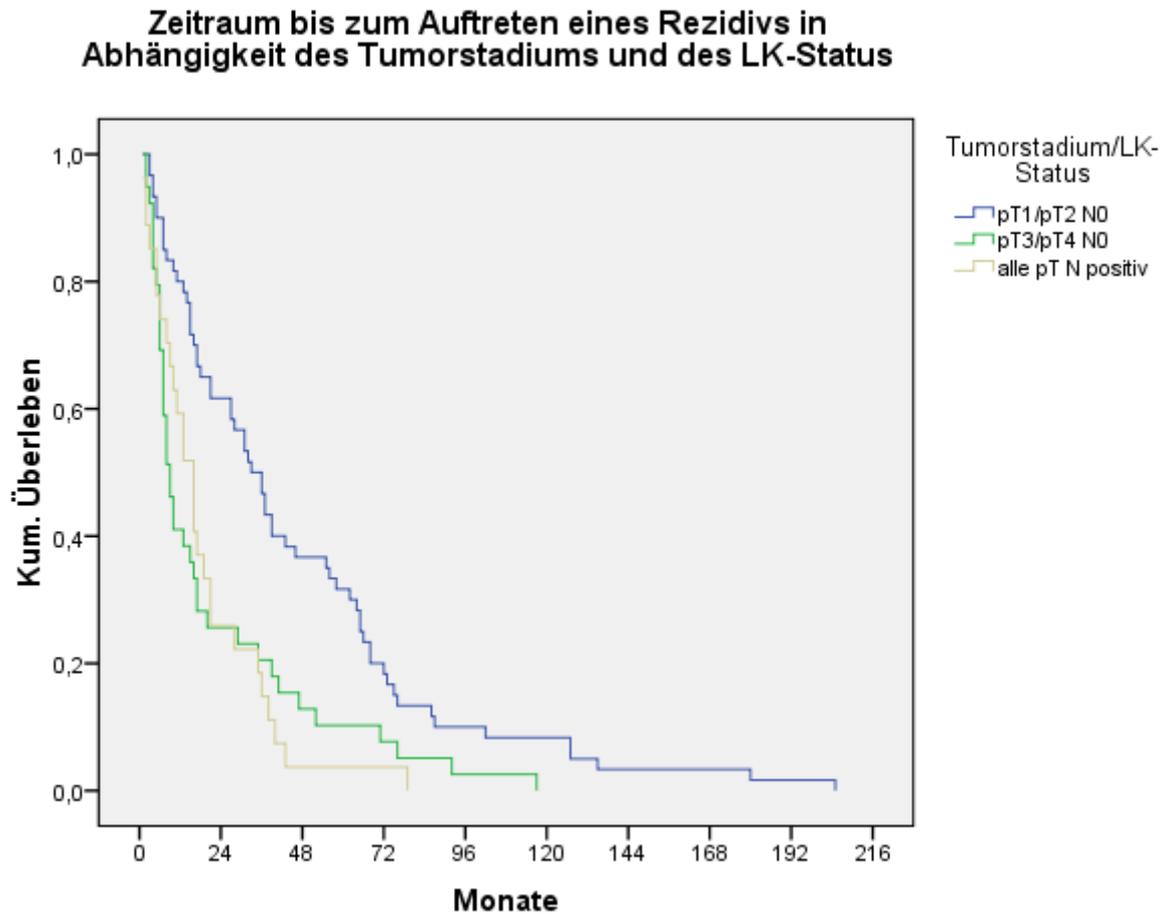


Abb. 5-12: Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des LK-Status (n = 126)

Rezidive bei Lymphknotenbefall traten deutlich früher auf (innerhalb der ersten 5 Jahre bereits in 96,3 % der Fälle), als bei negativem Befund.

	Rezidive innerhalb von 5 Jahren
≤ pT2 N0	68,3 %
≥ pT3 N0	89,7 %
LK positiv	96,3 %

Tabelle 5-22: Rezidive innerhalb von 5 Jahren in Abhängigkeit des TN-Stadiums

5.2.14. Harnableitung

Rezidivformen		Harnableitung			
		Ileumersatzblase	Conduit	Hautfistel	Gesamt
Lokalrezidiv	Anzahl	12	59	7	78
	% von Rezidiv	15,4 %	75,6 %	9,0 %	100,0 %
	% von Harnableitung	42,9 %	55,7 %	35,0 %	50,6 %
Systemisches Rezidiv	Anzahl	7	24	11	42
	% von Rezidiv	16,7 %	57,1 %	26,2 %	100,0 %
	% von Harnableitung	25,0 %	22,6 %	55,0 %	27,3 %
Lokalrezidiv mit systemischem Progress	Anzahl	9	23	2	34
	% von Rezidiv	26,5 %	67,6 %	5,9 %	100,0 %
	% von Harnableitung	32,1 %	21,7 %	10,0 %	22,1 %
Gesamt	Anzahl	28	106	20	154
	% von Rezidiv	18,2 %	68,8 %	13,0 %	100,0 %
	% von Harnableitung	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 5-23: Rezidiv und Harnableitung

Patienten mit einer Hautfistel entwickelten signifikant mehr systemische Rezidive als Patienten mit Conduit oder Ileumersatzblase ($p = 0,017$).

Vergleicht man nur das Conduit und die Ileumersatzblase, ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung von Rezidiven ($p = 0,417$).

5.2.15. Lokalrezidive

Unterteilt wurden die Lokalrezidive in Lokalrezidiv im kleinen Becken, Lymphknotenbefall im kleinen Becken und gleichzeitiges Auftreten eines Lokalrezidivs im kleinen Becken und Lymphknotenbefall im kleinen Becken und in sonstige Lokalisationen. In den sonstigen Lokalisationen wurde das Wiederauftreten im oberen Harntrakt (Nierenbecken und Harnleiter) sowie eine retroperitoneale Aussaat im kleinen Becken und die Rektuminfiltration miteingeschlossen. Die Anzahl in diesen einzelnen Kategorien war zu gering für eine getrennte Auswertung, so dass sie in der Kategorie Sonstige zusammengefasst wurden.

Hierbei ergaben sich folgende Zahlenwerte:

	Absolute Häufigkeit	Prozent
Lokalrezidiv im kleinen Becken/Harnröhre	52	61,2 %
Lymphknotenbefall im kleinen Becken	5	5,9 %
Lokalrezidiv im kleinen Becken/Harnröhre und Lymphknotenbefall im kleinen Becken	12	14,1 %
Sonstige	16	18,8 %
Gesamt	85	100,0 %

