

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie

Direktor: Prof. Dr. R. Hofmann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Lymphknotenmetastasierung und Therapieresultate des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Christian Weidemann

aus Bad Langensalza

Marburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
31.08.2006.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. med. A. Heidenreich

Korreferent: Prof. Dr. med. T. Kälble

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1. Entwicklung von Diagnostik und Therapie der Harnblasentumoren – ein Überblick	4
1.2. Inzidenz, Epidemiologie	5
1.3. Aufgabenstellung	5
1.4. Das Urothelkarzinom	6
1.4.1. Allgemeine Definition und ätiologische Faktoren	6
1.4.2. Lokalisation urothelialer Neoplasien	8
1.4.3. Das Harnblasenkarzinom	9
1.4.3.1. Histopathologische Einteilung der Harnblasentumoren	9
1.4.3.2. TNM-Klassifikation und Metastasierungswege	11
1.4.3.3. Stadiengerechte Therapie und prognostische Faktoren	14
2. FRAGESTELLUNGEN UND ZIEL DER ARBEIT	18
3. MATERIAL UND METHODEN	19
3.1. Patientenauswahl	19
3.2. Methoden	19
4. ERGEBNISSE	21
4.1. Deskriptive Statistiken	21
4.1.1. demographische Daten	21
4.1.2. TNM-Klassifikation, Grading und Resektatränder	22
4.1.3. Verteilung Lymphknotenbefall	24
4.1.4. Adjuvante Chemotherapie	26
4.1.5. Anteil inzidenteller Prostatakarzinome	27
4.1.6. Simultane Operationserweiterungen	28

4.1.7. Frühe postoperative Komplikationen	28
4.1.8. Verwendete Harnableitungen	30
4.2. Statistische Analyse	31
4.2.1. Anzahl befallener Lymphknoten	31
4.2.2. Größe der Lymphknoten	33
4.2.3. Lymphknoten-Kapselperforation	34
4.2.4. Bilateraler Lymphknoten-Befall	35
4.2.5. pT-Klassifikation und Grading	36
4.2.6. Adjuvante Chemotherapie	37
4.2.7. Größe des Primärtumors	38
4.2.8. Inzidentelles Prostatakarzinom	39
4.2.9. Lymphangiosis oder Hämangiosis	40
4.2.10. Lymphangiosis	41
4.2.11. Hämangiosis	42
4.2.12. Lymphknotendichte	43
4.2.13. Ausgedehnte Lymphadenektomie	44
4.2.14. Zusammenfassung der statistischen Analyse	45
5. DISKUSSION	47
5.1. Bekannte prognostische Faktoren und Ergebnisse der Chemotherapie	47
5.2. Vergleich neuer Risikofaktoren mit bekannten Markern	53
5.3. Molekulare Marker und Chemotherapieresistenz	63
5.4. Schlussfolgerungen und Ausblick	66
6. ZUSAMMENFASSUNG	71
7. LITERATURVERZEICHNIS	73

8.	ANHANG	88
8.1.	Verzeichnis der akademischen Lehrer	89
8.2.	Danksagung	90

1. Einleitung

1.1. Entwicklung von Diagnostik und Therapie der Harnblasentumoren – ein Überblick

Bereits Morgagni (1682 – 1771), der auch als Begründer der anatomischen Pathologie des Urogenitalsystems bezeichnet wird, klassifizierte Harnblasentumore (Dufour, 1986). Diese Erkrankung sowie deren Therapie wurde von Ruysch um 1720 beschrieben. Die erste Entfernung eines sogenannten Harnblasenpolypen führte Lecat (1700 – 1768) durch (Hausmann, 1987).

Mit der Entwicklung des Cystoskops durch Maximilian Nitze, welches er 1877 in Dresden vorstellte, wurde eine neue Epoche der endoskopisch-urologischen Diagnostik und Therapie mit bis heute großer Bedeutung insbesondere für die Tumore des harnableitenden Systems begründet.

Die erste totale Zystektomie wurde 1887 in Köln von Bernhard Bardenheuer bei einem 57 Jahre alten Mann aufgrund eines fortgeschrittenen Blasentumors ausgeführt (Moll, 1995). In Frankreich entfernte Joaquin Albarran erstmals 1896 eine Harnblase (Pannek et al., 1992).

Verstarb der Patient Bardenheuers nach zwei Wochen noch, so wurde die erste geglückte Zystektomie von dem Gynäkologen Karl Pawlik 1889 in Prag durchgeführt (Moll, 1995).

Ähnlich der ablativen Chirurgie der Blase entwickelte sich auch die Harnableitung seit dem 19. Jahrhundert rasch. Seitdem John Simon 1852 eine supravesikale Ableitung des Urins mittels Ureterenimplantation in das Colon sigmoideum beschrieb, wurden eine große Zahl verschiedener Verfahren zur Harnableitung entwickelt und klinisch angewandt. Die älteste Form ist die Harnleiterdarmimplantation. Heute noch stellt das 1950 von Bricker vorgestellte Ileumconduit ein Standardverfahren dar. Seit Mitte der achtziger Jahre hat sich neben anderen kontinenten Ableitungstechniken, wie dem Nabelpouch, die Ileum-Neoblase etabliert (Leitlinien DGU, 1998; Riedmiller 2001).

1.2. Inzidenz, Epidemiologie

2-3% aller malignen Tumoren des Menschen sind Karzinome der Harnblase (Eichenauer et al., 1996, 2003). Mit einer altersunabhängigen Inzidenz von 20 pro 100.000 Einwohner ist das Urothelkarzinom der Harnblase das fünfthäufigste Malignom des Menschen (Rübben et al., 1997). Es ist der vierthäufigste maligne Tumor beim Mann, bei der Frau das sechsthäufigste Malignom.

Bei den urogenitalen Neoplasien liegt der Harnblasentumor an zweiter Stelle. In der Altersgruppe der 45- bis 50- Jährigen beträgt die Inzidenz 3 pro 100.000, bei den über 80-Jährigen liegt diese bei 200 auf 100.000 (Otto, Rübben, 2004).

In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 12.000 Männer und 6.300 Frauen neu. Jährlich versterben in Deutschland etwa 5000 und in den USA 10.400 Patienten an dieser Erkrankung.

Im Tumorregister des Tumorzentrums München (1995) wird eine 5-Jahres-Überlebensrate für erkrankte Männer von 76,6%, für Frauen mit Blasenkarzinom von 78,1% angegeben. Das 10-Jahresüberleben liegt hier bei 56,4% . Bei 41% der hier registrierten Patienten mussten Fernmetastasen, Rezidive oder Progressionen festgestellt werden (Adelhard et al., 1995; Eichenauer et al., 1996).

1.3. Aufgabenstellung

Für die Prognose des Harnblasenkarzinoms spielt neben der lokalen Ausdehnung des Primärtumors sowie dem Grading vor allem das Muster der lymphogenen bzw. Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine entscheidende Rolle.

Die präziseste Klassifikation ergibt sich nach histologischer Aufarbeitung des Operationspräparates nach radikaler Zystektomie inklusive pelviner Lymphadenektomie.

Die Verschlechterung der Prognose der Erkrankung im Zusammenhang mit dem Ausmaß ihrer Lymphknotenmetastasierung war der Anlass für uns, die Resultate der radikalen Zystektomien an unserer Klinik zu untersuchen. Von besonderem Interesse

war eine über die alleinige Anzahl der befallenen Lymphknoten hinausgehende Erfassung von histopathologischen Daten wie Lymphknotengröße oder Kapselperforation durch Tumorgewebe als möglichen Faktoren für eine Veränderung der Prognose.

1.4. Das Urothelkarzinom

Die folgende Zusammenfassung soll einen Überblick über das Urothelkarzinom und die Stellung des Harnblasenkarzinoms geben und stützt sich, neben weiteren angegebenen Arbeiten, im Wesentlichen auf die Darstellungen von Jocham und Miller (1994 und 2003) sowie die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (1998).

1.4.1. Allgemeine Definition und ätiologische Faktoren

Das gesamte harnableitende System ist von Übergangsepithel, dem sogenannten Urothel, ausgekleidet. Es handelt sich hierbei um ein mehrreihiges Epithel, die Basalmembran wird von allen Zellen erreicht.

Die meisten Tumoren des Harntraktes gehen als primäre Epitheltumoren vom Übergangsepithel aus. Die häufigste Form sind die Urothelkarzinome. Diese weisen oft ein multilokuläres Wachstum auf und können im gesamten harnableitenden System auftreten, sodass auch von einer „Systemerkrankung“ des Harntraktes gesprochen wird, woraus sich eine Reihe diagnostischer und therapeutischer Besonderheiten ergeben.

Das Urothelkarzinom kann eine papilläre Struktur aufweisen oder solide wachsen, auch exulzierende Tumoren werden beobachtet. Histopathologisch unterscheidet man hochdifferenzierte (G1), mäßig differenzierte (G2), schlecht (G3) und undifferenzierte (G4) Karzinome, neuerdings wird der Differenzierungsgrad als low-grade bzw. high-grade angegeben. Die unterschiedliche Invasionstiefe kommt in der T-Klassifikation zum Ausdruck.

Tumormarker haben in der klinischen Praxis zur Zeit noch keine Relevanz.

Die meist schmerzlose Makrohämaturie ist in ca. zwei Drittel der Fälle das initiale Leitsymptom. Des Weiteren können obstruktiv bedingte Flankenschmerzen,

Miktionsbeschwerden, oder später allgemeine Tumorsymptome wie Gewichtsabnahme, Leistungsknick und Anämie als Folge eines fortgeschrittenen Tumorstadiums auftreten. Eine Symptomatik kann bei zufällig in der bildgebenden Diagnostik festgestellten Urothelkarzinomen aber auch fehlen.

Der Inzidenz Gipfel von urothelialen Neoplasien liegt im 6. bis 7. Lebensjahrzehnt. Männer sind drei mal häufiger betroffen als Frauen (Eichenauer et al. 2003).

Trotz einer Reihe diskutierter ätiologischer und Risikofaktoren ist die Ursache bei einem großen Teil der Urothelkarzinome unbekannt.

Da das Übergangsepithel über den Urin mit exogen zugeführten ausgeschiedenen Kanzerogenen bzw. deren Metaboliten in Kontakt kommt, wird hier eine Ursache des Urothelkarzinoms gesucht.

Bekanntes bzw. in der Diskussion befindliche Ursachen lassen sich gliedern in: Umwelteinflüsse und chemische Substanzen, Erkrankungen, Genussmittel und andere therapiebedingte Risikofaktoren durch Medikamente oder Radiatio (Kälble, 2001; Jocham, Miller, 1994):

- Umwelteinflüsse und chemische Substanzen:

industrielle Noxen, wie aromatische Amine, die aus in der Farbstoff-, Textil- und Druckindustrie früher verwendeten Azofarbstoffen stammen und im Stoffwechsel in karzinogen potente Substanzen im Sinne einer biologischen Aktivierung umgewandelt werden sowie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe.

Nitrofurane sind im Tierexperiment stark harnblasenkanzerogen, das Nitrofurantoin hat jedoch keine bekannte kanzerogene Wirkung auf das Urothel.

Mykotoxine aus pilzbesiedelten Nahrungsmitteln werden ebenfalls angeführt.

- Erkrankungen:

chronische Entzündungen im Harntrakt, auch bei Langzeitdauerkatheterbehandlung, möglicherweise als Folge bakteriell gebildeter Nitrosamine, Schleimhautreizung aufgrund einer Urolithiasis, Balkan-Nephropathie.

Die Bilharziose gilt in Endemiegebieten wie Ägypten als Ursache für die Entstehung insbesondere von Plattenepithelkarzinomen der Harnblase.

- Genussmittel:

Zigarettenkonsum in Abhängigkeit von Menge der konsumierten Zigaretten, der Dauer der Exposition und dem Einstiegsalter des Konsums.

Ein Einfluss von Süßstoffen (Cyclamat und Saccharin) und Kaffee auf die Genese von Urothelkarzinomen wird diskutiert, ist jedoch nicht bewiesen. Außerdem wird Alkohol als Risikofaktor für Männer im Zusammenhang mit Blasenkrebs diskutiert (Kienzle-Pfeilsticker, 2001).

- therapiebedingte Risikofaktoren:

Abusus bestimmter Medikamente, z.B. Phenacetin (Otto et al. 2004). Etwa ein Zehntel der Patienten mit Phenacetinabusus entwickeln Urothelkarzinome.

Alkylierende Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid sind harnblasenkarzinogen, bis 5% der damit behandelten Patienten erkranken am Blasenkarzinom. Eine Immunsuppression wird diskutiert. Nach Strahlentherapie wird ein erhöhtes Risiko, an einen Harnblasenkarzinom zu erkranken diskutiert.

- genetische Faktoren

1.4.2.Lokalisation urothelialer Neoplasien

Urothelkarzinome können mit unterschiedlicher Häufigkeit im gesamten Harntrakt auftreten.

Einen Anteil von 5% aller urothelialen Neubildungen machen Tumoren des Nierenhohlsystems und des Harnleiters aus. Das Nierenbeckenkelchsystem ist doppelt so häufig wie der Harnleiter betroffen. Nierenbeckenkarzinome stellen ca. 4,5 bis 9% aller Nierentumoren. Synchron oder metachron kommen bilaterale Tumore in bis zu 5% vor. Von den Harnleitertumoren sind zwei Drittel im distalen Ureter lokalisiert.

Bei etwa einem Drittel dieser Patienten sind gleichzeitig weitere Tumoren im Harntrakt lokalisiert.

Das Harnblasenkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Harnsystems.

Bösartige Neubildungen der Harnröhre sind dagegen selten, bei der Frau weniger als 1% der Urogenitaltumoren, beim Mann deutlich seltener. In der Urethra überwiegen die Plattenepithelkarzinome (58 bzw. 75%) gegenüber den Urothelkarzinomen (16% beim weiblichen Geschlecht, bei Männern sehr selten).

1.4.3. Das Harnblasenkarzinom

Der zweithäufigste Tumor des Urogenitalsystems nach dem Prostatakarzinom ist das Harnblasenkarzinom. Allein an einem oberflächlichen Harnblasenkarzinom erkranken in Deutschland jährlich etwa 12.000 Menschen neu, zusätzlich zur Anzahl der Rezidivtumoren. Das Blasenkarzinom macht ca. 3,5% aller Krebstodesfälle aus (Eichenauer, 2003). Bei den Todesursachen wird diese Erkrankung an zehnter Stelle geführt.

In ca. 70% finden sich die Blasentumoren an Hinter- oder Seitenwand, in 10% am Blasendach, in 20% im Bereich von Trigonum oder Blasenhal. Ein multilokuläres Wachstum wird in 47% bis 70% der Fälle beschrieben.

1.4.3.1. Histopathologische Einteilung der Harnblasentumoren

Man unterscheidet primäre und sekundäre Blasentumoren. Bei den primären handelt es sich um epitheliale oder mesenchymale Neubildungen. Die sekundären sind infiltrierende Tumoren aus benachbarten Organen wie weiblichen Genitalorganen, Prostata oder Dickdarm bzw. Tumormetastasen von Magenkarzinomen, Bronchialkarzinomen, malignen Melanomen (Sachs et al., 2001), Mammakarzinomen oder selten anderer Malignome. In der Literatur findet sich als Rarität der seltene Fall einer solitären Metastasierung eines Nierenzellkarzinoms in die Harnblase zwölf Jahre nach Tumornephrektomie (Riedler et al., 2001).

Tabelle 1: Histopathologische Typen des Harnblasentumors

Epitheliale Blasentumoren	Mesenchymale Blasentumoren
Urothelkarzinom (90%) Plattenepithelkarzinom (1-5%)	<i>Benigne</i> : Leiomyom, Fibrom, Hämangiom, Myxom u.a.
Adenokarzinom (<2%) Urachuskarzinom	<i>Maligne</i> : Sarkome, retikuloendotheliale Tumoren

Das histopathologische Grading gibt Auskunft über den Differenzierungsgrad.