Tabelle 5-24: Lokalrezidive – Verteilung

5.2.15.1. Zeitraum bis zum Auftreten der Lokalrezidive

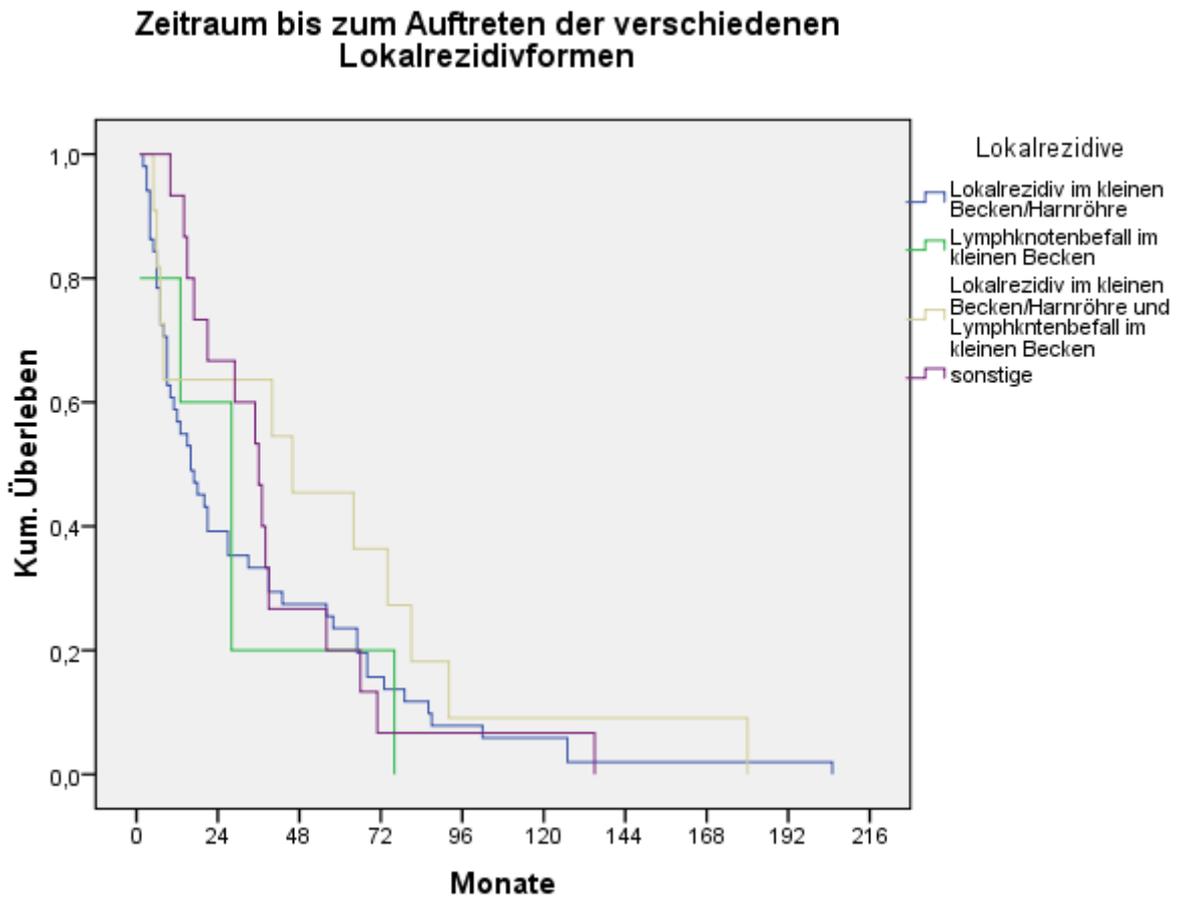


Abb. 5-13: Zeitraum bis zum Auftreten der verschiedenen Lokalrezidivformen (n = 82)

Im Zeitraum bis zur Entwicklung der verschiedenen Lokalrezidivformen besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,602$).

Bei 3 von 85 Patienten konnte kein Zeitpunkt für das Auftreten des Lokalrezidivs ermittelt werden.

Tabelle 5-25 zeigt den medianen Zeitraum bis zum Auftreten der verschiedenen Lokalrezidive.

Monate

Lokalrezidiv	N	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Lokalrezidiv im kleinen Becken/Harnröhre	51	16,00	34,82	41,21	2	205
Lymphknotenbefall im kleinen Becken	5	28,00	29,20	28,51	1	76
Lokalrezidiv im kleinen Becken/Harnröhre und Lymphknotenbefall im kleinen Becken	11	46,00	54,82	52,76	5	180
Sonstige	15	36,00	41,27	31,80	10	135
Insgesamt	82	21,00	38,34	40,72	1	205

Tabelle 5-25: Zeitraum bis zum Auftreten von Lokalrezidiven

5.2.15.2. Geschlecht und Lokalrezidive

In den Lokalisationen der Lokalrezidive gibt es zwischen Männern und Frauen einen signifikanten Unterschied ($p = 0,006$), Männer hatten häufiger ein reines Lokalrezidiv sowie befallene Lymphknoten im kleinen Becken. Frauen hingegen häufiger die Kombination aus beidem.

		Lokalrezidiv				Gesamt
		Lokalrezidiv im kleinen Becken/Harnröhre	Lymphknotenbefall im kleinen Becken	Lokalrezidiv im kleinen Becken/Harnröhre und Lymphknotenbefall im kleinen Becken	Sonstige	
Geschlecht						
Männlich	Anzahl	47	5	6	12	70
	% von Geschlecht	67,1 %	7,2 %	8,6 %	17,1 %	100,0 %
	% von Lokalrezidiv	90,4 %	100,0 %	50,0 %	75,0 %	82,4 %
Weiblich	Anzahl	5	0	6	4	15
	% von Geschlecht	33,3 %	0,0 %	40,0 %	26,7 %	100,0 %
	% von Lokalrezidiv	9,6 %	0,0 %	50,0 %	25,0 %	17,6 %
Gesamt	Anzahl	52	5	12	16	85
	% von Geschlecht	61,2 %	5,9 %	14,1 %	18,8 %	100,0 %
	% von Lokalrezidiv	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 5-26: Geschlecht und Lokalrezidive

5.2.15.3. Zigarettenkonsum und Lokalrezidive

Die Lokalisation der Lokalrezidive ist unabhängig vom Zigarettenkonsum. Der Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern ist nicht signifikant ($p = 0,239$).

Lokalrezidive		Zigarettenkonsum		
		Nein	Ja	Gesamt
Lokalrezidiv im kleinen Becken/Harnröhre	Anzahl	37	15	52
	%	71,2 %	28,8 %	100,0 %
Lymphknotenbefall im kleinen Becken	Anzahl	5	0	5
	%	100,0 %	0,0 %	100,0 %
Lokalrezidiv im kleinen Becken/Harnröhre und Lymphknotenbefall im kleinen Becken	Anzahl	11	1	12
	%	91,7 %	8,3 %	100,0 %
Sonstige	Anzahl	11	5	16
	%	68,8 %	31,2 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	64	21	85
	%	75,3 %	24,7 %	100,0 %

Tabelle 5-27: Zigarettenkonsum und Lokalrezidive

5.2.15.4. pT-Stadien und Lokalrezidive

In 81 von 85 Lokalrezidivfällen konnten pT-Stadien ermittelt werden. Sie verteilen sich folgendermaßen:

pT1 = 28 Fälle, pT2 = 16 Fälle, pT3 = 24 Fälle, pT4 = 13 Fälle.

Je höher das pT-Stadium zum Zeitpunkt der Zystektomie war, desto signifikant kürzer ist der Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs ($p < 0,001$). Alle erfassten Lokalrezidive sind innerhalb von 17 Jahren nach der Zystektomie aufgetreten.

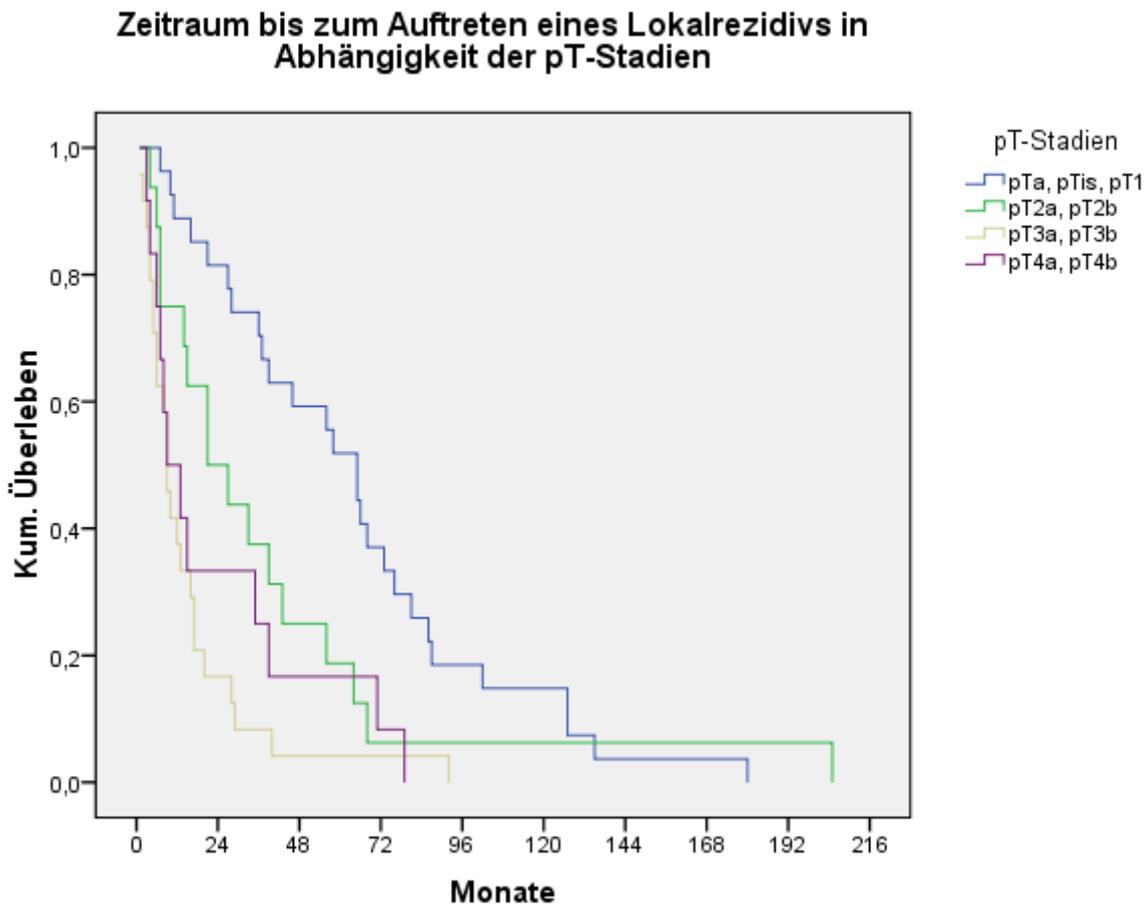


Abb. 5-14: Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit der pT-Stadien (n = 81)

5.2.16. Systemische Rezidive

Die systemischen Rezidive lassen sich in folgende Lokalisationen unterteilen:

Knochenmetastasen, Lungenmetastasen, Knochenmetastasen und Lungenmetastasen und sonstige Lokalisationen. Die Anzahl der übrigen Lokalisationen war einzeln zu gering für eine getrennte Auswertung, so dass sie in der Kategorie Sonstige zusammengefasst wurden. In diese Rubrik fallen folgende Lokalisationen: Lebermetastasen, Nebennierenmetastasen, Lymphknotenbefall in der Leiste, Peritonealcarcinose, maligner Pleuraerguss, Milzmetastasen, Lymphknotenbefall supraclaviculär und axillär, Hirnmetastasen und Unbekannt.

Dies ergab folgende Zahlenwerte :

	Absolute Häufigkeit	Prozent
Knochenmetastasen	21	50,0 %
Lungenmetastasen	6	14,3 %
Knochenmetastasen und Lungenmetastasen	4	9,5 %
Sonstige	11	26,2 %
Gesamt	42	100,0 %

Tabelle 5-28: Systemische Rezidive – Verteilung

5.2.16.1. Zeitraum bis zum Auftreten der systemischen Rezidive

Monate

	N	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Knochenmetastasen	20	8,50	18,40	19,74	2	62
Lungenmetastasen	6	16,50	18,50	11,61	4	37
Knochen- und Lungenmetastasen	4	31,50	32,00	27,21	3	62
Sonstige	11	13,00	35,64	44,83	2	146
Insgesamt	41	13,00	24,37	28,70	2	146

Tabelle 5-29: Zeitraum bis zum Auftreten von systemischen Rezidiven

Bei einem Patienten konnte kein Zeitpunkt für das Auftreten des Rezidivs ermittelt werden.

5.2.16.2. Geschlecht und systemische Rezidive

In den Lokalisationen der systemischen Rezidive gibt es zwischen Männern und Frauen keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,475$).

5.2.16.3. Zigarettenkonsum und systemische Rezidive

Die Lokalisation der systemischen Rezidive ist unabhängig vom Zigarettenkonsum. Der Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern ist nicht signifikant ($p = 0,688$).

Systemische Rezidive		Zigarettenkonsum		
		Nein	Ja	Gesamt
Knochenmetastasen	Anzahl	16	5	21
	%	76,2 %	23,8 %	100,0 %
Lungenmetastasen	Anzahl	3	3	6
	%	50,0 %	50,0 %	100,0 %
Knochenmetastasen und Lungenmetastasen	Anzahl	3	1	4
	%	75,0 %	25,0 %	100,0 %
Sonstige	Anzahl	8	3	11
	%	72,7 %	27,3 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	30	12	42
	%	71,4 %	28,6 %	100,0 %

Tabelle 5-30: Zigarettenkonsum und systemische Rezidive

5.2.16.4. pT-Stadien und systemische Rezidive

In 35 von 42 Fällen konnten systemischen Rezidiven pT-Stadien zugeordnet werden. Sie verteilten sich folgendermaßen:

pT1 = 6 Fälle, pT2 = 11 Fälle, pT3 = 13 Fälle, pT4 = 5 Fälle.

Bei der Entwicklung der systemischen Rezidive zeigt sich zwischen den pT-Stadien kein signifikanter Unterschied ($p = 0,119$).

	5 Jahre	10 Jahre
PT1	66,7 %	83,3 %
PT2	81,8 %	100 %
PT3	91,7 %	100 %
PT4	100 %	100 %

Tabelle 5-31: Auftreten von systemischen Rezidiven in Abhängigkeit der pT-Stadien in % innerhalb von 5 und 10 Jahren

5.2.17. Lokalrezidive mit systemischem Progress

5.2.17.1. Zeitraum bis zum Auftreten der Lokalrezidive mit systemischem Progress

Monate	N	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Lokalrezidive mit systemischem Progress	35	17,00	26,54	27,11	2	117

Tabelle 5-32: Zeitraum bis zum Auftreten der Lokalrezidive mit systemischem Progress

5.2.17.2. Geschlecht und Lokalrezidive mit systemischem Progress

Von 35 Patienten die ein Lokalrezidiv mit systemischem Progress aufwiesen, waren 28 (80 %) Männer und 7 (20 %) Frauen.

5.2.17.3. Zigarettenkonsum und Lokalrezidive mit systemischem Progress

Von 35 Patienten die ein Lokalrezidiv mit systemischem Progress aufwiesen, waren 11 (31,4 %) Zigarettenkonsumenten.

5.2.17.4. Lokalrezidive mit systemischem Progress in Abhängigkeit der pT-Stadien

In 35 Fällen konnten Lokalrezidive mit systemischem Progress ermittelt werden. Sie verteilten sich folgendermaßen auf die pT-Stadien:

pT1 = 6 Fälle, pT2 = 10 Fälle, pT3 = 13 Fälle, pT4 = 3 Fälle, in 3 Fällen konnte initial kein Resttumor nachgewiesen werden.

Bei Entwicklung von Lokalrezidiven mit systemischem Progress zeigt sich zwischen den pT-Stadien kein signifikanter Unterschied ($p = 0,416$).

5.2.18. Therapieerfolg

9 Patienten konnten kurativ therapiert werden. Davon waren 7 Männer und 2 Frauen. Alle 9 Patienten wiesen ein reines Lokalrezidiv auf.