Bisher fand die WHO-Klassifikation von 1973 Anwendung (Mostofi et al., 1973). Im Jahre 2004 wurde eine überarbeitete Klassifikation mit dem Fokus auf histologische

Typisierung, Grading und molekulare Charakterisierung vorgelegt. Durch Forschung im Bereich der Molekulargenetik und Korrelation mit der bisherigen Einteilung kann sich durch molekularbiologische Techniken eine Verfeinerung dieses Schemas durch z.B. immunhistochemische Subklassifizierungen ergeben, um potentiell genetisch instabile Tumoren zu erkennen (Seitz et al, 2005).

Etwa 45% der Urothelkarzinome sind gut differenziert, somit G1 nach der WHO-Klassifikation von 1973.

Bei 30% liegt ein mäßiger Differenzierungsgrad (bisher G2) vor. 25% sind schlecht (bisher G3) bis undifferenziert (bisher G4).

Nach der aktuellen Einteilung handelt es sich bei der bislang als G1-Tumor bezeichneten Neubildung nun um eine papilläre urotheliale Neoplasie of „ low malignant potential“ (PUNLMP), bei den G1 bis G2 – Tumoren um papilläre low-grade-Urothelkarzinome (low-grade-PUC) und beim G2 bis G3 bzw. G3-Tumor um high-grade-Urothelkarzinome (Lopez-Beltran et al., 2004; Montironi et al., 2005; Seitz et al, 2005).

Tabelle 2: Gegenüberstellung des Tumorgradings
(WHO-Klassifikation 1973 und 2004)

WHO 1973	WHO 2004
Papillom	Papillom
Grad 1	PUNLMP
Grad 1 Grad 2	Low-grade-(P)UC
Grad 2 Grad 3	High-grade-(P)UC

Harnblasenkarzinome können oberflächlich oder muskelinvasiv wachsen. Die Invasionstiefe wird im T-Stadium klinisch bzw. vom Pathologen postoperativ (pT) zum

Ausdruck gebracht (Helpap, 2002). Außerdem werden multifokales Wachstum oder rezidiertes Auftreten durch weitere Zusätze (m oder r) gekennzeichnet.

Eine Sonderform des Blasenkarzinoms stellt das Carcinoma in situ (Cis) dar, welches eine nicht-invasive intraepitheliale Erkrankung ohne papilläres Wachstum ist (Otto 1991). Es infiltriert nicht die Lamina propria mucosae, gilt jedoch als obligate Vorstufe des invasiven Urothelkarzinoms.

Das Carcinoma in situ kann sowohl als einzige Tumorentität als auch gleichzeitig in Kombination (assoziiertes Cis) mit einem anderen Blasentumor vorkommen. In 38-83% entwickelt sich aus dem Carcinoma in situ innerhalb von 5 Jahren ein invasives Karzinom.

Typische Zellveränderungen sind große, unregelmäßig begrenzte Zellkerne mit hohem Chromatingehalt, prominente Nukleoli und erhöhte mitotische Aktivität.

Weiter findet sich eine Erhöhung der Zellschichten der Schleimhaut mit unregelmäßiger Zellanordnung.

1.4.3.2. TNM-Klassifikation und Metastasierungswege

Für die Therapie des Harnblasenkarzinoms ist die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation (6.Auflage 2002) der UICC (Union internationale contre cancer) auf der Basis des TNM Prognostic Factor Project Committee (vor 1994: Committee on TNM Classification) entscheidend.

Einen Überblick geben die Tabellen 3, 4 und 5.

Primärtumor

Tabelle 3: Invasionstiefe des Primärtumors

T	Invasionstiefe des Primärtumors	
TX	Keine Beurteilung möglich	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom	oberflächliches Karzinom
Tis	Carcinoma in situ	
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe	
T2	Tumor infiltriert Muskulatur	muskelinvasives Karzinom
T2a	Infiltration der oberflächlichen Muskulatur (innere Hälfte)	
T2b	Infiltration der äußeren Muskulatur (äußere Hälfte)	
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fett- gewebe	
T3a	Mikroskopisch	
T3b	Makroskopisch (extravesikaler Tm.)	
T4	Infiltration benachbarter Organe	
T4a	Prostata oder Uterus oder Vagina	
T4b	Becken- oder Bauchwand	

Regionäre Lymphknoten

Es handelt sich hierbei um die Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Aa. iliaca communes unabhängig von der Seitenlokalisation.

Tabelle 4: Lymphknotenkategorien

N	
NX	Keine Beurteilung möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem LK bis 2cm Größe
N2	Solitäre Metastase >2cm aber <5cm oder in multiplen LK, keine >5cm
N3	Lymphknotenmetastase(n) >5cm

Fernmetastasen

Tabelle 5: Fernmetastasierung

M	
MX	Keine Beurteilung möglich
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Wie oben beschrieben erfolgt die lymphogene Metastasierung regionär über die Beckenlymphknoten unterhalb der Iliacalgabel. Am häufigsten werden Metastasen in der Lymphknotengruppe der Obturatoriusloge nachgewiesen, an zweiter Stelle stehen die Lymphknoten um die A. iliaca externa.

Juxtraregionäre Lymphknoten sind die Lnn. iliacea communes und die paraaortalen Lymphknoten.

Fernmetastasen des Harnblasenkarzinoms betreffen in ca. 37% die Knochen, desweiteren Lunge, Leber, Peritoneum, Gehirn, endokrine Organe wie Schilddrüse und Nebenniere.

1.4.3.3. Stadiengerechte Therapie und prognostische Faktoren

Das Ziel jeder Behandlung ist primär die Heilung. Bei der Therapie ist zunächst richtungsweisend, ob es sich um ein oberflächliches oder muskelinvasives Karzinom handelt. Um ein genaues Staging durchführen zu können, ist die transurethrale Resektion des Blasen Tumors (TUR-B) neben ihrer therapeutischen von großer diagnostischer Bedeutung.

Unerlässlich ist die Gewinnung von repräsentativem Gewebe für die histologische Beurteilung und unter kurativ-therapeutischen Gesichtspunkten die vollständige Entfernung des Tumorgewebes.

Für die Behandlung des Harnblasenkarzinoms stehen folgende Optionen zur Verfügung: transurethrale Elektroresektion einschließlich Nachresektion im Intervall, intravesikale Rezidivprophylaxe durch lokale Anwendung von Chemo- oder Immuntherapeutika, radikale Zystektomie mit Harnableitung, neoadjuvante bzw. adjuvante systemische Chemotherapie, in ausgewählten Fällen eine Radiatio oder Radiochemotherapie. Die Blasenteilresektion hat unter kurativem Ansatz keine Bedeutung, einzige Indikation nach individueller Entscheidung ist ein solitärer muskelinvasiver Tumor des Blasendaches nach Ausschluss eines Tis.

Beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom sollte die Therapie risikoadaptiert erfolgen (Jocham et al., 2001).

Hilfreich hierbei ist die Einteilung in Risikogruppen mit niedrigem Progressions- bzw. Rezidivrisiko, intermediärem Risiko und hohem Risiko.

Patienten mit unilokulärem pTa-G1-Tumor haben ein geringes Rezidivrisiko und erhalten keine intravesikale Instillationstherapie. Patienten mit reseziertem pTa-G1-Tumor werden 5 Jahre zystoskopisch kontrolliert und können bei Rezidivfreiheit danach aus der Nachsorge entlassen werden (Mariappan et al., 2005).

Intermediäres Risiko besteht bei Rezidiven des pTa-G1-Tumors, bei primären pTaG2 oder bei multifokalen Tumoren. Hier ist die postoperative Instillationstherapie empfohlen, wobei lokale Chemotherapeutika der nebenwirkungsreicheren Immuntherapie gleichwertig sind. Bei Tumoren der Stadien pTaG3 und pT1G1-G3

besteht hohes Progressionsrisiko. Hier ist eine intravesikale Immuntherapie mit BCG indiziert. Das Rezidiv eines pT1-G3-Tumors sollte durch eine radikale Zystektomie behandelt werden, bereits beim pT1-G3-Ersttumor kommt diese alternativ in Frage. Die frühzeitige Indikationsstellung zur Zystektomie beim pT1G3 (high grade)-Tumor ist umstritten und Gegenstand von Untersuchungen, ein Überlebensvorteil der zystektomierten gegenüber den organerhaltend behandelten Patienten ist nicht nachgewiesen. Die oben beschriebene transurethrale Therapie einschließlich BCG-Instillation ist akzeptabel und erspart etwa der Hälfte der Patienten mit primärem pT1G3-Tumor einen Organverlust als Folge einer Übertherapie, laut einer retrospektiven Studie über 121 Patienten der Berner Arbeitsgruppe um Studer und Thalmann (2004) beträgt das tumorspezifische 5-Jahres-Überleben bei Organerhalt ca. 80%, bei frühzeitiger Zystektomie ca. 69% .

Nach TUR-B besteht beim Carcinoma in situ ebenfalls ein hohes Progressionsrisiko, sodass auch hier eine lokale Immuntherapie durchgeführt wird.

Die transurethrale Nachresektion wird beim oberflächlichen Tumor empfohlen (Ulshöfer, 1998). Zunehmende Bedeutung bei der Rezidivprophylaxe scheint die Frühinstillation unmittelbar nach transurethraler Resektion zu erlangen.

Beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ist die Indikation zur radikalen Zystektomie gegeben. Bestandteil der Operation ist die pelvine Lymphadenektomie beiderseits. Beim Mann werden Harnblase, Prostata und Samenblasen entfernt. Bei Befall der prostatistischen Harnröhre oder positivem urethralem Absetzungsrand ist die Urethrektomie im Rahmen der Zystektomie erforderlich. Bei der Frau werden Harnblase, Uterus, beide Adnexen, Vaginalvorderwand und meist die Urethra entfernt. Eine präoperative Radiotherapie bringt vor radikaler Operation keinen Vorteil (Skinner 1984).

Die Harnableitung kann über inkontinente oder kontinente Formen erfolgen.

Einfachste „nasse“ Harnableitung ist die Ureterocutaneostomie. Es besteht ein großes Stenosierungsrisiko, sodass die Indikation auf Risikopatienten beschränkt bleibt.

Das Risiko einer Strikturen im Hautniveau ist bei zwischengeschalteten Darmsegmenten zur Urinausleitung sehr gering. Häufig findet das Ileumconduit Anwendung, geeignet sind auch Quercolon und Sigma.

Kontinente Ableitungen können orthotop oder supravvesikal angelegt werden.

Die orthotope Neoblase wird mit der Harnröhre anastomosiert und dann über die Bauchpresse entleert. Multizentrische Untersuchungen zeigten, dass durch die orthotope Neoblasen-Anlage nach radikaler Zystektomie die Lebensqualität auch nach Organverlust auf Grund guter Kontinenzergebnisse und akzeptabler Komplikationsraten erhalten werden kann (Meyer, 2004). Bei der Pouchanlage wird das Darmreservoir über einen kontinenten Stomamechanismus an die Bauchdecke angeschlossen, z.B. im Nabelbereich.

Die Ureterosigmoideostomie ist eine weitere Möglichkeit einer kontinenten Ableitung.

Sind Patienten für die radikale Zystektomie nicht geeignet oder lehnen sie diese ab, besteht die Indikation zur Strahlentherapie. Beim muskelinvasiven Karzinom hat die definitive Radiatio in den meisten Studien schlechtere Ergebnisse bezüglich der 5-Jahres-Überlebensraten als die radikale Tumorchirurgie erbracht, die für das T2-Karzinom ca. 25- 60% beträgt. Günstiger fallen hingegen die Ergebnisse nach transurethraler R0-Resektion mit anschließender Bestrahlung aus, hier liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 60% für T2-Tumoren. Aus Sicht der Radioonkologie besteht bei allen T4-Tumoren eine Indikation zur Strahlentherapie. Bei makroskopischen Tumorresten vor Beginn der Radiatio besteht die Indikation zur simultanen Chemotherapie, die Rate der Beckenrezidive gegenüber alleiniger Radiotherapie soll dadurch verringert werden. Hier ist ebenso kein Überlebensvorteil bewiesen wie bei einer Bestrahlung vor oder nach radikaler Zystektomie (DGU-Leitlinien, 1998; Souchon, 2003).

Die systemische Chemotherapie kommt bei Patienten mit Fernmetastasen, adjuvant nach radikaler Zystektomie bei Organüberschreitung oder lymphogener Metastasierung, bzw. neoadjuvant vor Zystektomie zur Anwendung.

Langjährig wurde die Polychemotherapie nach den M-VEC- oder M-VAC –Schemata durchgeführt. Wegen erheblicher Nebenwirkungen und hoher Toxizität wurde jedoch die Therapie häufig limitiert. Derzeit wird die Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin oft genutzt. Ohne dass bisher ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte, ist jedoch die Verträglichkeit deutlich günstiger, woraus eine verbesserte Lebensqualität und Patientenakzeptanz resultieren. Eine weitere in Studien gewählte

Kombination besteht in der Gabe von Paclitaxel und Carboplatin. Auch hier ist die Verträglichkeit gegenüber M-VEC besser.

Ein eindeutiger Überlebensvorteil der adjuvanten Chemotherapie mit dem M-VAC-Schema wurde für lokal fortgeschrittene oder lymphogen metastasierte Tumore nach radikaler Zystektomie nicht nachgewiesen.

Bei Metastasierung kann die Polychemotherapie ein Überleben über 5 Jahre in 10% erhöhen. Jedoch ist die Prognose bei Viszeralmetastasen schlecht. Auf die Ergebnisse der Chemotherapie wird in der Diskussion unter Punkt 5.1. ausführlich eingegangen.

Bei rezidierten Makrohämaturien kann, sofern eine transurethrale Blutstillung nicht von Erfolg ist, eine lokale Instillation von Formalin nach Ausschluß eines vesikoureteralen Refluxes eine palliative Maßnahme darstellen. Bei frustraner lokaler Therapie besteht die Möglichkeit einer transfemorale selektiven Embolisation der A.iliaca interna. Weitere palliative Schritte sind die Schmerztherapie, medikamentös oder durch Bestrahlung, Harnableitung zur Ausschaltung der Blase. Auch eine Zystektomie kann unter palliativen Voraussetzungen bei primär inkurablem Stadium erfolgen, wenn sie zur Verbesserung der Lebensqualität beiträgt.

Die Übersicht der stadiengerechten Therapie macht bereits die prognostische Bedeutung der Klassifikation des Urothelkarzinoms der Harnblase nach dem TNM-System deutlich. Die Prognose kann durch das Infiltrationsausmaß, das Grading, die lymphogene und systemische Metastasierung bestimmt werden (Wittekind et al., 1997; Otto et al., 1995; Blomjous et al., 1989; Vögeli et al., 2001). Beim oberflächlichen Blasen-tumor T1G1 beträgt die 5-Jahresüberlebensrate ca. 81%, bei T2 und T3 40-55%, bei Metastasierung nur 3 bis 15%.

Weitere prognostische Faktoren sind die lymphatische Invasion und Mitosefraktion.

Des Weiteren werden Gefäßdichte, Angiogenesefaktoren, Proliferationsmarker, Protoonkogene, Epi-dermal-growth-factor-Rezeptor und zellzyklusregulierende Gene genannt, worauf im Rahmen der Diskussion unter 5.3. ausführlicher eingegangen wird.

2. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Nach dem Literaturstudium und eigenen Überlegungen zur Prognose und Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie wurde die Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Zystektomie durchgeführt, welche Resektionsgrenzen wurden berücksichtigt, wie viele Lymphknoten wurden entfernt ?
2. Welche Bedeutung für die Prognose hat eine ausgedehnte Lymphadenektomie ?
3. Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit lymphogener Metastasierung ?
4. Welche prognostische Bedeutung hat die Lymphknotenmetastasierung ?
5. Hat die Tumorgroße eines befallenen Lymphknoten Einfluß auf die Prognose der Erkrankung ?
6. Ist ein Kapseldurchbruch einer Lymphknotenmetastase ein prognostischer Faktor ?
7. Welchen Stellenwert haben eine Lymphangiosis bzw. Hämangiosis carcinomatosa für Prognose ?
8. Welche adjuvante Therapie wurde durchgeführt ?
9. Wie sind die Ergebnisse nach radikaler Zystektomie mit adjuvanter Chemotherapie beim lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinom unter Berücksichtigung der prognostischen Marker Lymphknotengroße und Kapselperforation ?
10. Wie hoch ist der Anteil inzidenteller Prostatakarzinome ?

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, über die Auswertung der erfassten Daten zur radikalen Zystektomie die Beantwortung der genannten Fragestellungen zu ermöglichen, die Therapieresultate bei lymphogener Metastasierung mit der Literatur zu vergleichen und damit eine Einschätzung über die eigenen Ergebnisse zu gewährleisten. Insbesondere sollen die Resultate genutzt werden, um eine Diskussion über die prognostische Bedeutung der Lymphknotenmetastasierung, der Grösse eines befallenen Lymphknotens und eines Durchbruchs von Tumor durch die Lymphknotenkapsel zu ermöglichen.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenauswahl

An der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Klinikums der Philipps-Universität Marburg wurden in den Jahren 1993 bis einschließlich 2004 210 Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase durch eine radikale Zystektomie behandelt. Alle Patienten, die in der Histologie kein Transitionalzellkarzinom aufwiesen, wurden gleich von der Studie ausgeschlossen. Es wurden nur Patienten erfasst, bei denen der Therapieansatz kurativ war. Die wenigen Patienten, bei denen die Zystektomie aufgrund des Stadiums nach Ausbreitungsdiagnostik primär als palliative Maßnahme galt, wurden nicht mit einbezogen, eine Fernmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt galt als Ausschlusskriterium. Ausgeschlossen wurden ebenfalls wenige Patienten, bei denen sich die gewünschten Daten nicht mehr vollständig eruieren ließen.

3.2. Methoden

Die Daten aller in Frage kommenden Patienten wurden retrospektiv anhand der Krankenakten gesammelt. Über OP-Bücher und eine Datenbank zu Zystektomien der Klinik wurden die Patientenidentifikationsnummern aufgesucht, mit deren Hilfe die Akten in Archiv und Poliklinik angefordert wurden und anschließend einzeln eingesehen werden konnten.

Danach konnten Angaben zum Verlauf bei einem Teil der Patienten aus der Poliklinik erfasst werden, wenn eine ambulante Nachsorge an der Klinik erfolgte. Anhand eines einheitlichen Anschreibens wurden niedergelassene Urologen und Hausärzte schließlich zu Überleben und Tumorfreiheit der Patienten mit Lymphknotenbefall bis einschließlich Dezember 2004 befragt, bei Unklarheiten erfolgte eine nochmalige telefonische Abfrage.

Um eine statistische Analyse zu erleichtern, wurden basierend auf den unter Punkt 2. genannten Fragestellungen und Zielen der Arbeit u.a. Hypothesen zu den Patienten mit Befall der Lymphknoten aufgestellt, deren mögliche Gültigkeit anhand der

Untersuchungen bestätigt oder widerlegt werden konnte. Beispiele für diese Hypothesen sind in der Folge aufgeführt:

1. Mit steigender Anzahl befallener Lymphknoten verschlechtert sich die Prognose.
2. Mit zunehmender Größe befallener LK verschlechtert sich die Prognose.
3. Die adjuvante Chemotherapie hat einen Einfluss auf die Prognose.
4. Die Größe des Tumors in der Blase hat eine prognostische Bedeutung.
5. Ein inzidentelles Prostatakarzinom hat keinen Einfluss auf die Prognose.
6. Eine Lymphangiosis oder Hämangiosis carcinomatosa sind prognostisch ungünstig.

Neben bekannten prognostischen Faktoren wurden neue Marker wie Lymphknotenkapselperforation und Lymphknotendichte untersucht. Ein extranodales Wachstum liegt vor, wenn sich eine Tumorausbreitung über die Lymphknotenkapsel hinaus bei der histologischen Untersuchung nachweisen lässt. Die Lymphknotendichte wurde als Quotient aus der Anzahl positiver Lymphknoten durch Anzahl aller entfernter Lymphknoten definiert.

Für die statistische Analyse zur Untersuchung der Hypothesen bzgl. der Lebensdauer wurde der Überlebenszeitraum in Monaten berechnet. Ist der Todeszeitpunkt nicht genau bekannt (oder der Patient ist noch nicht verstorben), wurde der Zeitraum zwischen OP und letztem bekannten Lebenszeitpunkt verwendet.

Methodisch wurde wegen einiger unbekannter Todeszeitpunkte eine Analyse zensierter Daten nach Kaplan-Meier verwendet. Als zensiertes Datum wurden diejenigen Fälle definiert, bei denen der Todeszeitpunkt nicht bekannt ist oder der Patient aus anderen Gründen verstorben ist. In die Analysen gingen 50 Patienten mit N+ ein, drei Patienten dieser Gruppe starben unmittelbar nach der OP (kein Überlebenszeitraum).

Für die Analyse von nominal skalierten Variablen (ja/nein) wurde eine Kaplan-Meier-Analyse mit Gruppenvergleichen (Log-Rank-Test) durchgeführt. Für die Analyse des Einflusses von ordinal skalierten oder metrischen Variablen wurde eine Cox-Regression (Cox proportional hazards model) durchgeführt. Die Durchführung der statistischen Berechnungen erfolgte unter Verwendung der Software SPSS (SPSS Inc., USA).

4. Ergebnisse

Im Zeitraum vom 01.01.1993 bis zum 31.12.2004 konnten von 210 Patienten, die wegen eines Urothelkarzinoms der Harnblase unter kurativer Zielsetzung am Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Klinik für Urologie und Kinderurologie durch eine radikale Zystektomie mit pelviner Staging- Lymphadenektomie beidseits behandelt wurden, Daten retrospektiv erfasst werden.

Bezüglich der Vollständigkeit der Daten konnten die Ergebnisse von 196 Patienten ausgewertet werden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt 53,5 Monate (1 bis 142).

Bei 53 Patienten, 42 Männern und 11 Frauen, wurde mindestens eine Lymphknotenmetastase histologisch nachgewiesen. Davon 50 Patienten gingen in die statistische Analyse ein, von drei Patienten liegt kein Überlebenszeitraum vor, da diese innerhalb des ersten Monats an postoperativen Komplikationen verstarben.

4.1. deskriptive Statistiken

4.1.1. demographische Daten

Das mittlere Alter der operierten Patienten lag bei 66,5 Jahren. Es fand sich kein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern und zwischen Patienten mit negativen oder positiven Lymphknoten (Tabelle 6). 42 Männer (25,3% aller männlichen Patienten) und 11 Frauen (36,7% aller Patientinnen) hatten positive Lymphknoten (Tabelle 7).

Tabelle 6: Altersverteilung

<i>Lymphknoten positiv (N+)</i>	<i>n</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Std.abw.</i>
Nein	143	46	89	66,6	8,7
Ja	53	38	88	66,1	10,9
Gesamt	196	38	89	66,5	9,3

Tabelle 7: Geschlechtsverteilung

			Lymphknoten positiv (N+)		Gesamt
			Nein	Ja	
Geschlecht	Männlich	Anzahl	124	42	166
		% von Geschlecht	74,7%	25,3%	100%
	Weiblich	Anzahl	19	11	30
		% von Geschlecht	63,3%	36,7%	100%
Gesamt		Anzahl	143	53	196
		% von Geschlecht	73,0%	27,0%	100%

4.1.2. Verteilung nach TNM – Klassifikation, Grading und Resektaträndern

Bei insgesamt 163 der zystektomierten Patienten wurde histologisch ein muskelinvasives Urothelkarzinom (ab pT2a und höher) gesichert (Tabelle 8).

Tabelle 8: pT – Kategorie

pT	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
a	4	2,0%
1	29	14,8%
2a	32	16,3%
2b	37	18,9%
3a	33	16,8%
3b	35	17,9%
4	26	13,3%
Gesamt	196	100,0%

Bei den in der pTa – Kategorie genannten Patienten handelt es sich um multilokuläre Schnellrezidive mit ausgedehntem Befall des Harnblasenurothels. Von den 29 pT1 – Tumoren waren 19 multilokulär, die übrigen 10 unilokulären in 6 Fällen mit einem Carcinoma in situ assoziiert oder bei 4 Patienten gering differenzierte (G3) Tumorrezidive.

Wie in Tabelle 9 dargestellt, war der überwiegende Anteil der Karzinome gering differenziert. Die neue WHO-Klassifikation bezüglich Grading von 2004 (s. Tabelle 2) konnte wegen des Erfassungszeitraumes noch nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 9: Grading (G)

G	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
1	7	3,6%
2	59	30,1%
3	122	62,2%
4	8	4,1%
Gesamt	196	100,0%

Insgesamt 27% aller Patienten hatten einen oder mehrere befallene Lymphknoten, zwischen den pN1- und pN2- Gruppen ergab sich in der Verteilung kein signifikanter Unterschied (Tabelle 10).

Tabelle 10: Lymphknotenbefall (pN – Kategorie)

pN	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
0	143	73,0%
1	24	12,2%
2	27	13,8%
3	2	1,0%
Gesamt	196	100,0%

Eine R0-Resektion lag bei 96,4% der operierten Patienten vor, d.h. dass sich kein Residualtumor fand. Positive Schnittländer liegen bei mikroskopischem Nachweis von Residualtumor (R1) oder makroskopisch vorhandenem Resttumor (R2) vor (Tabelle 11).

Tabelle 11: Resektatränder

	<i>R</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Gültige Prozente</i>
Gültig	0	185	94,4%	96,4%
	1	4	2,0%	2,1%
	2	3	1,5%	1,6%
	Gesamt	192	98,0%	100,0%
Ungültig		4	2,0%	
Gesamt		196	100,0%	

4.1.3. Verteilung Lymphknotenbefall

Bei der pelvinen Lymphadenektomie beidseits wurden die Lymphknotengruppen entlang der externen und internen Iliacalgefäße und der Fossa obturatoria entfernt. Durch den jeweiligen Operateur erfolgten in 25 Fällen Modifikationen mit Erweiterung des Dissektionsgebietes in den Bereich von Vena und Arteria iliaca communis bis zur Aortenbifurkation. Bei 10 weiteren Patienten wurde die Lymphadenektomie nach cranial bis in den Bereich des Nierenhilus ausgedehnt.

Tabelle 12: Anzahl entfernter Lymphknoten

<i>PATIENTENANZAHL GESAMT: N = 196</i>				
Minimale Anzahl	Maximale Anzahl	Mittelwert	Median	Standardabweichung
1	52	16,5	15	8,1

Bei den Patienten mit Lymphknotenbefall (N=53) wurden im Mittel 17,0 Lymphknoten (4-38) entfernt.

Tabelle 13: Seitenlokalisierung des Lymphknotenbefalls

<i>ANZAHL PATIENTEN MIT LYMPHKNOTENBEFALL: N = 53</i>		
<i>unilateral links</i>	<i>unilateral rechts</i>	<i>bilateral</i>
20	16	17

Bei 20 Patienten mit unilateral positiven Lymphknoten entsprach die Seite des Befalls auch der Seitenlokalisierung des Primärtumors in der Harnblase.

Es konnte ein deutlicher Überlebensvorteil für Patienten ohne Lymphknotenbefall (90,9% überlebten) gegenüber denen mit positiven Lymphknoten (nur 47,2% Überleben) nachgewiesen werden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Überleben bei Lymphknotenbefall

			<i>Verstorben?</i>		<i>Gesamt</i>
			<i>Ja</i>	<i>Nein</i>	
<i>Lymphknoten positiv (N+)</i>	<i>Nein</i>	<i>Anzahl</i>	13	130	143
		<i>% von</i>	9,1	90,9	100,0
	<i>Ja</i>	<i>Anzahl</i>	28	25	53
		<i>% von</i>	52,8	47,2	100,0
<i>Gesamt</i>		<i>Anzahl</i>	41	155	196
		<i>% von</i>	20,9	79,1	100,0

Wie im Kapitel 3.2. erläutert, wurde bei den Patienten mit Lymphknotenbefall histologisch untersucht, ob ein extranodales Tumorwachstum nachzuweisen ist, welches sich in 18 Fällen fand (Tabelle 15).

Es wurde ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für lymphknotenpositive Patienten ohne extranodale Extension nachgewiesen, nur 16,7% der Patienten mit Lymphknotenkapseldurchbruch haben überlebt (Tabellen 16 und 27).

Tabelle 15: Anzahl Lymphknotenbefall mit Kapseldurchbruch

<i>PATIENTENANZAHL: N = 196</i>	
Häufigkeit	Prozent
18	9,18

Tabelle 16: Überleben bei Lymphknotenbefall mit Kapseldurchbruch

<i>Verstorben?</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
Ja	15	83,3%
Nein	3	16,7%
Gesamt	18	100,0%

Die mittlere Größe der entfernten Lymphknoten bei den N+ - Patienten betrug 1,7 cm, einen Überblick gibt Tabelle 17.

Tabelle 17: Lymphknotengröße

Patientenzahl mit positiven Lymphknoten: n = 53	
Minimale Größe eines befallenen Lymphknotens	0,1 cm
Maximale Größe eines befallenen Lymphknotens	5,0 cm
Mittelwert	1,7 cm
Median	1,7 cm
Standardabweichung	1,1

4.1.4. Adjuvante Chemotherapie

Bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen (pN+) oder lokal fortgeschrittenem Tumor (pT3a und höher, pN0 oder pN+) wurde die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie

gestellt. Insgesamt 14 Patienten mit befallenen Lymphknoten wurden aus verschiedenen Gründen nicht chemotherapiert, z.B. im Rahmen von Studien (Kontrollarm), wegen erhöhter Morbidität oder wegen fehlender Einwilligung, 3 Patienten verstarben an frühen postoperativen Komplikationen. In der Diskussion im Kapitel 5.1. wird hierauf näher eingegangen. In den Tabellen 18 und 19 werden diese Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 18: Anzahl adjuvanter Chemotherapien

<i>adjuvante Chemotherapie (n=196)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozentualer Anteil</i>
Gesamtanzahl Chemotherapie	60	30,6 %
davon Patienten mit Lymphknotenbefall (N+)	39	19,9%

Tabelle 19: Chemotherapieprotokolle

<i>Chemotherapieprotokoll</i>	<i>Anzahl</i>
Gemcitabin mono	2
Gemcitabin / Cisplatin	20
Methotrexat/ Cisplatin (MC)	8
Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin (MVAC)	4
Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin (MVEC)	26
Gesamt	60

4.1.5. Anteil inzidenteller Prostatakarzinome

Bei der histologischen Untersuchung der Operationspräparate war in 33 Fällen ein Prostatakarzinom nachweisbar (Tabelle 20). Von den Patienten mit positiven Lymphknoten hatten 5 einen Zweittumor der Prostata, es fand sich für diese Gruppe kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben (Tabelle 30, Abb. 8).

Tabelle 20: Anzahl inzidenteller Prostatakarzinome

<i>n=196</i>	<i>Inzidentelles Prostatakarzinom</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Anteil in Prozent</i>
	Gesamt (n=196)	33	16,8%
	Männer (n=143)	33	23,1%

4.1.6. Simultane Operationserweiterungen

In der Diagnostik auffällige Begleiterkrankungen erforderten in 20 Fällen eine Erweiterung der Operation. Wegen eines Befalls der Harnröhre musste bei 7 Patienten eine Urethrektomie durchgeführt werden, bei 7 weiteren erfolgte die einseitige Nephroureterektomie auf Grund eines synchronen Urothelkarzinoms der oberen Harnwege (Tabelle 21).

Tabelle 21: simultan durchgeführte Eingriffe im Rahmen der Zystektomie

Simultaner Eingriff	Indikation für erweiterte Operation	Anzahl
Sigmaresektion	Adenokarzinom des Colon sigmoideum	2
Cholezystektomie	Gallenblasenpolyp	1
Urethrektomie beim Mann	Urothelkarzinom mit Harnröhrenbefall	7
Nephroureterektomie	Urothelkarzinom Nierenbecken oder Harnleiter	7
Nephrektomie bzw. Nephroureterektomie	Funktionslose Niere	3

4.1.7. Frühe postoperative Komplikationen

Die Tabellen 22 und 23 geben einen Überblick über Komplikationen, die während des stationären Aufenthaltes postoperativ beobachtet wurden. Der Anteil solcher frühen Komplikationen betrug 10,7%. In drei Fällen führte eine Komplikation zum Tod innerhalb des ersten Monats nach der Zystektomie (Tabelle 24).