5 Patienten hatten ein Lokalrezidiv im kleinen Becken, 2 Patienten ein Nierenbeckenrezidiv, ein Patient einen Harnleitertumor und ein Patient einen Nierenbecken- und gleichzeitig einen Harnleiterbefall. Kein Patient mit einem systemischem Rezidiv oder einem Lokalrezidiv mit systemischem Progress konnte kurativ therapiert werden.

Von den 9 Patienten wurden 6 Patienten rein operativ therapiert, 2 Patienten erhielten eine reine Chemotherapie und ein Patient wurde kombiniert therapiert (Operation und Chemotherapie). Die Chemotherapie des kombiniert therapierten Patienten erfolgte nach dem EORTC-Schema (Cisplatin und MTX), die anderen beiden rein chemotherapeutisch therapierten Patienten wurden unterschiedlich behandelt (1x Gemcitabine /Cisplatin, 1x MC-Schema mit MTX und Cisplatin).

Monate

	N	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Kurative Therapie	9	191,00	175,89	79,26	68	289

Tabelle 5-33: Überleben der kurativ therapierten Patienten

6. Diskussion

Im beobachteten Gesamtkollektiv waren von den 482 aufgrund eines Urothelkarzinoms zystektomierten Patienten 402 (83,4 %) männlichen und 80 (16,6 %) weiblichen Geschlechts. Das entspricht einem Verhältnis Männer zu Frauen von 5:1. Verglichen mit den Werten des RKI von 2,5:1 ist der Anteil der Männer doppelt so hoch. In einer im Jahre 2010 erschienenen Multizenterstudie mit 2287 Patienten von Faysal et al. und in der Studie von Stein et al. (2001) beträgt das Geschlechterverhältnis jeweils 4:1. Das entspricht annähernd dem Verhältnis im beobachteten Patientenkollektiv. Das höhere Risiko der Männer, und insbesondere der Männer im Untersuchungsgebiet Rheinland-Pfalz/Saarland, ein Urothelkarzinom der Harnblase zu entwickeln, könnte auf einen vermehrten Zigarettenkonsum und stärkere berufliche Exposition mit Risikofaktoren zurückzuführen sein. Weitere Risikofaktoren in der untersuchten Region (Rheinland-Pfalz/Saarland) sind bevölkerungsspezifische Merkmale wie eine große Arbeiterschicht, hoher Raucheranteil und der Bergbau als wichtiger Arbeitgeber. Zudem wird mit giftigen Stoffen, wie PBC (Polychlorierte Biphenyle), als Hydraulikflüssigkeit in Hydraulikanlagen gearbeitet wird. In Rheinland-Pfalz/Saarland ist der Anteil der Raucher mit 27,3 % höher als im Bundesdurchschnitt mit 25,3 % (DKV-Report, 2010). Dennoch bleibt auch in Abwesenheit dieser Faktoren für Männer ein erhöhtes Risiko bestehen. Mögliche Erklärungsansätze bieten andere Umweltfaktoren, Ernährungsgewohnheiten, hormonelle Einflussfaktoren sowie Unterschiede in Anatomie und Miktionsverhalten (Hartge et al., 1990).

Das Durchschnittsalter des beobachteten Kollektivs zum Zeitpunkt der Zystektomie betrug bei Frauen 62,40 Jahre und bei Männern 62,44 Jahre. Bei Stein et al. (2001) lag das Durchschnittsalter bei 66 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt für Frauen bei 74 Jahren und für Männer bei 71 Jahren (RKI). Die große Diskrepanz zwischen den Daten des RKI und die geringere Diskrepanz zu der Studie von Stein et al. (2001) und den Daten dieser Studie lässt sich meines Erachtens unter anderem mit der regionalspezifischen Exposition erklären. Zudem wird die Indikation zur radikalen Zystektomie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom bei Patienten im Alter über 75 Jahren deutlich strenger gestellt, als bei jüngeren Patienten (Prout et al., 2005). Auch in der vorliegenden Studie ist eine Selektion zugunsten jüngerer Patienten, die ein geringeres Operationsrisiko aufweisen, bei Betrachtung der Altersverteilung anzunehmen.

Im Gesamtkollektiv weist die TNM-Stadienverteilung hinsichtlich der pT-Stadien einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Geschlechtern auf ($p = 0,019$). Die pT3-Stadien

finden sich signifikant häufiger beim weiblichen Geschlecht (in 31 von 67 Fällen, 46,2 %) als beim männlichen Geschlecht (in 91 von 338 Fällen, 26,9 %). PTa, pTis- und pT1-Stadien finden sich dagegen häufiger bei Männern (in 117 von 338 Fällen, 34,6 % gegenüber 17 von 67 Fällen, 25,4 %). Dieses Ergebnis bestätigt auch Mungan et al. (2000b) in seiner Studie.

Madeb et al. (2004) zeigten geschlechtsspezifische Unterschiede zu Ungunsten der Frauen auf, und zwar in Hinblick auf eine Verzögerung der Diagnosestellung, bei kulturellen Unterschieden in der Inanspruchnahme medizinischer Einrichtungen, einer unterschiedlichen Karzinogenexposition und deren Metabolisierung sowie anatomische Unterschiede in der Dicke der Harnblasenmuskulatur. Bei Frauen wird die Hämaturie häufig als Begleiterscheinung einer Zystitis fehlgedeutet und eine symptomatische antibakterielle Behandlung eingeleitet. So erfolgt beim weiblichen Geschlecht eine verzögerte Diagnose, welche die geschlechtsspezifischen Unterschiede erklären könnte (Shahrokh F. Shariat et al. (2009), Madeb et al. (2004)).

Zum Zeitpunkt der Zystektomie ergab die histopathologische Untersuchung der entnommenen Lymphknoten in 358 Fällen (74,3 %) eine N0-Situation. Einen Befall von Lymphknoten wiesen 68 Patienten (14,1 %) auf; hierbei lag bei 42 Patienten (8,7 %) eine N1-Situation vor. Eine N2-Situation trat bei 25 Patienten (5,2 %) auf und eine N3-Situation bei lediglich einem Patienten (0,2 %). In 55 Fällen (11,4 %) wurden keine Lymphknoten entnommen. Bei Frauen zeigte sich in 10 Fällen (12,5 %) ein positiver LK-Status, bei Männern in 58 Fällen (14,4 %). Bei Frauen wurden prozentual häufiger keine Lymphknoten entnommen (in 14 von 80 Fällen (17,5 %)), als bei Männern (in 41 von 402 Fällen (10,2 %)).

Bei Stein et al. (2001) liegt die Rate der lymphknotenpositiven Befunde mit 23,3 % (246/1054) über der Rate in dieser Studie, bei Steven et al. (2007) beträgt die Rate der lymphknotenpositiven Befunde 19 % (64/336). Bei Vergleich der Zahlen muss jedoch berücksichtigt werden, das im eigenen Kollektiv in 11,4 % der Fälle keine Lymphknoten entnommen wurden und auch die Anzahl der resezierten Lymphknoten nicht näher betrachtet wurde.

Im Gesamtkollektiv waren von 482 Patienten 150 (31,1 %) Nikotinkonsumenten, lediglich 6 (1,3 %) waren beruflich Farben und Chemikalien ausgesetzt.

136 (90,6 %) Zigarettenkonsumenten sowie alle beruflich Exponierten waren männlichen Geschlechts und nur 14 (9,4 %) Zigarettenkonsumenten weiblichen Geschlechts. Es entwickelten signifikant mehr Raucher als Raucherinnen ein Urothelkarzinom der Harnblase

($p = 0,002$). In der Literatur gibt es hierzu diverse Arbeiten, die im folgenden näher betrachtet werden.

Zwar schwankt das Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken in vielen Studien, jedoch bleibt unbestritten, dass starke Raucher ein höheres Risiko tragen als Menschen, die weniger rauchen, beziehungsweise Nichtraucher. Beispielhaft seien zwei Metaanalysen von Brennan et al. (2000 und 2001) erwähnt. Laut dieser Metaanalysen (2600 Fälle/5524 Kontrollen) haben Männer, die irgendwann einmal Raucher waren, gegenüber Nie-Rauchern im Mittel ein 3,6fach höheres Erkrankungsrisiko. Dabei steigt das Risiko von 1,2fach (1-4 Raucherjahre) bis auf 6,1fach (mehr als 60 Raucherjahre) an. Bei Aufgabe des Konsums führt dies sofort zu einer Abnahme des Karzinomrisikos. In der Mehrheit der dafür durchgeführten Studien nähert sich das Erkrankungsrisiko von Ex-Rauchern nach etwa 20 Jahren dem von Nie-Rauchern an, ohne es jedoch zu erreichen.

Bei Frauen ergab eine vergleichbare Metaanalyse (685 Fälle/2416 Kontrollen) ein im Mittel 3,1fach höheres Risiko für Frauen, die irgendwann einmal Raucherinnen waren, im Vergleich zu Nie-Raucherinnen. Bei Männern werden 50-60 % der Harnblantumoren auf den Zigarettenkonsum zurückgeführt, bei Frauen etwa 25 % (Marcus et al., 2000).

Bei vergleichbarem Rauchverhalten gibt es in einer Studie von Castelao et al. (2001) einen Anhalt dafür, dass Raucherinnen gegenüber Rauchern ein relativ höheres Risiko für ein Harnblasenkarzinom haben.

Puente et al. (2006) aber kommen nach Durchsicht der Literatur zu dem Schluss, dass es hinsichtlich des Risikos für ein durch Zigarettenrauchen hervorgerufenen Harnblasenkarzinom keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gibt.

Welches Harnableitungsverfahren gewählt wurde, hing signifikant vom Geschlecht ab ($p < 0,001$). Bei Versorgung mit einem Conduit war der prozentuale Anteil der Männer mit 236 Fällen (67,2 %) signifikant geringer als der prozentuale Anteil der Frauen mit 54 Fällen (90,0 %). Bei Versorgung mit einer Ileumersatzblase war dies umgekehrt. Prozentual wurden signifikant mehr Männer als Frauen mit einer Ileumersatzblase versorgt (6 Fälle, 10% der Frauen gegenüber 115 Fällen, 32,8 % der Männer).

Anders als bei Männern galt bei Frauen der Blasenersatz durch eine Ileumersatzblase lange Zeit als technisch schwierig und wegen einer hohen Inkontinenzrate als nicht empfehlenswert. Dies wurde erst Anfang der neunziger Jahre revidiert, so dass heute auch Frauen bei entsprechender Indikation mit einer Ersatzblase versorgt werden (Hautmann et al., 2007).

In der vorliegenden Studie liegt die tumorspezifische 5 JÜR für organbegrenzte Stadien \leq pT2 N0 bei 92,7 %, für organüberschreitende Tumoren \geq pT3 N0 bei 74,3 % und für LK-positive Stadien bei 46,2 %. Diese Überlebensraten sind höher als die Raten in den Studien von Dalbagni et al. (2001), Stein et al. (2001), Madersbacher et al. (2003) und Dresden (2007) (modifiziert nach M. O. Grimm et al. (2007)).

Fünffjahresüberlebensraten nach Zystektomie

Autoren	Behandlungszeitraum	Anzahl Patienten	Organ Begrenzt (\leq T2 N0) [%]	Nicht organbegrenzt (\geq T3 N0) [%]	Lymphogen metastasiert (n+) [%]
Dalbagni et al. 2001	1990–1993	269	60–64	30–31	Keine Angabe
Stein et al. 2001	1971–1997	1054	78	47	31
Madersbacher et al. 2003	1985–2000	507	62	49	26
Dresden 2007	1993–2005	470	78	53	32

Die Ergebnisse einiger Studien (Mungan et al. (2000a); Micheli et al. (1998); Fleshner et al. (1996)) zu Überlebensraten von Männern und Frauen, die an einem Harnblasenkarzinom erkrankt sind, können aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien nicht direkt miteinander verglichen werden. Diese Studien zeigen jedoch für Frauen eine ungünstigere Fünffjahresüberlebensrate auf. In der vorliegenden Studie beträgt die tumorspezifische 5 JÜR für Frauen 84,9 % und für Männer 79,8 %. Eine Erklärung wäre, dass Männer in dieser Studie signifikant mehr rauchten als Frauen und dass die untersuchten Frauen im Durchschnitt einen gleichen Altersmedian zum Zeitpunkt der Zystektomie aufwiesen, wie das männliche Kollektiv, im statistischen Durchschnitt aber eine höhere Lebenserwartung aufweisen als Männer.

Von 482 Patienten im eigenen Kollektiv entwickelten 176 Patienten (36,5 %) im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Zwar ist diese Zahl verhältnismäßig hoch, jedoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt. Die Daten von Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, waren besser zu erheben als die Daten der Patienten, die rezidivfrei blieben. Zudem waren von 89 Patienten nach Entlassung keine Daten mehr zu eruieren.

Innerhalb der ersten zwei Jahre nach Zystektomie hatten sich in dieser Studie 49,4 % der Lokalrezidive, 69,0 % der systemischen Rezidive und 60,0 % der Lokalrezidive mit

systemischem Progress entwickelt. Diese Daten liegen damit unterhalb der Daten von Westney et al. (1998), wonach 82–90 % der Lokalrezidive innerhalb der ersten zwei Jahren nach Zystektomie auftreten. Bei Stein et al. (2001) treten innerhalb der ersten drei Jahre 86 % der Rezidive auf. Das am spätesten aufgetretene Rezidiv (Lokalrezidiv) im eigenen Kollektiv trat nach 17,1 Jahren auf, bei Stein et al. (2001) nach 11,1 Jahren, bei einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 28 Jahren bei Stein et al.. Erklären ließe sich diese Abweichung mit dem retrospektiven Charakter der Studie und der längeren Nachbeobachtungszeit von max. 30,8 Jahren im eigenen Kollektiv, so dass auch Spätrezidive noch erfasst wurden.

Zudem spielt bei der Rezidiventwicklung auch das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Zystektomie eine Rolle. Je höher das TNM-Stadium, desto schneller entwickeln sich die Rezidive.

Im untersuchten Patientenkollektiv betrug der mediane Zeitraum bis zum Auftreten von Lokalrezidiven 21 Monate, von systemischen Rezidiven 13 Monate und von Lokalrezidiven mit systemischem Progress 17 Monate. Im Vergleich dazu beträgt bei Stein et al. (2001) die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs 18 Monate und eines systemischen Rezidivs 12 Monate. Die Zahlen stimmen damit verhältnismäßig mit den Daten des untersuchten Kollektivs überein. Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs ist länger, als der Zeitraum bis zum Auftreten eines systemischen Rezidivs.

Die mediane Überlebenszeit nach Rezidiventwicklung beträgt bei systemischen Rezidiven 2 Monate, bei Lokalrezidiven 6 Monate und bei Lokalrezidiven mit systemischem Progress 3 Monate. Im Vergleich dazu liegt die mediane Überlebenszeit in einer Studie von Lehmann et al. (2005) nach Auftreten einer Krankheitsprogression für alle Patienten mit Fernmetastasen bei 4,7 Monaten.

Die Rezidiventwicklung bei positivem Lymphknotenstatus zeigte, dass 25 von 68 (36,8 %) lymphknotenpositiven Patienten rezidivfrei blieben und im Median 108 Monate überlebten. Die maximale Überlebenszeit betrug sogar 246 Monate (20,5 Jahre). Dieses Ergebnis zeigt, dass auch bei Patienten mit Lymphknotenbefall durch eine radikale Lymphadenektomie, ein rezidivfreies Überleben möglich ist.