Tabelle 22: frühe postoperative Komplikationen gesamt

Patientenzahl gesamt: n = 196	
Frühe postoperative Komplikationen	Prozent
gesamt	
21	10,7

Tabelle 23: Verteilung überlebter früher postoperativer Komplikationen

<i>Komplikation</i>	<i>Anzahl</i>
Beinvenenthrombose	4
Lungenembolie	3
Endokarditis	1
Sepsis	1
Anastomoseninsuffizienz	1
Frühe Wundheilungsstörung mit Revision	2
Platzbauch	1
Ileus mit Revision	2
Intraabdominaler Abszeß	1
Infiziertes Urinom	1
Ableitungspflichtige postoperative Harntransportstörung	1

Tabelle 24: Verteilung letaler früher postoperativer Komplikationen

<i>Komplikation</i>	<i>Anzahl</i>
Herzstillstand	1
Lungenembolie	1
Peritonitis infolge Anastomoseninsuffizienz	1

4.1.8. Verwendete Harnableitungen

Tabelle 25: Formen der Ableitungen

n = 196	
<i>kontinente Harnableitungen</i>	<i>inkontinente Harnableitungen</i>
127	69
<i>verwendete Harnableitung</i>	<i>Anzahl</i>
orthotoper Blasenersatz (Ileumneoblase, Ileozökalblase)	80
Ileumconduit	64
Pouchsystem	43
Harnableitung in den Dickdarm	4
Colon-Conduit	3
Ureterocutaneostomie	2
Gesamt	196

4.2. Statistische Analyse

In den Grafiken wird die Survivalfunktion geplottet. Diese ist ein Schätzer für die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient älter als der Zeitpunkt t (auf der x-Achse) wird.

Als Pendant dazu gibt die Hazardfunktion (die bei der Cox-Regression wichtig ist) an, wie hoch das unmittelbare Sterbensrisiko zum Zeitpunkt t ist.

Als Ergebnis der Cox-Regression kann man angeben, wie sich die Hazardfunktion unter Berücksichtigung gewisser Parameter verändert (welche Parameter und wie stark diese Veränderung ist, ist Ziel und Resultat der Cox-Regression).

In den Tabellen 26 bis 30 werden zunächst alle 53 lymphknotenpositiven Patienten berücksichtigt. Wie unter Punkt 3.2. bereits dargelegt, wurde wegen einiger unbekannter Todeszeitpunkte eine Analyse zensierter Daten nach Kaplan-Meier verwendet. Als zensiertes Datum wurden diejenigen Fälle definiert, bei denen der Todeszeitpunkt nicht bekannt ist oder der Patient aus anderen Gründen verstorben ist. In die statistischen Analysen bezüglich der tumorspezifischen Überlebensfunktion, die in den Abbildungen 1 bis 13 dargestellt werden, gingen einheitlich 50 Patienten mit Befall der Lymphknoten ein, weil für drei Patienten, die unmittelbar postoperativ an frühen Komplikationen (s. Tabelle 24) verstarben, kein Überlebenszeitraum vorliegt.

Prüfung der Hypothesen (siehe Punkt 3.2.) in der Gruppe der N^+ - Patienten:

4.2.1. Anzahl befallener Lymphknoten

Tabelle 26: Unterschiede in der Anzahl der Lymphknoten

Gruppeneinteilung	N	Median
am Tumorleiden verstorben	28	3
Tumorfrees Überleben	19	1
keine Informationen über Tod	5	3
	52	2
ungültig	1	
Gesamt	53	

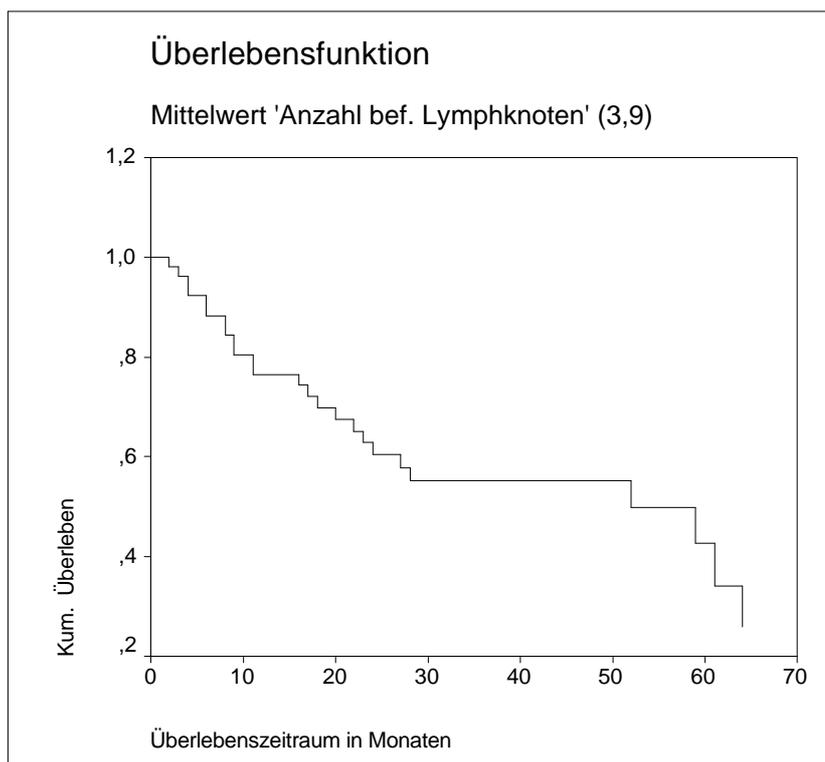
Unterschiede in den Gruppen: p-Wert des Kruskal-Wallis-Tests: $p=0,047$

(Unterschiede in den Gruppen ‚tumorfrees Überleben‘ zu den anderen Gruppen).

Bei einem Patienten mit lymphogenem Tumornachweis konnte die genaue Anzahl befallener Lymphknoten (nodales Tumorkonglomerat) nicht eindeutig ermittelt werden, sodass dieser in Tabelle 26 als für diesen analysierten Parameter ungültig dargestellt werden muss.

Abb.1:

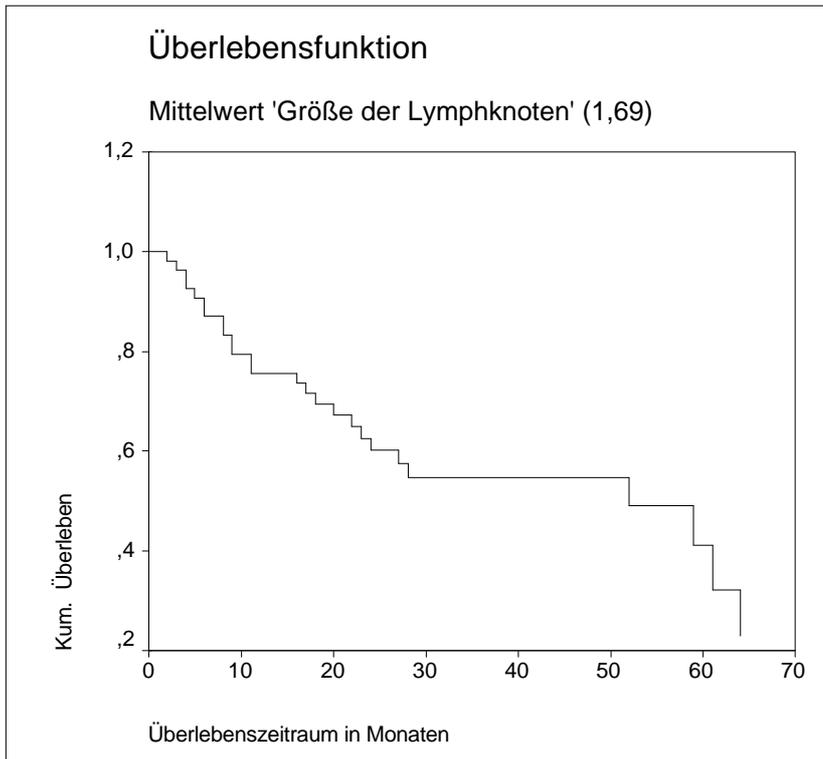
Einfluss der Anzahl der befallenen Lymphknoten auf den Überlebenszeitraum (Cox-Regression mit Kovariable ‚Anzahl der befallenen Lymphknoten‘). Test auf signifikanten Einfluss der Kovariable: $p=0,097$.



4.2.2. Größe der Lymphknoten

Abb. 2:

Einfluss der Größe der Lymphknoten auf den Überlebenszeitraum (Cox-Regression mit Kovariable ‚Größe der Lymphknoten‘). Test auf signifikanten Einfluss der Kovariable: **p=0,026 (signifikant)**.



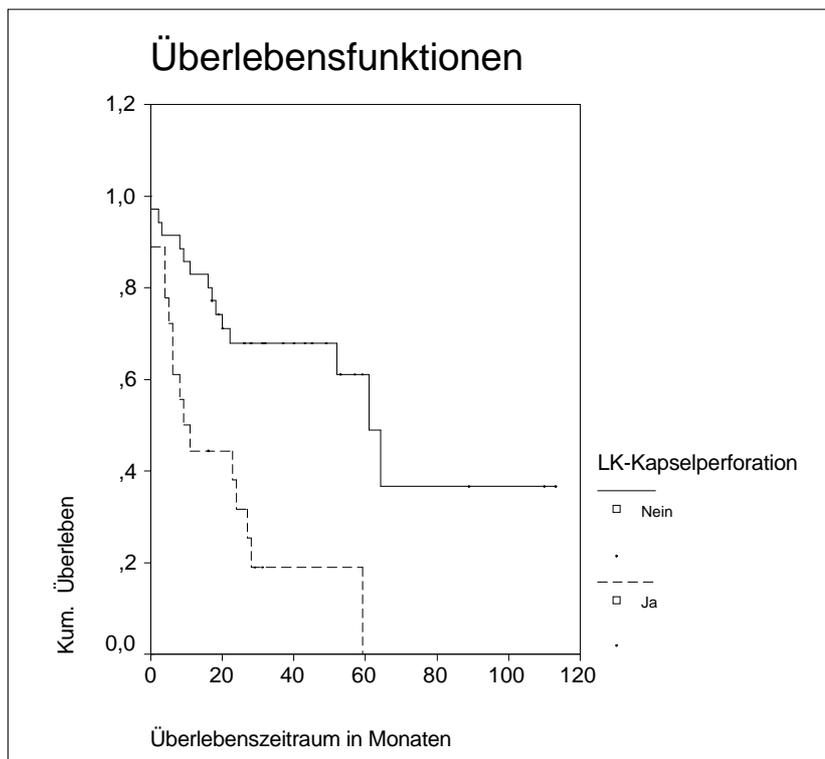
4.2.3. Lymphknoten-Kapselperforation

Tabelle 27: Einfluss der Lymphknoten-Kapselperforation

Kapsel- perforation	Gesamt- anzahl	Beob. Fälle (Patienten verstorben)	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
„Ja“	18	15	16,7%	21
„Nein“	35	14	60,0%	64

Abb.3:

Einfluss der Lymphknotenkapselperforation auf den Überlebenszeitraum
p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,0002 (hochsignifikant)**



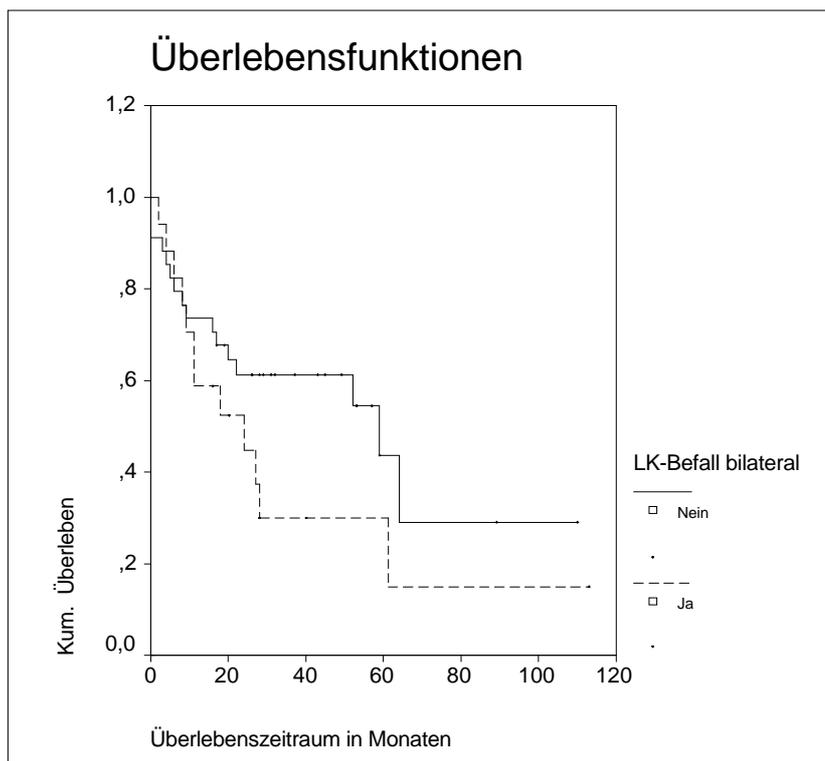
4.2.4. Bilateraler Lymphnoten-Befall

Tabelle 28: Einfluss des bilateralen LK-Befalls

LK-Befall bilateral	Gesamt- anzahl	Beob. Fälle (Patienten verstorben)	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
„Ja“	17	12	29,4%	54
„Nein“	36	16	55,5%	32

Abb.4: Einfluss des bilateralen LK-Befalls auf den Überlebenszeitraum

p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,170 (nicht signifikant)**



4.2.5. pT-Klassifikation und Grading

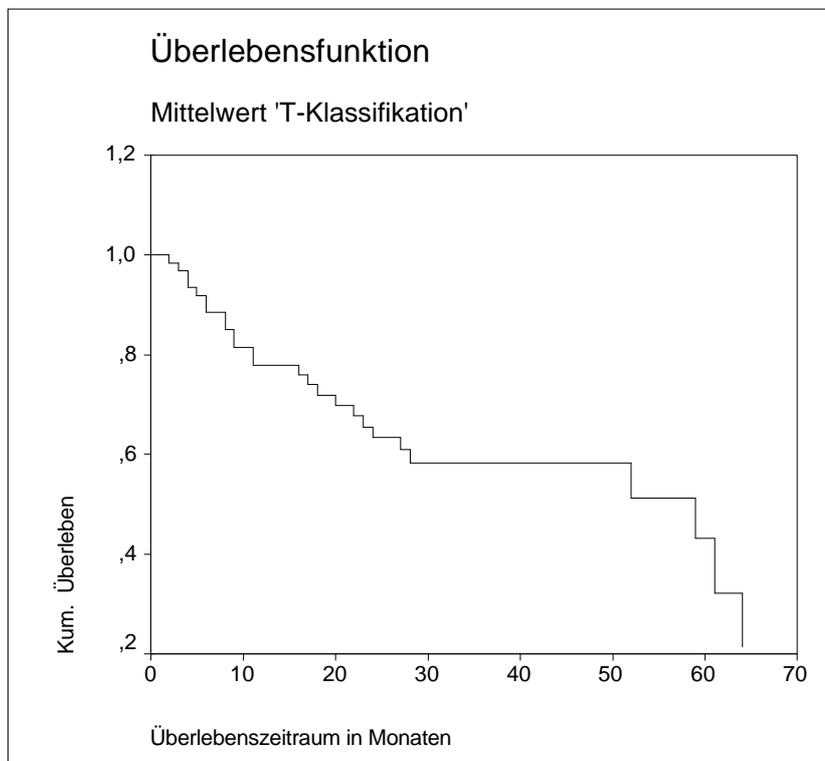
Einfluss der pT-Klassifikation und des Gratings auf den Überlebenszeitraum (Cox-Regression mit Kovariablen ‚pT-Klassifikation‘ und ‚Grading‘). Test auf signifikanten Einfluss der Kovariablen

pT-Klassifikation: **p=0,002 (signifikant)**.

Grading: **p=0,618 (nicht signifikant)**.