Die Auswertung der Daten ergab weiter, dass Patienten mit Anlage einer Hautfistel signifikant mehr systemische Rezidive entwickelten als Patienten mit Conduit oder Ileumersatzblase ($p = 0,017$). Dieses Phänomen lässt sich unter anderem durch die

Indikationsstellung erklären. Die Anlage einer Hautfistel erfolgt bei Patienten mit kurzer Lebenserwartung und eventuell vorhandenen Komorbiditäten und meist schon fortgeschrittenen Tumorstadien. Betrachtet man nur die Conduits und die Ileumersatzblase, ergibt sich bezüglich der Rezidiventwicklung kein signifikanter Unterschied ($p = 0,417$), das heißt die Wahl der Harnableitung hat keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit.

Unterteilt wurden die Rezidive in 85 Lokalrezidive (48,3 %), 42 systemische Rezidive (23,9 %) und 35 Lokalrezidive mit gleichzeitigem systemischem Progress (19,9 %) Den 14 Fehlenden (7,9 %) war keine Rezidivform zuzuordnen, es ist nur bekannt, dass ein Rezidiv vorlag. In der Literatur wird das Lokalrezidiv unterschiedlich definiert. Stein et al. (2001), definiert das Lokalrezidiv als Wiederauftreten im Bereich der Resektionshöhle und in den pelvinen Lymphknoten. Bei anderen Autoren finden sich nur allgemeine und ungenaue Definitionen des Lokalrezidivs. In der Literatur treten in 75% der Fälle Rezidive systemisch auf und nur in 25% als alleiniges Lokalrezidiv (Stein et al., 2001). In der Studie von Stein et al. (2001) entwickelten im Zeitraum von 1971 bis 1997 77 von 1054 (7,3 %) Patienten ein Lokalrezidiv ohne Fernmetastasen. In dieser Studie entwickelten 85 von 482 (17,6 %) Patienten des Gesamtkollektivs ein Lokalrezidiv ohne parallele Fernmetastasierung, 35 von 482 (7,3 %) ein Lokalrezidiv mit paralleler Fernmetastasierung. Die Anzahl der systemischen Rezidive betrug bei Stein et al., (2001) 234 von 1054 (22,2 %), in dieser Arbeit 42 von 482 (8,7 %). Die Werte dieser Studie liegen somit deutlich darunter. Zudem gibt Stein et al. (2001) keine Zahlen für ein Lokalrezidiv mit gleichzeitigem systemischen Progress an. Bei Stein et al. (2001) lag die Rate der organbeschränkten lymphknotennegativen Tumoren im Gesamtkollektiv bei 56 %, in der vorliegenden Studie mit 54,8 % gering darunter. In der vorliegenden Studie umfasst das Lokalrezidiv auch den oberen Harntrakt, anders als bei Stein et al. (2001), der die Lokalrezidive nur auf das kleine Becken und die entsprechenden Lymphknoten gruppiert. Zusammen mit dem niedrigerem Alterdurchschnitt in diesem Kollektiv sind dies Gründe für die höhere Lokalrezidivrate im vorliegenden Kollektiv im Vergleich zu Stein et al. (2001). Im Allgemeinen macht eine unterschiedliche Datenlage einen Vergleich der Daten dieser Studie mit der Literatur somit nicht ohne weiteres möglich.

Bei Tefilli et al. (1999) entwickeln 12 von 201 (6 %) der Patienten ein Lokalrezidiv und 21 von 201 (10,4 %) ein Lokalrezidiv mit systemischer Tumorprogression. Jedoch betrachtet Tefilli et al. (1999) in seiner Studie nicht nur die Urothelkarzinome, sondern auch die Plattenepithelkarzinome und die Adenokarzinome, so dass auch hier ein Vergleich nur eingeschränkt möglich ist. Zudem liegt die Rate der lymphknotenpositiven Patienten mit 16,0

% unter dem Wert dieser Studie mit 17,8 %. Die von Tefilli et al. (1999) ausgewertete Gesamtpatientenzahl liegt ebenso deutlich unter der Rate unserer Studie.

Als weitere Risikofaktoren für Rezidive und Progression gelten eine Tumorgröße > 3 cm, Multifokalität und ein begleitendes CIS. Zudem ist die Invasionsstiefe ein wichtiger prognostischer Faktor. Auch die Art der Invasionsfront (plump versus netzförmig) hat prognostische Relevanz, wobei netzförmiges Wachstum für einen aggressiveren Verlauf spricht. Diese Faktoren könnten in einer weiteren Studie eruiert und ausgewertet werden.

Bei Entwicklung von systemischen Rezidiven waren die häufigsten Lokalisationen dieser Metastasen im beobachteten Patientenkollektiv die Knochen, gefolgt von der Lunge. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Studie von Malkowicz et al. (2007) überein. Auch Honma et al. (2004) bestätigen, dass bei Entwicklung von Fernmetastasen der Knochenbefall an erster Stelle steht.

Bezüglich der Rezidiventwicklung zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Zigarettenkonsumenten und Nichtkonsumenten ($p = 0,077$). Jedoch entwickeln sich Rezidive bei Konsumenten im Gegensatz zu Nichtkonsumenten signifikant schneller, ($p = 0,022$). Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidives beträgt bei Rauchern 15 Monate, bei Nichtrauchern 19,5 Monate.

Auch Fleshner et al. (1999) zeigen, dass bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern kein Unterschied in der Häufigkeit der Entwicklung von Rezidiven auftritt, dass Raucher jedoch tendenziell schneller Rezidive entwickeln. Die mediane Zeit bis zur Rezidiventwicklung beträgt 8,9 Monate bei Rauchern gegenüber 13 Monaten bei Nichtrauchern.

Sowohl bei den Lokalrezidiven als auch bei den systemischen Rezidiven zeigt sich im untersuchten Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied bezüglich der Lokalisationen der Rezidive. Das bedeutet, dass in Rahmen dieser Studie keine Organe oder Gewebe gefunden wurden, die besonders vulnerabel für das Auftreten von Rezidiven bei Rauchern sind.

Betrachtet man das Auftreten der unterschiedlichen Rezidivformen in Abhängigkeit der pT-Stadien, so zeigt sich, nicht unerwartet, dass es einen signifikanten Unterschied im Zeitraum bis zum Auftreten von Lokalrezidiven gibt, das heißt pT1-Stadien bleiben länger lokalrezidivfrei, als pT4-Stadien ($p < 0,001$).

Im Kollektiv konnten 9 von 176 Patienten mit einem Rezidiv kurativ therapiert werden, alle 9 wiesen ein reines Lokalrezidiv auf. Keine Patienten mit systemischen Rezidiven oder Lokalrezidiven mit systemischem Progress konnten kurativ therapiert werden. Auch die Studie von Tefilli et al. (1999) bestätigt, dass Patienten mit einem Lokalrezidiv durchaus tumorfrei überleben können. In seiner Arbeit hatten 8 Patienten tumorfrei überlebt, 7 dieser 8 Patienten waren von einem Lokalrezidiv betroffen.

In der vorliegenden Studie wurden 6 Patienten mit einer Operation, 2 Patienten mit einer Chemotherapie und ein Patient mit einer Therapiekombination erfolgreich therapiert. Auch bei Tefilli et al. (1999) wurden unterschiedliche Therapiestrategien durchgeführt, die zum Therapieerfolg führten. Von den 8 überlebenden Patienten wurden 4 Patienten mit Chemo- und Strahlentherapie, 3 Patienten mit einer alleinigen Chemotherapie, und ein Patient mit einer Operation in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt.