Abb.5: Einfluss der pT-Klassifikation auf den Überlebenszeitraum

p=0,002 (signifikant)

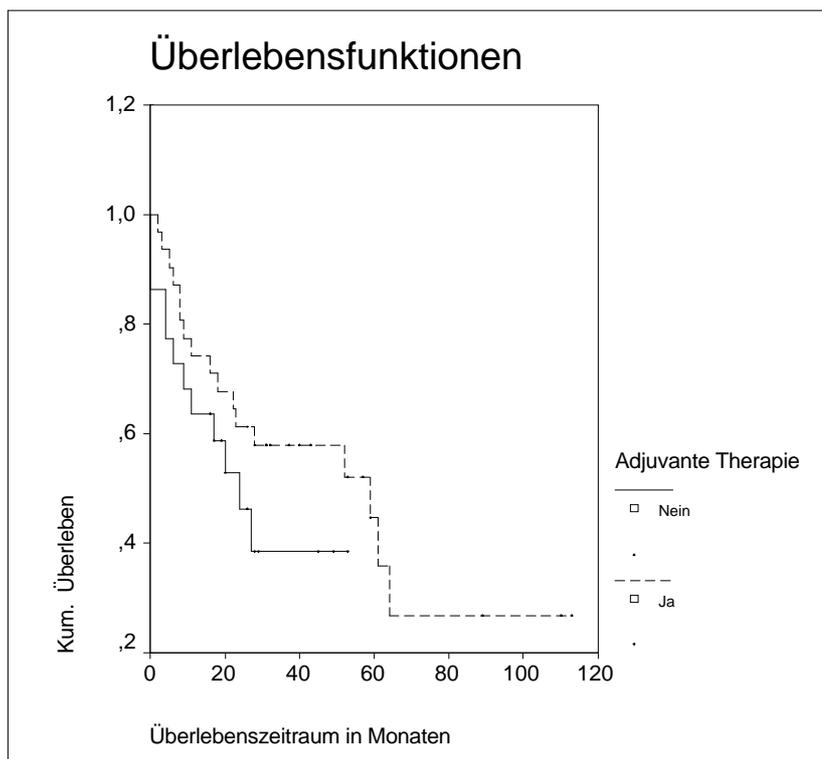


4.2.6. Adjuvante Chemotherapie

Tabelle 29: Einfluss der adjuvanten Chemotherapie

Adjuvante Chemotherapie	Gesamtanzahl	Beob. Fälle (Patienten verstorben)	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
„Ja“	39	17	45,2%	54
„Nein“	14	12	45,5%	28

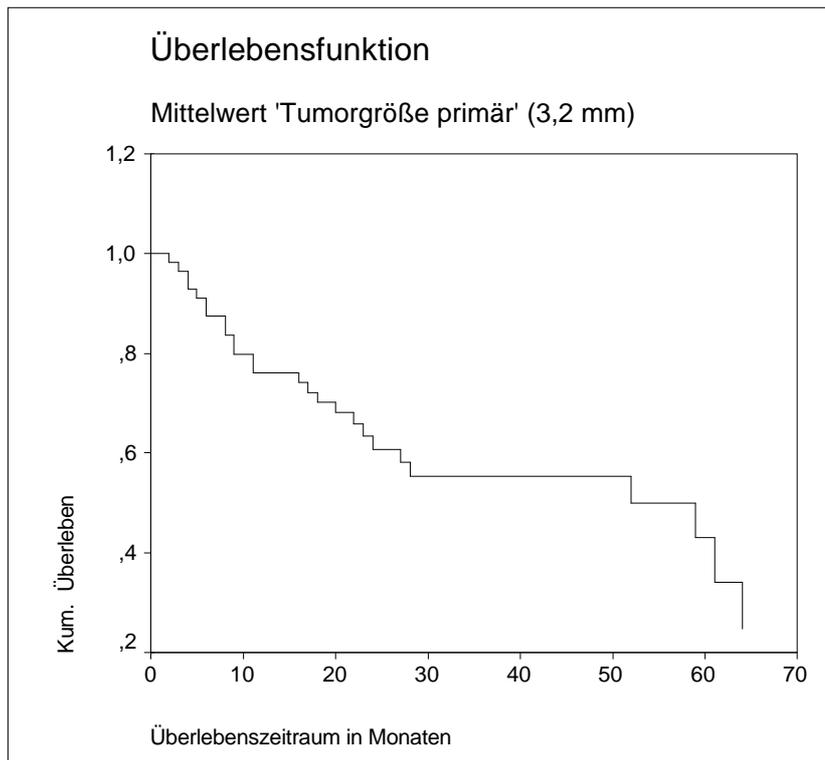
Abb.6: Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf den Überlebenszeitraum
p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,215 (nicht signifikant)**



4.2.7. Größe des Primärtumors

Abb.7:

Einfluss der Größe des Tumors in der Blase auf den Überlebenszeitraum (Cox-Regression mit Kovariablen ‚Größe des Tumors in der Blase‘). Test auf signifikanten Einfluss der Kovariablen: **p=0,005 (signifikant)**.

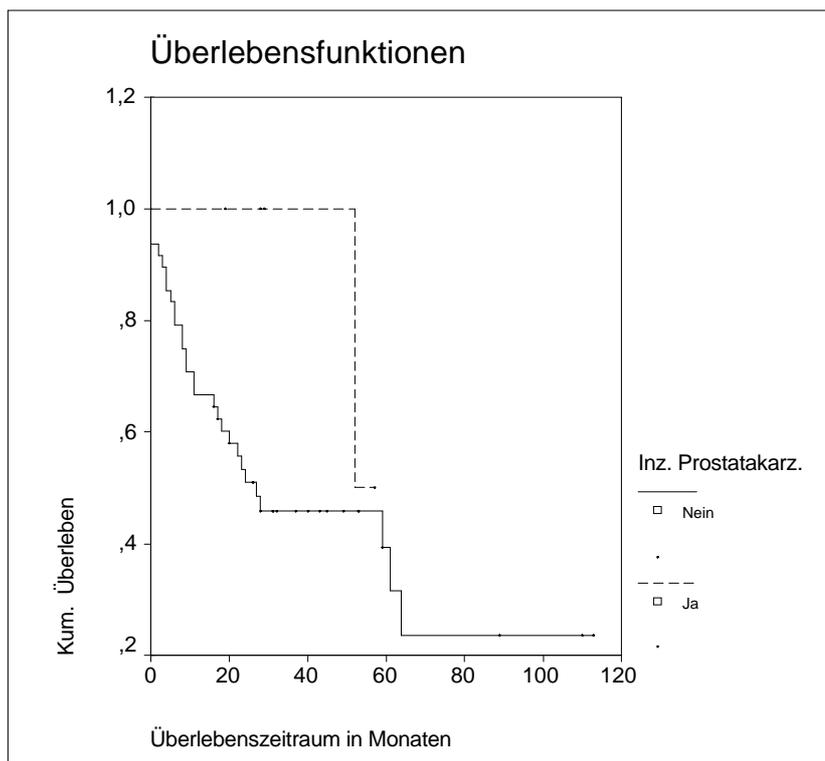


4.2.8. Inzidentelles Prostatakarzinom

Tabelle 30: Einfluss des inzidentellen Prostatakarzinoms

Inzidentelles Prostatakarzinom	Gesamtanzahl	Fälle Patienten verstorben	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
„Ja“	5	1	80,0%	55
„Nein“	48	28	41,7%	47

Abb.8: Einfluss des inzidentellen Prostatakarzinoms auf den Überlebenszeitraum
p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,176 (nicht signifikant)**



4.2.9. Lymphangiosis oder Hämangiosis

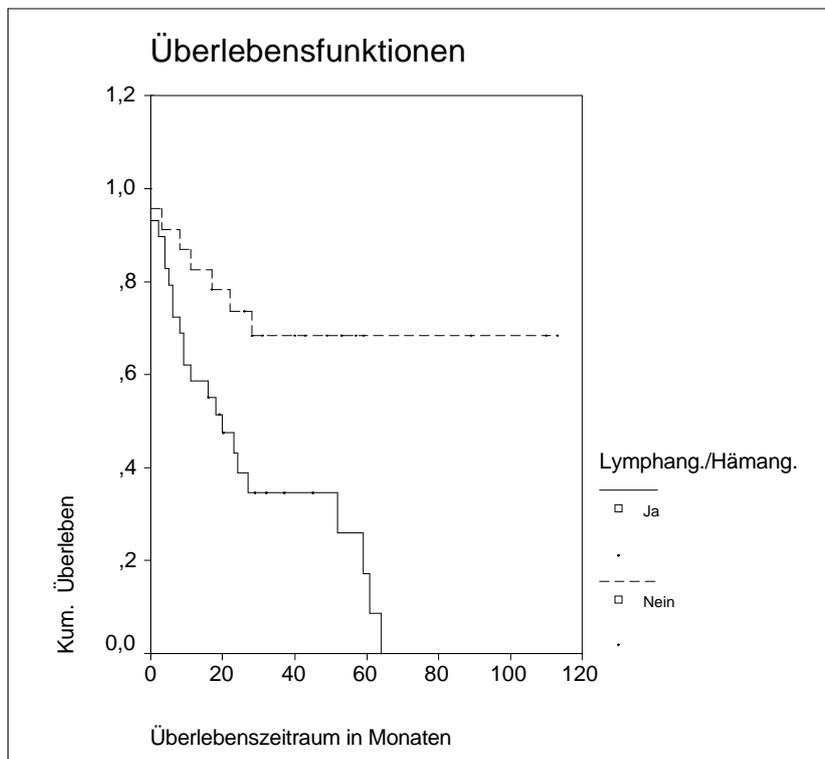
Tabelle 31: Einfluss Lymphangiosis oder Hämangiosis

Lymphangiosis oder Hämangiosis	Gesamtanzahl	Beob. Fälle (Patienten verstorben)	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
„Ja“	29	22	24,1%	28
„Nein“	23	7	70,0%	81

Bei einem Patienten mit positiven Lymphknoten lagen widersprüchliche Angaben zur Lymphangiosis carcinomatosa vor, so dass für diesen Faktor als Gesamtanzahl 52 Patienten in den Tabellen 31 und 32 berücksichtigt werden konnten. Auf die Berechnung der Überlebensfunktion (s. unten) hatte dies keinen Einfluss.

Abb.9: Einfluss Lymphangiosis oder Hämangiosis

p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,0015 (hochsignifikant)**



4.2.10. Lymphangiosis

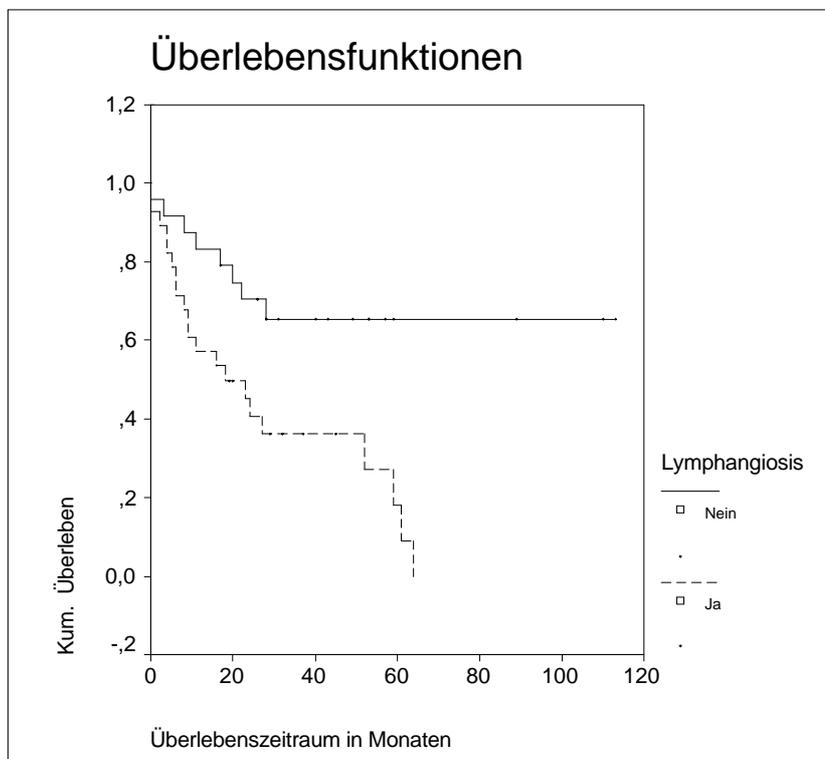
Um eine genaue Aussage über die prognostische Wertigkeit der Faktoren Hämangiosis und Lymphangiosis cacinomatosum treffen zu können, wurden die statistischen Berechnungen für beide Parameter nochmals getrennt einzeln durchgeführt.

Tabelle 32: Einfluss Lymphangiosis

Lymphangiosis	Gesamtanzahl	Beob. Fälle (Patienten verstorben)	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
„Ja“	28	21	24,0%	28
„Nein“	24	8	66,7%	79

Abb.10: Einfluss Lymphangiosis

p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,0028 (hochsignifikant)**



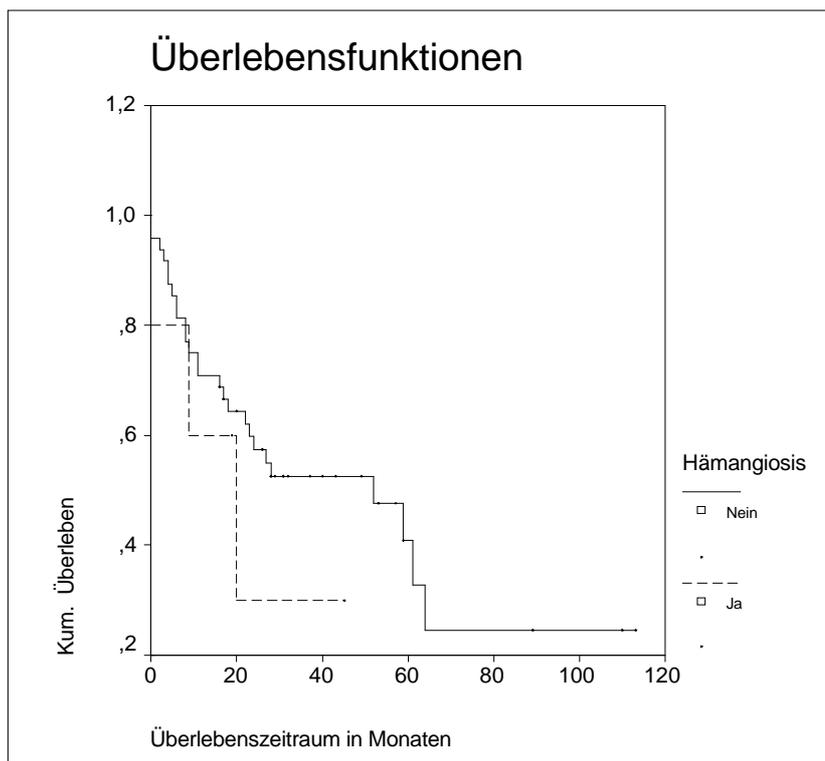
4.2.11. Hämangiosis

Tabelle 33: Einfluss Hämangiosis

Hämangiosis	Gesamtanzahl	Beob. Fälle (Patienten verstorben)	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
„Ja“	5	3	40,0%	21
„Nein“	48	26	45,8%	50

Abb.11: Einfluss Hämangiosis

p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,415 (nicht signifikant)**

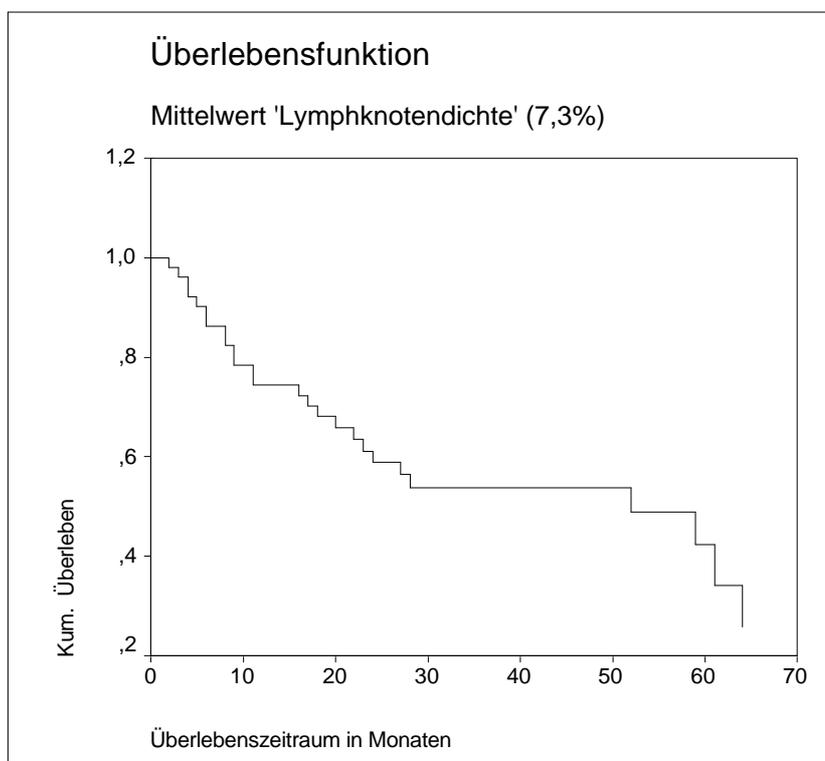


4.2.12. Lymphknotendichte

„Lymphknotendichte“ = Anzahl positiver Lymphknoten / Anzahl aller entfernten Lymphknoten

Abb.12:

Einfluss der Lymphknotendichte auf den Überlebenszeitraum (Cox-Regression mit Kovariablen ‚Lymphknotendichte‘). Test auf signifikanten Einfluss der Kovariablen: **p=0,284 (nicht signifikant)**.



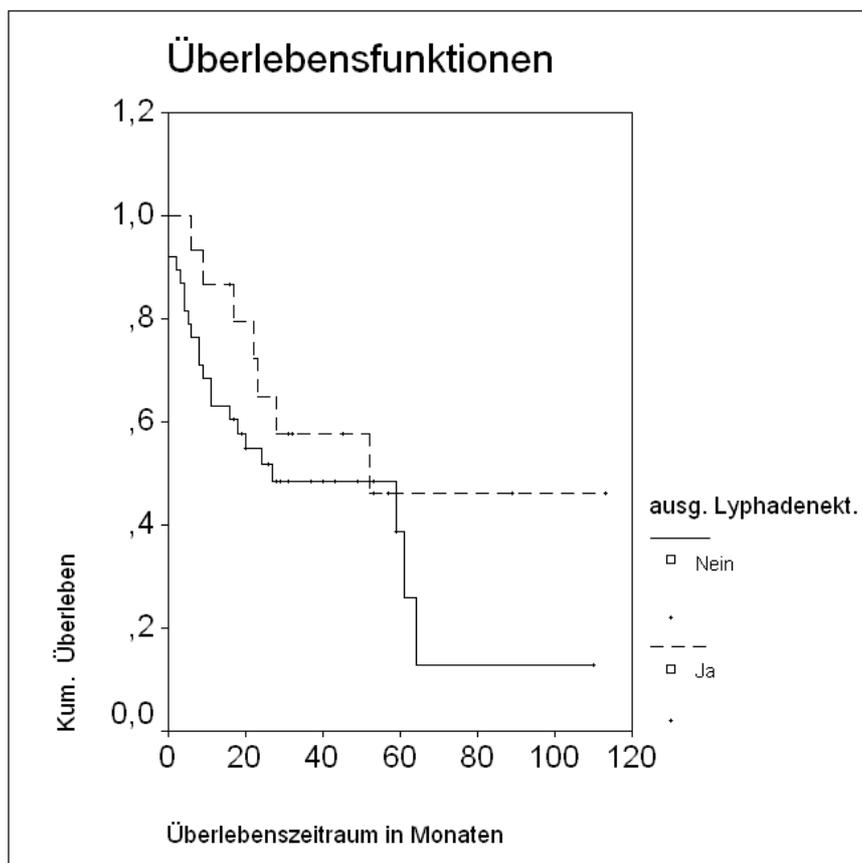
4.2.13. Ausgedehnte Lymphadenektomie

Tabelle 34: Einfluss „ausgedehnte Lymphadenektomie“

ausgedehnte Lymphadenektomie	Gesamtanzahl	Beob. Fälle (Patienten verstorben)	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
„Ja“	15	7	53,3%	66
„Nein“	38	22	42,1%	41

Abb.13: Einfluss „ausgedehnte Lymphadenektomie“

p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,246 (nicht signifikant)**



4.2.14. Zusammenfassung der statistischen Analyse

Bei den univariaten Analysen können bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ die Parameter „Größe der Lymphknoten“, „Lymphknoten-Kapselperforation“, „pT-Klassifikation“, „Größe des Tumors in der Blase“ , „Lymphangiosis oder Hämangiosis“ sowie „Lymphangiosis“ als signifikante Einflussparameter beobachtet werden.

Tabelle 35: Zusammenfassung

Parameter	Methodik	p-Wert
Anzahl der befallenen Lymphknoten	Cox-Regression	0,097
Größe der Lymphknoten	Cox-Regression	0,026
Lymphknoten-Kapselperforation	Kaplan-Meier-Analyse	0,0002
bilateralen LK-Befalls	Kaplan-Meier-Analyse	0,170
pT-Klassifikation	Cox-Regression	0,002
Grading	Cox-Regression	0,618
Adjuvante Chemotherapie	Kaplan-Meier-Analyse	0,215
Größe des Blasentumors	Cox-Regression	0,005
Inzidentelles Prostatakarzinom	Kaplan-Meier-Analyse	0,176
Lymphangiosis	Kaplan-Meier-Analyse	0,0028
Hämangiosis	Kaplan-Meier-Analyse	0,415
Lymphangiosis oder Hämangiosis	Kaplan-Meier-Analyse	0,0015
Lymphknotendichte	Cox-Regression	0,284
Extendierte Lymphadenektomie	Kaplan-Meier-Analyse	0,246

Bei einer multivariaten Analyse mit der Cox-Regression, bei der alle Parameter schrittweise in die Analyse eingingen (hochsignifikante Parameter zuerst), wurden bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,07$ zwei der Parameter als signifikant identifiziert:

Tabelle 36: signifikante Parameter in multivariater Analyse

Parameter (N=50)	p-Wert	Koeffizient	,e hoch' Koeffizient
Lymphknoten- Kapselperforation	0,010	1,140	3,126
Größe des Blasentumors	0,061	0,205	1,227

Wahrscheinlichkeitstheoretisch bedeutet dieses Ergebnis, dass sich die Hazardrate (unmittelbares Risiko des Versterbens) bei Patienten mit einer Lymphknoten-kapselperforation um den Faktor 3,1 vergrößert und mit jedem mm Größe des Blasentumors um den Faktor 1,2 vergrößert.

5. Diskussion

5.1. Bekannte prognostische Faktoren und Ergebnisse der Chemotherapie

Die radikale Zystektomie ist für Patienten mit lokal begrenztem muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase bei 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 50%, in Abhängigkeit vom pT-Stadium bis zu 75% (Stein et al., 2001), die Standardbehandlung. Sowohl die Indikation zur neoadjuvanten als auch zur adjuvanten systemischen Therapie wurde bzw. wird diskutiert (Stoter, 1984; Hoch et al., 1992; Otto, 2004; Rosenberg et al., 2005). Die induktive Chemotherapie hat das Ziel, ein „Downstaging“ bei einem primär inoperablen Tumor zu erreichen, um die Chancen der Operabilität zu erhöhen oder einer Radiotherapie zu verbessern. Bei der neoadjuvanten Behandlung erfolgt die zytostatische Therapie und/oder Bestrahlung eines primär operablen Harnblasentumors mit dem Ziel, die Chancen der definitiven, meist radikalchirurgischen Maßnahme durch Ausschaltung von Mikrometastasen oder Devitalisierung des Tumors zu verbessern. Die angegebenen Überlebensraten nach neoadjuvanter Polychemotherapie sind sehr verschieden und schwanken zwischen 50% und 82% (Rassweiler, 1994). Ein Blasenerhalt nach neoadjuvanter Chemotherapie ist nicht möglich. Bei unterschiedlichen Ergebnissen findet sich in der Literatur der letzten zwanzig Jahre keine Einigkeit, die neoadjuvante Therapie durchzuführen, insbesondere ist die Verzögerung der definitiven therapeutischen Maßnahme ein Kritikpunkt, sodass sich diese Form der Vorbehandlung nicht durchgesetzt hat (Breul, 1988; Debruyne, 1991; Pectasides et al., 2005). Eine Studie von Scrimger und Mitarbeitern (2001) an 184 Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom, davon 13% mit histologisch nachgewiesenem lymphogenen Befall, die entweder zystektomiert, primär bestrahlt oder neoadjuvant bzw. adjuvant bestrahlt wurden, zeigte zwischen der Gruppe mit primär chirurgischer (bei 44% durchgeführt) und der Gruppe mit organerhaltender Therapie („radikale Radiatio“ bei 40%) bezüglich Überleben keine signifikanten Unterschiede bei einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 30% und einem medianem Überleben von 2,2 Jahren, wobei u.a. die Faktoren Lymphknotenbefall, lymphatische

oder Gefäßinvasion, T-Klassifikation, Hydronephrose und Durchführung einer Chemotherapie innerhalb eines multimodalen Behandlungsregimes (adjuvante bzw. neoadjuvante Zytostatikagabe) als prognostisch relevant detektiert wurden. Eigene Ergebnisse bestätigen ebenfalls den signifikanten Einfluss von Lymphangiosis und Hämangiosis ($p=0,0015$) bzw. einer alleinigen Lymphangiosis ($p=0,0028$) auf das Überleben. Eine deutliche Verschlechterung der Prognose nach radikaler chirurgischer Therapie bei Nachweis eines Lymphknotenbefalls ist nach den Berichten vieler Autoren seit Längerem bekannt. In der Arbeit von Skinner (1982) wurde gezeigt, dass einige wenige von 153 Patienten mit Lymphknotenmetastasen 5 Jahre überlebten, wobei die Ausdehnung der Absiedlungen in den Lymphknoten nicht angegeben wurde und somit unklar bleibt, inwieweit es sich nur um Mikrometastasen handelt (Marshall, 1952; Skinner, 1982). Die pelvine Lymphadenektomie als Bestandteil der Operation wird seit Jahren diskutiert bzw. propagiert, z.B. von Kerr et al. (1950), Zincke et al. (1985) und Matz et al. (1988), obwohl deren therapeutischer Wert ebenso lange in der Diskussion steht (Skinner, 1982). Bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen wurde bereits in der älteren Literatur die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie abgeleitet, so dass eine Reihe von Autoren die prognostische Bedeutung einer regionalen Lymphknotenmetastasierung sowie der Entfernung der Lymphknoten untersuchte (Smith, Whitmore, 1981). Patienten mit lokal fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom oder lymphogener Metastasierung haben trotz lokaler Tumorkontrolle durch operative Maßnahmen ein erhöhtes Risiko für ein systemisches Fortschreiten der Erkrankung. Nach radikaler Zystektomie und erweiterter Lymphadenektomie betragen für Patienten mit lymphogen metastasiertem oder fortgeschrittenem Urothelkarzinom der Harnblase die 5-Jahres-Überlebensraten ca. 30%. Die adjuvante Chemotherapie hat das Ziel, den Erfolg vorangegangener lokaler Maßnahmen unter kurativem Ansatz zu konsolidieren, ein Tumorrezidiv zu verhindern und das Überleben zu verbessern (Otto, 2004). Im Laufe der 1980er Jahre finden sich Arbeiten, die beim metastasierten Harnblasenkarzinom eine Überlebenszeit von maximal 6 Monaten angeben (Yagoda, 1983, 1987, 1989). Später wurde die schlechte Prognose bei einer Langzeitüberlebensrate bei rein lymphogener Metastasierung sogar mit $< 10\%$ angegeben (Stattaus et al., 2005), woraus sich die Notwendigkeit einer systemischen Therapie ableitete (Jocham et al., 1994). Eine zeitweise in der Diskussion befindliche

Immuntherapie hat sich auf Grund fehlender zufriedenstellender Remissionsraten und vieler Nebenwirkungen nicht durchsetzen können und besitzt keine Bedeutung (Catalona et al., 1982). Studer et al. (1983) werteten Daten von 153 totalen Zystektomien beim Harnblasenkarzinom aus einem Zeitraum zwischen 1971 und 1982 aus und benannten Faktoren, die die Überlebensrate beeinflussen. Danach wurden die Invasionstiefe (52% der pTis + pT1, nur noch 28% der pT3b und pT4 mit jeweils mindestens 5-Jahres-Überleben), der Differenzierungsgrad, Lymphknoten – oder Fernmetastasen und positive urethrale Absetzungsränder genannt. Alle Patienten mit den drei zuletzt genannten Kriterien, waren ausnahmslos nach 3 Jahren verstorben. Zutreffend war auch, dass mit zunehmender Invasionstiefe der Anteil schlecht differenzierter Karzinome und die Wahrscheinlichkeit von Metastasen zunahm. Insbesondere stellten die Autoren fest, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein Blasenkarzinom, je tiefer es infiltriert und je weniger es differenziert ist, zum Diagnosezeitpunkt bereits metastasiert hat, steigt. Es wurde berichtet, dass Patienten mit präoperativer Strahlentherapie keine besseren Überlebenschancen haben. Die Autoren gaben damals den Ausblick, dass eine wesentliche Verbesserung der Prognose weniger durch Änderung in der lokalen Therapie (Operation, Bestrahlung) zu erwarten sei, als durch die Einführung einer adjuvanten systemischen Therapie. Nach dem Ansatz Chemotherapie mit Einzelsubstanzen durchzuführen, gilt nun die Polychemotherapie als Standardverfahren im Rahmen eines multimodalen stadiengerechten Therapiekonzeptes. Die in der Literatur angegebenen kompletten Remissionsraten des metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase bei Verwendung von Einzelsubstanzen sind mit etwa 5% schlecht, wobei Methotrexat (30-40 mg/qm KOF) und Cisplatin (bis 70 mg/qm KOF und höhere Dosen) mit Gesamtremissionsraten von 29% bzw. 30% noch als wirksamste Einzelsubstanzen galten, bei Adriamycin lag diese mit 17% in einem niedrigeren Bereich (Yagoda, 1987). Es fanden sich mediane Remissionsintervalle von 3-6 Monaten (Miller et al., 1992). Eine Kombination von Vinblastin und Methotrexat wurde 1985 von Ahmed et al. nach Untersuchungen an 57 Patienten als ein gut tolerables, effektives Therapieregime bezeichnet. Weitere Kombinationen mit mehreren Substanzen wie CVM wurden erprobt. Für die Polychemotherapie konnten erstmals ebenfalls 1985 komplette Remissionen von 50% bei einer Gesamtremissionsrate von 71 % mit MVAC veröffentlicht werden (Sternberg

et al., 1985). Die Kombination zytostatischer Substanzen führte zu einer höheren Effizienz, sodass in der Folge verschiedene Polychemotherapie-Schemata angewendet wurden. Wegen der erheblichen Nebenwirkungen dieser lange als „Standard“ angesehenen Kombination MVEC/ MVAC, erfolgte die Erprobung anderer Schemata, z.B. MAC (Methotrexat, Adriamycin und Cyclophosphamid), ohne dass sich eine Polychemotherapie unter Verzicht auf Cisplatin etablieren konnte (Steffens, 1983). Wegen der Toxizität bzw. der Nebenwirkungen ist eine Begleitmedikation erforderlich. Beim besonders toxischen MVAC-Schema wird der Einsatz von G-CSF zur Vermeidung von Nebenwirkungen auf das Blutbild und resultierenden septischen Komplikationen empfohlen. Das platininduzierte Erbrechen ist seit Einführung der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten besser zu beherrschen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion propagierten verschiedene Autoren wegen der Nephrotoxizität des hochdosierten Cisplatin den Einsatz von Amifostin zur Nephroprotektion (Block, 1994; Stadie, 1998; Heidenreich et al., 1999). Seit Mitte der 1990er Jahre etablieren sich Kombinationen aus offenbar weniger toxischen Substanzen. Für die Kombinationstherapie aus Gemcitabin mit Cisplatin konnten vergleichbare Tumorremissionsraten von ca. 50% (Lehmann et al., 2003) bis zu 66% (Sternberg, 2000) bei 1-Jahres- Überlebensraten von 60 %, medianem progressionsfreiem Intervall von 9 Monaten und einem medianem Überleben von 13,2 Monaten (Adamo et al., 2005) bei geringerer Toxizität (Bamias et al., 2005) nachgewiesen werden. Nach einer randomisierten Vergleichsstudie veröffentlichten von der Maase et al. (2005) Ergebnisse, die ebenfalls zeigten, dass das mediane progressionsfreie Intervall (7,7 bzw. 8,3 Monate) und das mediane Überleben (14 gegenüber 15,2) nach der Behandlung mit GC oder MVAC nahezu gleich sind. Im randomisierten Vergleich von 405 Patienten weist die Kombination Gemcitabin/Cisplatin eine signifikant geringere Morbidität bei signifikant verkürzter Krankenhausverweildauer und signifikant verbesserter Lebensqualität auf, die Überlebens- und Progressionsraten haben sich aber nicht verbessern lassen (Otto, 2004). Bei der Verwendung von Gemcitabin als Einzelsubstanz sind die Remissionsraten mit 23% bis 28% deutlich geringer. Andere neuere Kombinationen von Gemcitabin mit Substanzen wie Carboplatin oder Taxanen (Paclitaxel) bzw. von Taxanen und Carboplatin miteinander erscheinen nach vorläufigen Daten aus Phase II

Studien mit angegebenen Remissionsraten von 48% bis 63% vielversprechend (Sternberg, 2000).