Ziel zahlreicher Studien ist es, Faktoren für das Auftreten eines Rezidives nach radikaler Zystektomie zu erkennen.

Tumorstadium und Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Zystektomie spielen eine signifikante Rolle bei der Rezidiventwicklung. Steigende pathologische Stadien und lymphknotenpositive Stadien sind verbunden mit deutlich höheren Rezidivraten und schlechterem Gesamtüberleben. Wir konnten jedoch zeigen, dass auch Patienten mit einem positivem LK-Status zum Zeitpunkt der Zystektomie längerfristig rezidivfrei überleben können.

Nikotinkonsum ist ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Urothelkarzinomen, wie diese Arbeit bestätigen konnte. Es konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied bei der Entwicklung von Rezidiven bei Rauchern und Nichtrauchern gibt. Raucher entwickeln jedoch schneller Rezidive als Nichtraucher, Bezüglich der Lokalisation der Rezidive gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

Was die Wahl der Harnableitung betrifft, zeigt sich, dass Patienten mit Anlage einer Hautfistel signifikant mehr Rezidive entwickeln. Bei alleiniger Betrachtung von Conduit und Ileumersatzblase zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

7. Literaturverzeichnis

1. AWMF Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (2007): Blasenkarzinom
2. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F (1999): Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol.* 161(5):1494-7.
3. Brandau S, Böhle A (2001): Bladder Cancer. I. Molecular and genetic basis of carcinogenesis.
4. Brennan P, Bogillot O, Cordier S et al. (2000): Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 86:289–294
5. Brennan P, Bogillot O, Greiser E et al. (2001): The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Causes Control* 12: 411–417
6. Castelao JE, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, Ross RK, Yu MC (2001): Gender- and smoking-related bladder cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 93
7. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, Skinner DG (2004): The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer.
8. DKV-Report „Wie gesund lebt Deutschland?“ Kurzvorstellung der Ergebnisse – Pressekonferenz am 10. August 2010
9. El-Sebaie M, Zaghoul MS et al. (2005): Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol* 10(1): 20-5
10. Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, Murphy GP, Mettlin, C., Menck, H.R (1996): The national cancer data base report on bladder carcinoma
11. Fleshner N, Garland J, Moadel A et al. (1999): Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 86: 2337–2345
12. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A (1997): Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases. *J Urol* 158: 393–399
13. Golka K, Goebell PJ, Rettenmeier AW (2006): Harnblasenkarzinom Ursachen und Möglichkeiten der Vermeidung. *Urologe* 2006 45:361–368

14. Golka K, Goebell PJ, Rettenmeier AW (2007): Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms, Teil 1 der Serie zum Harnblasenkarzinom, Deutsches Ärzteblatt, Jg 104 Heft 11, 16. März 2007
15. Grimm M-O, Novotny V, Heberling U, Wirth M (2007): Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Universität Dresden: Radikale Zystektomie und Harnableitung beim Harnblasenkarzinom. *Onkologie* 2007; 13:1089–1095
16. Hartge P, Harvey EB, Linehan WM, Silverman DT, Sullivan JW, Hoover RN, Fraumeni JF (1990): Unexplained excess risk of bladder cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 82 1636-1640
17. Hautmann RE, Simon J (1999): Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: patterns of failure and impact on function in men. *J Urol* 162: 1963–1966
18. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG (2007): Urinary Diversion. *Urology* 69:17-49
19. Hautmann R, Huland H (2006): Springer-Lehrbuch Urologie, 3., überarbeitete Auflage 202-212
20. Honma I, Masumori N, Sato E, Takayanagi A, Takahashi A, Itoh N, Tamagawa M, Sato MA, Tsukamoto T.(2004): Local recurrence after radical cystectomy for invasive bladder cancer: an analysis of predictive factors. *Urology.* ;64(4):744-8.
21. Kälble T. (2001) : Ätiopathologie, Risikofaktoren, Umwelteinflüsse und Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms. *Urologe A* 40:447–450
22. Lehmann J, Stöckle M (2005): Therapie des systemischen Rezidivtumors beim Urothelkarzinom. *Urologe A* 44:369–374
23. Madeb R, Messing EM (2004): Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol.* 22:86-92
24. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE (2003) : Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 21: 690–696
25. Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, Pansadoro V, Thüroff J, Soloway MS, Chang S, Benson M, Fukui I. (2007): Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* Jan 69:3-16.
26. Maralani S, Wood DP, Grignon D, Banerjee M, Sakr W, Pontes JE (1997): Incidence of urethral involvement in female bladder cancer: an anatomic pathologic study. *Urology* 50

27. Marcus PM, Hayes RB, Vineis P, Garcia-Closas M, Caporaso NE, Autrup H, Branch RA, Brockmüller J, Ishizaki T, Karakaya AE, Ladero JM, Mommsen S, Okkels H, Romkes M, Roots I, Rothman N (2000): Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 acetylation status, and bladder cancer risk: a case-series meta-analysis of a gene-environment interaction. Pubmed
28. Micheli A, Mariotto A, Rossi AG, Gatta G, Muti P (1998): Working Group The prognostic role of gender in survival of adult cancer patients. *Eur J Cancer* 34
29. Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, Visser O, Coebergh JW, Witjes JA, Kiemeneij LA (2000a): Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. *Urology* 55:876-880
30. Mungan NA, Kiemeneij LA, van Dijck JA, van der Poel HG, Witjes JA (2000b): Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology* 55:368-371
31. Pisters LL, Westney L (1996): The management of locally recurrent invasive bladder cancer following radical cystectomy. *Semin Urol Oncol* 14: 112–119
32. Prout Jr, Wesley MN, Yancik R, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK (2005): Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients. A population-based study *Cancer* 104:1638-1647
33. Puente D, Hartge P, Greiser E, Cantor KP, King WD, González CA, Cordier S, Vineis P, Lyng E, Chang-Claude J, Porru S, Tzonou A, Jöckel K-H, Serra C, Hours M, Lynch CF, Ranft U, Wahrendorf J, Silverman D, Fernandez F, Boffetta P, Kogevinas M (2006): A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. *Cancer Causes Control* 17:71-79
34. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2005/06, Einzellokalisationen: Harnblase
35. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2005/06, Häufigkeiten und Trends
36. Rübber H, Otto T (2001): Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Harnblasenkarzinom *Urologe A* 40:464–467
37. Saarländisches Krebsregister: Krebs im Saarland: Atlas der Inzidenz und Mortalität Jahre 1997 –2006 und Bericht der Jahre 2004-2006
38. Schuster TG, Smith DC, Montie JE (2001): Pelvic recurrences post cystectomy: current treatment strategies. *Semin Urol Oncol* 19: 45–50
39. Sedivy R. (2007): Pathologie in Fallstudien, IV. Nieren und Harnwege Springer Verlag: 145-160

40. Shahrokh F Shariat, Sfakianos JP, Doller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH (2009): Der Einfluss des Alters und des Geschlechts auf Blasenkrebs: Eine kritische Durchsicht der Literatur
41. Shokeir AA (2004): Plattenepithelkarzinom der Harnblase: Pathologie, Diagnose und Behandlung. *BJU Int.* 2004 Jan; 93:216-20
42. Simon J, Gschwend JE, Volkmer BG (2005): Lokalrezidiv nach radikaler Zystektomie bei Harnblasenkarzinom Diagnostik und Therapie *Urologe A* 2005 44:375–381
43. Simon J, Gschwend JE (2006): Facharztwissen Urologie, Onkologie und Tumoren, Urothelkarzinom der Harnblase
44. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. (2001): Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 19: 666–675
45. Stenzl A, Witjes JA, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk M, Lebret T, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A (2011) Guidelines: Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology
46. Steven K, Paulsen A (2007): Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. *Only J Urol* 178: 1218-1224
47. Turner WH, Danuser H, Moehrle K, Studer UE (1997): The effect of nerve sparing cystectomy technique on postoperative continence after orthotopic bladder substitution. *J Urol* 158: 2118–2122
48. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Grignon DJ, Forman JD, Pontes JE, Wood DP Jr. (1999): Urinary diversion-related outcome in patients with pelvic recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology* 53(5):999-1004.
49. TNM Classification of Malignant Tumours - 7th edition, Outline of changes between 6th and 7th editions, M. Gospodarowicz, C. Wittekind, and L. Sobin, Editors. Up to date online 2010, UICC
50. Westney OL, Pisters LL, Pettaway CA, Tu SM, Pollack A, Dinney CP (1998): Presentation, methods of diagnosis and therapy for pelvic recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 159: 792–795
51. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E, Fairey A, Rendon R, Cagiannos I, Lacombe L, Lattouf JB, Bell B, Drachenberg D, Kassouf W (2010): Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience *BJUI international*

52. Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D et al. (2003): Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* 169:177–181

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 2-1:	T-Stadieneinteilung.....	11
Abb. 4-1:	Operationsindikationen für die Zystektomie (n = 835).....	21
Abb. 5-1:	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie (n = 482).....	24
Abb. 5-2:	pT-Stadienverteilung (n = 482)	25
Abb. 5-3:	Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von Tumorstadium und LK- Status (n = 335).....	31
Abb. 5-4:	Tumorspezifisches Überleben – Geschlechtervergleich (n = 456).....	32
Abb. 5-5:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Rezidivstatus (n = 452).....	34
Abb. 5-6:	pT-Stadienverteilung der Rezidive (n = 176).....	36
Abb. 5-7:	Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs (n = 159).....	39
Abb. 5-8:	Zeitraum bis zum Auftreten der verschiedenen Rezidive (n = 158).....	40
Abb. 5-9:	Überlebenszeit nach Entwicklung der verschiedenen Rezidive (n = 158).....	41
Abb. 5-10:	Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs – Vergleich Zigarettenkonsum Ja - Nein (n = 159)	42
Abb. 5-11:	Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven bei LK-positivem und -negativem Status (n = 137).....	44
Abb. 5-12:	Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des LK-Status (n = 126)	46
Abb. 5-13:	Zeitraum bis zum Auftreten der verschiedenen Lokalrezidivformen (n = 82)..	49
Abb. 5-14:	Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit der pT- Stadien (n = 81)	53

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1:	Berufe und Expositionen mit erhöhtem Harnblasenkarzinomrisiko	10
Tabelle 2-2:	Außerberufliche Risikofaktoren für das Harnblasenkarzinom.....	10
Tabelle 2-3:	TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms: T-Stadien	12
Tabelle 2-4:	TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms: N-Stadien.....	12
Tabelle 2-5:	TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms: M-Stadien	12
Tabelle 2-6:	UICC-Stadieneinteilung (2009).....	13
Tabelle 2-7:	Histopathologisches Grading	13
Tabelle 4-1:	Verteilung der Tumorarten.....	22
Tabelle 4-2:	Postoperative Komplikationen	23
Tabelle 5-1:	Geschlecht und pT-Stadien	26
Tabelle 5-2:	pN-Stadienverteilung	26
Tabelle 5-3:	Grading.....	27
Tabelle 5-4:	Geschlecht und Zigarettenkonsum	28
Tabelle 5-5:	Verteilung der Harnableitung nach Zystektomie.....	29
Tabelle 5-6:	Harnableitungsentwicklung.....	29
Tabelle 5-7:	Geschlecht und Harnableitung	30
Tabelle 5-8:	Tumorspezifische 5-JÜR Überlebensrate nach Zystektomie in Abhängigkeit von Tumorstadium und LK-Status	31
Tabelle 5-9:	Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht – 5, 10 und 15- JÜR	32
Tabelle 5-10:	5,10 und 15-JÜR in Abhängigkeit vom Rezidivstatus.....	34
Tabelle 5-11:	Geschlecht und Rezidiventwicklung	35
Tabelle 5-12:	Zigarettenkonsum und Rezidiventwicklung.....	35
Tabelle 5-13:	pN-Stadienverteilung der Rezidive.....	37
Tabelle 5-14:	Grading.....	37
Tabelle 5-15:	Geschlecht und Zigarettenkonsum	38
Tabelle 5-16:	Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs	39
Tabelle 5-17:	Zeitraum bis zum Auftreten der verschiedenen Rezidive.....	40
Tabelle 5-18:	Überlebenszeit nach Entwicklung der verschiedenen Rezidive.....	41
Tabelle 5-19:	Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs – Vergleich Zigarettenkonsum Ja - Nein.....	43
Tabelle 5-20:	Überleben bei Rezidivfreiheit der lymphknotenpositiven Patienten zum Zeitpunkt der Zystektomie	43
Tabelle 5-21:	Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven bei LK-positivem und - negativem Status.....	45
Tabelle 5-22:	Rezidive innerhalb von 5 Jahren in Abhängigkeit des TN-Stadiums.....	46
Tabelle 5-23:	Rezidiv und Harnableitung.....	47
Tabelle 5-24:	Lokalrezidive – Verteilung.....	48
Tabelle 5-25:	Zeitraum bis zum Auftreten von Lokalrezidiven	50
Tabelle 5-26:	Geschlecht und Lokalrezidive	51
Tabelle 5-27:	Zigarettenkonsum und Lokalrezidive	52
Tabelle 5-28:	Systemische Rezidive – Verteilung	54
Tabelle 5-29:	Zeitraum bis zum Auftreten von systemischen Rezidiven.....	54
Tabelle 5-30:	Zigarettenkonsum und systemische Rezidive	55
Tabelle 5-31:	Auftreten von systemischen Rezidiven in Abhängigkeit der pT-Stadien in % innerhalb von 5 und 10 Jahren.....	56
Tabelle 5-32:	Zeitraum bis zum Auftreten der Lokalrezidive mit systemischem Progress	56
Tabelle 5-33:	Überleben der kurativ therapierten Patienten.....	57

10. Anhang

10.1 Fragebogen

Fragebogen „Rezidiv nach Zystektomie“

Patient/in:

Nr.:

geboren am:

Zystektomie am:

1. Ist bei o.g. Patienten nach Zystektomie ein Rezidiv aufgetreten?

ja nein

wenn ja, wann? _____

2. Wo ist das Rezidiv aufgetreten?

Lokalrezidiv im kleinen Becken/Harnröhre (durch Infiltration)

Lymphknotenbefall im kleinen Becken

andere systemische Rezidive?

wo genau? _____

3. Wie wurde im Falle eines Rezidivs therapiert?

operativ

Chemotherapie

welche? _____

Strahlentherapie

keine Therapie

4. Wie war der Therapieerfolg?

Patient wieder tumorfrei? Patient nicht tumorfrei

5. Ist der Patient noch am Leben?

ja nein

verstorben am? _____

6. Ist der Patient an den Folgen des Tumors gestorben?

ja nein, andere Todesursache

7. Trat nach der Zystektomie eine Harnstauungsniere auf ?

ja nein

8. Wie hoch ist der Kreatininwert des Patienten?

Wert: _____ am: _____

Vielen Dank für Ihre Bemühungen

10.2 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Professor Doktor Siemer für die freundliche Überlassung des Themas und die stete Unterstützung der Arbeit.

Weiterhin danke ich Frau Doktor Helene Kemmer für die Korrekturarbeiten und die Betreuung.

Ebenso möchte ich Frau Isabel Heisel für die Unterstützung bei der Datensammlung danken.

Des Weiteren danke ich Herrn Privatdozent Doktor Gräber, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikum des Saarlandes für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Schließlich danke ich meiner Mutter und meinem Ehemann Ralf, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.