Hinsichtlich der Indikationsstellung wurden bisher die Risikofaktoren resultierend aus dem TNM-Stadium herangezogen. Bereits vor mehr als zwanzig Jahren (Altwein, 1982) als auch in der jüngeren Literatur (Retz et al., 1999) wurden Tumorstadien ab pT3,4NxM0 als Hochrisikofaktoren gesehen, so dass sowohl das lokal fortgeschrittene als auch das lymphogen metastasierte Harnblasenkarzinom eine Indikation für die adjuvante Chemotherapie darstellen.

Insgesamt 60 unserer Patienten erhielten nach Zystektomie eine adjuvante Chemotherapie, was einem Anteil von 30,6% entspricht. Es wurden die Protokolle MVEC (26), Gemcitabin/ Cisplatin (20), MC (8), MVAC (4) sowie Gemcitabin mono (2) eingesetzt. Die Kombination von Gemcitabin und Taxol (Paclitaxel) wurde in zwei Fällen nach Progress als second-line-Therapie angewendet.

Bei Nachweis eines Lymphknotenbefalls wurde bei allen von uns untersuchten Patienten zunächst grundsätzlich die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie gestellt. Jedoch wurde nur bei 39 von 53 mit positiven Lymphknoten diese dann auch durchgeführt. Bei der Entscheidung, ob eine adjuvante Therapie erfolgen sollte, dienten u.a. das Lebensalter und bestehende Begleitmorbidität unter Berücksichtigung der Toxizität der geplanten Chemotherapie als Orientierung. Außerdem wurden einzelne Patienten im Studienrahmen einem Kontrollarm (wait-and-see) zugeordnet, ein Patient lehnte die Chemotherapie ab, was dazu führte, dass insgesamt 14 lymphknotenpositive Patienten nicht chemotherapiert werden konnten. Im Laufe des untersuchten Zeitraums war eine Tendenz beim untersuchten Patientengut pro adjuvanter Therapie auch bei Patienten mit höheren Komorbiditäten zu beobachten, die als Folge der Einführung von Protokollen geringerer Toxizität zu werten ist, nachdem, zunächst im Rahmen von Studien, die nebenwirkungsreichen, seit 1985 als „Goldstandard“ geltenden MVAC- bzw. MVEC-Schemata abgelöst wurden.

Wie in Tabelle 18 dargestellt, erhielten 21 Patienten ohne Nachweis einer lymphogenen Metastasierung ebenfalls eine Chemotherapie. Hier war das lokale Tumorstadium das Auswahlkriterium, sodass bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ohne nachgewiesene Metastasierung (pN0, cM0) ab pT3a und höher die Indikation zur adjuvanten systemischen Behandlung gestellt wurde. Dieser Ansatz berücksichtigt die Ergebnisse

anderer o.g. Autoren im entsprechenden Zeitraum und unterscheidet sich somit nicht von den geschilderten Konzepten.

Bei den 39 eigenen Lymphknoten-positiven Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, betrug die mittlere Überlebenszeit 54 Monate, bei den 14 nicht adjuvant behandelten nur 28 Monate. Die statistische Analyse ergab jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensfunktion ($p= 0,215$).

1991 stellten Wolff et al. fest, dass für die Chemotherapie keine Ergebnisse vorliegen, die beweisen würden, dass durch die adjuvante systemische Therapie nach Zystektomie eine Verlängerung des tumorfreien Überlebens erzielt wird. Freiha und Mitarbeiter schlussfolgerten 1996 nach einer prospektiv- randomisierten Studie mit 25 Patienten im Chemotherapie –Arm mit Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin (CMV) und 25 im Kontrollarm, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit mit dieser Polychemotherapie nach Zystektomie für Patienten in den Stadien pT3b und pT4 oder N1 verbessert. Otto et al.(2003) wiesen in einer randomisierten Vergleichsstudie MVEC vs. Kontrolle für Patienten der Stadien pN1-2, M0 (53 Patienten wurden ausschließlich zystektomiert und lymphadenektomiert, 55 Patienten erhielten adjuvant 3 Zyklen einer M-VEC Chemotherapie) nach, dass kein signifikanter Unterschied ($p=0,049$) bezüglich des mittleren Gesamtüberlebens zwischen zwei Gruppen mit bzw. ohne Chemotherapie erzielt werden konnte.

Tabelle 37: Vergleich mittleres Gesamtüberleben

<i>Mittleres Gesamtüberleben in Monaten</i>			
	aktuelle Studie -Dissertation	Otto et al. 2003 (MVEC)	Freiha et al. 1996 (CMV)
Chemotherapie	54	48	56
keine Chemotherapie	28	43	42

Bei der vergleichenden Beurteilung muss festgestellt werden, dass es sich bei der eigenen nicht um eine randomisierte Studie handelt. Auf Grund der retrospektiven Erfassung unserer Daten soll nicht der Anspruch erhoben werden, das durch die Ergebnisse nun ein eindeutiger Beleg für die fehlende Effizienz der adjuvanten

Chemotherapie erbracht worden wäre. Trotz des unterschiedlichen Studiendesigns erscheint eine Gegenüberstellung der Ergebnisse jedoch interessant. Die von uns ermittelte mittlere Gesamtüberlebenszeit entspricht in etwa den in den prospektiv angelegten Studien gefundenen Angaben. Die Einschlusskriterien sind vergleichbar, insbesondere entsprechen sie denen der Arbeitsgruppe von Otto. In den beiden neueren Analysen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren Gesamtüberlebens zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie. Sowohl o.g. Autoren als auch wir gehen aber davon aus, dass Patienten mit lymphonodulärer Metastasierung von der adjuvanten Chemotherapie zu profitieren scheinen. Die Diskussion zeigt, dass weitere prospektive Studien unter Berücksichtigung der neueren Chemotherapeutika und vor allem neuer prognoserelevanter Marker bezüglich Zytostatikaresistenzen erforderlich sind, um eine bessere Patientenselektion basierend auf weiteren pathologischen prognostischen Faktoren zu ermöglichen, worauf unten eingegangen wird. Patienten mit lymphknotenpositiven Harnblasentumoren sind auf Grund des hohen Progressionsrisikos zur Evaluation der adjuvanten Therapie das ideale Kollektiv (Ackermann et al., 1999; Stöckle, 1994,1998; Gaisser et al., 1999).

5.2. Vergleich neuer Risikofaktoren mit bekannten Markern

Wegen der dargelegten, nicht zufriedenstellenden Ergebnisse des Gesamtüberlebens nach radikaler Zystektomie und adjuvanter systemischer Chemotherapie bei den seit längerer Zeit bekannten Risikofaktoren (lokal fortgeschrittenes und/oder lymphogen metastasiertes Harnblasenkarzinom) ist eine Diskussion über eine Erweiterung der lokal-chirurgischen Therapie hinsichtlich der Lymphknotendissektionsgebiete und weitere prognostische Faktoren bzw. Risikofaktoren notwendig. Zumindest bezüglich einer erweiterten chirurgischen Therapie hat sich, anders als noch vor gut zwanzig Jahren in älteren Publikationen ausblickend prognostiziert (z.B. Studer et al., 1983, s.o.), der Schwerpunkt der Überlegungen geändert, als auf Grund der damaligen Ergebnisse zu erwarten war. In einer Übersichtsarbeit wiesen Gschwend et al.(2000) auf die signifikanten Prognosefaktoren hin, der regionale Lymphknotenstatus wurde als einer der härtesten Parameter für das Überleben bezeichnet, wobei 5-Jahres-Überlebensraten von 0 bis 51% angeführt wurden. Neue systemische adjuvante

Behandlungsmöglichkeiten zusammen mit bewährten chirurgischen Techniken könnten das Überleben optimieren.

In neuen Veröffentlichungen, auf die im Folgenden noch detaillierter eingegangen werden soll, werden u.a. auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten bzw. Lymphknotengröße berücksichtigt. In der Arbeit von Mills et al. (2001) finden sich erstmals Daten zu Lymphknotenkapselperforation und Überleben.

Bei den eigenen Untersuchungen orientierten wir uns nun sowohl an den bisher bekannten als auch an den neueren und detaillierteren Faktoren, wie eben Lymphknotengröße und -kapselperforation. Im Rahmen der Lymphadenektomie wurden bei den eigenen 196 Patienten im Mittel 16,5 Lymphknoten (1-52), median 15, entfernt. Dabei wurde in 10 Fällen das Dissektionsgebiet bis in den Bereich des Nierenhilus ausgedehnt, bei weiteren mindestens 25 Fällen in den Verlauf der Vena bzw. Arteria iliaca communis bis zur Aortenbifurkation. Bei 53 Patienten, das entspricht 27%, waren eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen nachweisbar. Von diesen Patienten gehörten 15 zur Gruppe derer, die eine extendierte Lymphadenektomie, wie oben beschrieben, erhielten. Die Metastasen waren im Mittel 1,7 cm groß, mindestens 0,1 cm und maximal 5 cm. 52,8% dieser Patienten waren bis zum Ende der Erfassung bereits verstorben, aus der Gruppe ohne Nachweis einer lymphogenen Absiedlung nur 9,1%. Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss der Anzahl befallener Lymphknoten auf die Überlebensfunktion ($p=0,097$). Bei beidseitigem Befall betrug die mittlere Überlebenszeit 54 Monate gegenüber 32 Monaten mit nur einer betroffenen Seite, ein signifikanter prognostischer Einfluss ($p=0,170$) ergab sich nicht. Andere Ergebnisse lieferte die Untersuchung weitergehender Parameter. Die Lymphknotengröße hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,026$). Von den 18 Patienten (9,18%, 15 beobachtet) mit Lymphknotenkapseldurchbruch überlebten nur noch 16,7%, ein hochsignifikanter Einfluss ($p=0,0002$) auf die Überlebensfunktion, der in der multivariaten Analyse ($p=0,010$) bestätigt wurde, konnte nachgewiesen werden. Die Resultate veranlassten uns zur Untersuchung eines weiteren neuen Parameters, der Lymphknotendichte, deren Analyse keinen signifikanten Einfluss ($p=0,284$) auf die Überlebensfunktion ergab.

Die Ergebnisse bezüglich Überleben mit Lymphknotenkapseldurchbruch waren im Vergleich zu Mills und Mitarbeitern geringfügig besser, eine Übersicht gibt Tabelle 38.

Tabelle 38: Ergebnisse Lymphknotenkapselperforation im Vergleich

	<i>aktuelle Studie 2005</i>	<i>Mills 2001</i>
Überleben mit positiven LK	47,2%	29%
Mittleres/ Medianes Überleben ohne LK-Kapselperforation	64 Monate	93 Monate
Mittleres/ Medianes Überleben mit LK-Kapselperforation	21 Monate (p=0,0002)	16 Monate (p=0,0004)

Eine Ursache für die Unterschiede ist in der Art der Datenerfassung zu finden, wobei es sich hier wegen des Zeitraumes und des Studienendes (abschließende Erhebung zum Überleben 12/2004) bei unseren Daten nicht einheitlich um ein 5-Jahres-Überleben handeln kann. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der eigenen Patienten beträgt zwar immerhin 53,5 Monate, kritisch anzumerken ist jedoch, dass einzelne Verlaufsbeobachtungszeiten (1 bis 142 Monate) recht kurz sind, was den Vergleich sicherlich erschwert. Andererseits weist nur ein eigener Patient die genannte kürzeste Nachbeobachtungszeit von 1 Monat auf, der nächstgeringste Zeitraum beträgt 9 Monate, alle übrigen mindestens 15 Monate. 52% der eigenen bezüglich Überleben analysierten 50 Patienten wurden mindestens 48 Monate, 70% mindestens 36 Monate nachbeobachtet. Unsere Werte (s. Tabelle 38) geben den Mittelwert der Überlebenszeit an. Bei den Vergleichsdaten handelt es sich um das mediane Überleben, welches statistisch ermittelt wurde. In der prospektiven Mills-Studie konnten 452 Fälle eines Blasenkarzinoms, welches präoperativ jeweils als cN0M0 eingestuft wurde, erfasst werden. Nach radikaler Zystektomie und pelviner Lymphadenektomie hatten 83 Patienten (18%) einen Lymphknotenbefall, davon 23 im pN1-Stadium, 57 pN2 und 3 pN3. Wir fanden einen vergleichsweise höheren Anteil von Patienten mit positiven Lymphknoten, wobei sich innerhalb dieser Gruppe eine andere Verteilung ergab (pN1: 12,2%, pN2: 13,8%). Die mediane Anzahl der entfernten Lymphknoten war mit 20 (1 bis 40) bzw. 15 (1 bis 52) vergleichbar, die mediane Zahl der befallenen mit jeweils 2 gleich. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 29% bei Mills et al. ist dem anderer Serien vergleichbar, der von uns ermittelte Wert von 47,2% entspricht nicht einem vollen 5-Jahres-Überlebenszeitraum (s. vorn). Einen Lymphknotenkapseldurchbruch hatten 57 der 83 Patienten o.g. Arbeitsgruppe, bei uns nur 18 von 53. Das in der beschriebenen

Arbeit nachgewiesene signifikant kürzere mediane Überleben bei Lymphknoten-Kapselperforation konnte durch unsere Untersuchungen bestätigt werden. Bezüglich der Anzahl befallener Lymphknoten untersuchten die Autoren Gruppen mit weniger als 5 befallenen und mehr als 5 befallenen Lymphknoten, das Überleben war in der ersten Gruppe signifikant besser ($p= 0,0027$). Wir untersuchten hingegen den Einfluss der absoluten Anzahl der positiven Lymphknoten auf die Überlebensfunktion (nicht signifikant), was einen Vergleich dieses Parameters erschwert. Zur Lymphknotengröße, die auch wir als signifikanten Parameter ($p=0,026$) für das Überleben identifizierten, wurden bei Mills und Mitarbeitern noch Unterteilungen in Durchmesser unter und über 0,5 cm gebraucht, wobei die Gruppe mit den Lymphknoten kleiner 0,5 cm im Vergleich signifikant besser abschneidet. Die Seite der nodalen Metastasierung hatte in Abhängigkeit von der Größe Einfluss auf das Überleben, hier untersuchten die Autoren noch selektiv nach Dissektionsgebiet (interne, externe Iliacalgefäße, Fossa obturatoria). Interessant ist die Tatsache, dass in einigen Fällen ein alleiniger nodulärer Befall auf der kontralateralen Seite des Primärtumors zu finden war. Des Weiteren können bei Patienten die überlebten, positive Lymphknoten in allen untersuchten Stationen nachgewiesen werden. Wir konnten bezüglich eines bilateralen Befalls keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nachweisen, die von Mills et al. vorgenommenen Betrachtungen lassen aber weitergehende Schlussfolgerungen zu. Aus den genannten Gründen treten wir, wie die Autoren des Beitrages, für eine komplette beidseitige pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Zystektomie beim invasiven Harnblasenkarzinom unter kurativer Zielsetzung ein. Nach Befunden von Marshall 1952 war festgestellt worden, dass ein klar lateralisierter Primärtumor nur in die ipsilateralen Lymphknoten metastasiert. Diese Ergebnisse schienen später durch weitere Arbeitsgruppen zunächst bestätigt zu werden, so dass vormals eine unilaterale Lymphadenektomie bei in der Harnblase einseitig nachgewiesenem Tumor diskutiert wurde, was aber heute keine Relevanz mehr besitzt (Engelmann, 1987). 36 unserer Patienten hatten einen unilateralen Lymphknoten-Befall, jedoch nur bei 20 entsprach die Seite der Metastasierung auch der Lokalisation des Primärtumors. Diese eigenen Ergebnisse unterscheiden sich eindeutig von den dargelegten der älteren Literatur und bestätigen solche aktueller o.g. Arbeiten. Sowohl die von Engelmann zitierte Arbeitsgruppe um Wishnow et al. (1987) als auch weitere Veröffentlichungen von

Stöckle (1985) und Schwab (1982) propagierten aber eine regional begrenzte pelvine Lymphadenektomie als festen Bestandteil der Zystektomie. Da als häufigste Lokalisationen eines Befalls die externe Iliacal- und Obturatoriusgruppe identifiziert wurden, sollte sich danach das Dissektionsgebiet distal der Arteria iliaca communis erstrecken. Bei allen Patienten mit Befall proximal der Iliaca-Bifurkation wurden zugleich Fernmetastasen beobachtet, so dass eine bilaterale pelvine Lymphknotenentfernung nur für Patienten im lokal begrenzten Stadium ohne Fernmetastasierung als sinnvoll angesehen wurde (Smith et al., 1981). Spätere Arbeiten wiesen dann einen Benefit der Lymphadenektomie zumindest für Patienten mit Mikrometastasen nach. In einer großen Untersuchung von Vieweg und Mitarbeitern (1999) an 764 Patienten mit Zystektomie und Lymphadenektomie über einen 10-Jahres-Zeitraum, konnte bei einer 5-Jahres-Überlebensrate der Gesamtgruppe von 31,2% u.a. nachgewiesen werden, dass die Ausdehnung des nodulären Befalls mit steigender pT-Kategorie wächst. Interessant ist die Feststellung der Autoren, dass einige lymphknotenpositive Patienten mit sonst organbegrenztem Tumor (maximal pT3a) und/oder minimaler nodulärer Absiedlung (N1) von einer radikalen chirurgischen Therapie zu profitieren scheinen, während sich die Prognose bei weiter fortgeschrittener Erkrankung (pT3b-pT4) auf ein 5-Jahres-Überleben von 22% verschlechtert, so dass sich die Schlussfolgerung ergab, dass eine pelvine Lymphadenektomie bei einigen lymphknotenpositiven Patienten therapeutisch kurativ sein kann. Der beobachtete Vorteil sinkt jedoch rapide bei Befall von mehr als einem Lymphknoten (Vieweg et al., 1999). Bei den eigenen Untersuchungen konnte für die Gruppe der nodulär-positiven Fälle kein signifikanter Einfluss der Gesamtanzahl der befallenen Lymphknoten nachgewiesen werden. Wie oben beschrieben, wurde diese Gruppe im Vergleich zur genannten Arbeit durch uns nicht nochmalig unterteilt. Unsere Ergebnisse zeigten jedoch einen signifikanten Einfluss der Größe der befallenen Lymphknoten auf das Überleben. Weitere Autoren wie Herr und Mitarbeiter bestätigten, dass ein Teil der Patienten mit bereits makroskopisch befallenen Lymphknoten bei lokal begrenztem Primärtumor durch eine radikale Zystektomie mit sorgfältiger Lymphadenektomie geheilt werden können. Jedoch kann bei einem makroskopischen Befall die Lymphknotenentfernung auf ein minimales pelvines Gebiet beschränkt werden, weil sich aus einer Erweiterung des Dissektionsgebietes lediglich ein Staging-Effekt, nicht

jedoch ein Einfluss auf die Prognose ergibt. Diese Arbeitsgruppe schlußfolgert aber, dass ohne eine effektive Kontrolle der lokalen Tumorausdehnung im Becken durch chirurgische Maßnahmen diese Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit tumorbedingt versterben würden. Eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, die in den meisten Arbeiten nachgewiesen werden konnte, lässt auf eine mögliche Verbesserung auch der Ergebnisse bezüglich Gesamtüberleben hoffen (Herr et al., 2001).

In der jüngeren Literatur beschrieben andere Autoren die erweiterte Lymphadenektomie über die bisher bekannten Dissektionsgrenzen hinaus und berichteten nun über eine Korrelation zwischen der Radikalität der Lymphadenektomie und der Prognose, so dass eine Diskussion über einen resultierenden Überlebensvorteil bei Anwendung dieser Methode ermöglicht wurde (Poulsen et al., 1998). Eine ägyptische Gruppe um Abdel-Latif untersuchte 418 Behandlungsfälle mittels Zystektomie und pelviner Lymphadenektomie retrospektiv und fand eine Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit von pT-Stadium und Anzahl befallener Lymphknoten für die Gruppe der N⁺-Patienten sowie eine schwache Korrelation zwischen der Anzahl entfernter und der Anzahl befallener Lymphknoten, die in einer weiteren Studie an 200 Patienten der selben Einrichtung mit nun extendierter Lymphknotendissektion bestätigt wurde. Als unabhängige Faktoren für die Inzidenz einer lymphogenen Aussaat wurde neben der pT-Kategorie und dem Grading die lymphovaskuläre Invasion identifiziert. Eine prospektive Studie mit anatomisch definiertem Mapping entfernter Lymphknoten wurde als notwendig erachtet, um die optimale Ausdehnung des Dissektionsgebietes festzulegen (Abdel-Latif et al., 2004). In der erwähnten weiteren unizentrischen Studie, in die Patienten mit ausgedehntem Dissektionsgebiet bis in den Bereich der Arteria mesenterica inferior eingingen, wurden dann die einzelnen anatomischen Dissektionslevel genau unterteilt und getrennt histologisch untersucht. Hierbei fand sich in 22 Fällen mit Befall eines einzelnen Lymphknotens dieser in jedem Fall in der sogenannten endopelvinen Region (interne iliaca und Obturatoriusgruppe), was die Autoren zu der Aussage veranlasste, dass dieses Gebiet einer Wächter (sentinel)- Region entspricht. Da sich auch keine Sprünge bezüglich der Lokalisation der lymphogenen Metastasierung fanden, ging man davon aus, dass negative Lymphknoten in dieser Region darauf hinweisen, dass eine proximale Lymphadenektomie hier nicht notwendig sei (Abol-Enein et al., 2004). Die

Arbeitsgruppe um Leißner veröffentlichte erstmals im Jahr 2000 Daten von 447 Patienten eines Zeitraumes von 1986 bis 1997, die eine extensive Lymphadenektomie als potentiell kurative therapeutische Maßnahme identifizierten. Die retrospektive Evaluation des Stellenwertes der Lymphadenektomie wurde fortgeführt (2002/ 2005: 484 Patienten) und durch eine prospektive multizentrische Untersuchung zur Ausdehnung der Lymphknotenentfernung (290 Fälle) ergänzt, sodass später neue Veröffentlichungen einer Gruppe mit weiteren Daten erschienen. Im retrospektiven Teil fand sich ein Mittelwert entfernter Lymphknoten von 14,3, wobei sich keine Korrelation mit der Anzahl tumorpositiver Lymphknoten bzw. mit dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen zeigte. Dies entspricht den von uns ermittelten Ergebnissen, ähnlich fällt auch ein Vergleich der Resultate der adjuvanten Chemotherapie aus. Patienten mit und ohne Chemotherapie bei organüberschreitendem Tumor unterscheiden sich danach nicht in ihrer Prognose ($p=0,42$). Im Gesamtkollektiv hatten Patienten mit bis zu 14 entfernten Lymphknoten eine signifikant schlechtere Prognose als solche mit 15 oder mehr Lymphknoten. Ein wichtiger Aspekt ist die Häufigkeit des Befalls in den verschiedenen Ebenen, so waren 18,6% der positiven Lymphknoten zwischen Iliakalgabel und Aortenbifurkation und 6,6% proximal der Aortenbifurkation zu finden. Die höchste Frequenz an positiven Lymphknoten fand sich in beiden Obturatoriusfeldern. Die bevorzugten Metastasierungswege konnten herausgearbeitet werden, diese beginnen bei einseitigen Tumoren ipsilateral in der Fossa obturatoria, um dann nach ipsi- und kontralateral bis zur Ebene der Aortenbifurkation zu springen. Etwa ein Drittel der streng einseitigen Tumoren hatte auch Metastasen auf der Gegenseite. Der nachgewiesene signifikante Vorteil bei Entfernung von 15 und mehr Lymphknoten und ein statistischer Zusammenhang zwischen Operateur und Anzahl entfernter Lymphknoten und Prognose ließ die Autoren schließen, dass eine ausgedehnte Lymphadenektomie sinnvoll ist, die craniale Begrenzung sollte zumindest die Höhe der Aortenbifurkation sein. Dabei wurde hervorgehoben, dass der mangelnde Standard und uneinheitliches Vorgehen bei der Entfernung der Lymphknoten ein negativ zu wertender Faktor waren (Leißner et al., 2005; 2002; 2000). Die bisherigen Resultate der prospektiven multizentrischen Untersuchung von 290 Patienten wurden 2004 veröffentlicht. Alle Patienten wurden zystektomiert und erhielten eine extendierte radikale Lymphadenektomie, die craniale Begrenzung des Dissektionsgebietes lag im

Bereich der Arteria mesenterica inferior, laterale Grenze war der Nervus genitofemoralis und die caudale der Beckenboden. Die entfernten Lymphknoten, im Mittel 43,1, wurden nach 12 genau definierten anatomischen Lokalisationen mikroskopisch untersucht. Bei 27,9%, nahezu exakt der gleiche Anteil wie bei den eigenen Patienten, fanden sich Lymphknotenmetastasen. Ein genau zu definierender sentinel-Lymphknoten wurde nicht identifiziert. Die Autoren sprachen sich für die Durchführung der erweiterten radikalen Lymphadenektomie im Rahmen einer Zystektomie aus, um möglichst alle befallenen Lymphknoten der unterschiedlichen Level komplett entfernen zu können (Leissner, Ghoneim et al., 2004). Bei den eigenen Patienten fanden sich bezüglich der Lokalisation des Befalls ähnliche Ergebnisse. Eine alleinige unilaterale Lymphadenektomie, wie in früheren Arbeiten (siehe oben) für den einseitigen Primärtumor angedacht, kann danach nicht Gegenstand der Diskussion sein. Die Unverzichtbarkeit einer bilateralen Lymphknotendisektion wird von sämtlichen Autoren der beschriebenen neuen Literatur unterstrichen. Bezüglich der extendierten Lymphadenektomie fand sich bei der eigenen Analyse kein signifikanter Einfluss auf die Überlebensfunktion ($p=0,246$). Allerdings war der Mittelwert der Überlebenszeit bei den ausgedehnt lymphadenektomierten mit 66 Monaten höher als in der Gruppe der ausschließlich konventionell pelvin ausgeräumten Patienten mit 41 Monaten, was unter Berücksichtigung der relativ geringen Anzahl nachzubeobachtender eigener Patienten der entsprechenden Subgruppe (15 Patienten mit N+ erhielten eine extendierte Lymphadenektomie, s. Tabelle 34) trotz der nicht nachgewiesenen statistischen Signifikanz als Hinweis für einen möglichen Vorteil einer erweiterten Lymphadenektomie zu werten sein könnte. Die Beschreibung des gewählten erweiterten Dissektionsgebietes der eigenen Gruppe zeigt wie bei Leißner et al. eine uneinheitliche Ausdehnung. Anders als beim Prostatakarzinom, wo die anatomisch adäquate, extendierte pelvine Lymphadenektomie (EPLA) die Lymphknotenstationen der A. iliaca communis bis zur Ureterkreuzung, der A. iliaca externa und interna sowie der Fossa obturatoria einschließt, wurde die anatomische Ausdehnung der Lymphknotendisektion im Rahmen der Zystektomie bisher noch nicht standardisiert, worauf Heidenreich et al. kürzlich hinwies. Die Autoren stellen weiterhin fest, dass die EPLA, deren therapieassoziierte Morbidität sich nicht von der Standard-Lymphadenektomie unterscheidet, beim Harnblasenkarzinom in der Verbesserung des

progressionsfreien Intervalls, nicht aber des tumorspezifischen Gesamtüberlebens resultiert (Heidenreich et al., 2005). Das Ergebnis der eigenen Analyse, wonach kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen wurde, geht mit dieser Feststellung konform. Die Notwendigkeit einer standardisierten Lymphknotendisektion wird durch die gefundenen Ergebnisse unterstrichen.

Ghoneim und Mitarbeiter bestätigten nach Analyse von Daten einer großen Serie von 1026 Fällen gute Ergebnisse der radikalen Zystektomie mit Harnableitung bei einer postoperativen Mortalität von 4% und tumorfreiem 5-Jahres-Überleben von 48%, wobei nur ein Anteil von 22% ein Transitionalzellkarzinom aufwies (Ghoneim et al., 1997, 2000). Eine große Langzeit-Untersuchung von 1054 Patienten, die durch eine radikale Zystektomie therapiert wurden, veröffentlichten Stein et al.. Dabei fanden sich bei 24% Lymphknotenmetastasen gegenüber 27% bei unseren Patienten. Für diese Gruppe betrug das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben 35%, nach 10 Jahren überlebten noch 34%, was als sehr hoch angesehen werden kann. Patienten mit weniger als 5 befallenen Lymphknoten und organbegrenztem Tumor hatten signifikant bessere Überlebensraten. Die mit insgesamt 28% angegebenen frühen Komplikationen liegen bei dieser sehr großen Fallzahl über den von uns gefundenen (10,7%), perioperative Todesfälle traten bei 2,5% aller Erkrankten auf, gegenüber 1,5% bei uns. Im Zeitraum von 1971 bis 1997 erhielten 38% einen orthotopen Blasenersatz gegenüber 39,2% von unseren Patienten. 25% der 1054 gegenüber 35,2% von unseren 204 wurden mit einem Conduit versorgt und 35% gegenüber 22,1% mit einem kontinenten Pouchsystem. Die guten Gesamtüberlebensraten, die klinischen Ergebnisse insgesamt, die akzeptablen Komplikationsraten und die exzellenten lokalen Rezidivraten aller Patienten dieser großen Gruppe unterstützen ein aggressives chirurgisches Management des invasiven Blasenkarzinoms (Stein et al., 2001). Die vergleichbaren eigenen Daten zu Morbidität bzw. Komplikationen und Harnableitung lassen uns ebenfalls zu dieser Schlussfolgerung kommen.

In der eigenen Analyse wurde die Größe des Primärtumors in der Blase in der Gruppe der lymphknoten-positiven Patienten als hochsignifikanter Faktor für das Überleben ($p=0,005$) identifiziert, was sich in der multivariaten Analyse ($p=0,061$) bestätigte. Zur Rolle der Tumorgöße finden sich für das muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase in der Literatur kaum Daten, jedoch ist bekannt, dass für das oberflächliche

Karzinom mit zunehmender Größe des Tumors ein steigendes Rezidivrisiko besteht. Wie oben beschrieben ist weiterhin bekannt, dass mit zunehmender Invasionstiefe der Anteil schlecht differenzierter Karzinome und die Wahrscheinlichkeit von Metastasen zunimmt. Bei der von uns untersuchten Gruppe handelt es sich um Patienten mit lymphogener Metastasierung bei einem muskelinvasiven Tumor, sodass hier der Anteil der Tumoren mit hohem Malignitätsgrad und entsprechender Invasionstiefe höher sein dürfte als im Gesamtkollektiv. Die Signifikanz der Tumorgöße dürfte somit auch eine größere Tumormasse bedeuten und ist im Zusammenhang mit der T-Klassifikation zu werten. Therapeutisch ergeben sich daraus nur insofern Konsequenzen, als dass die Bedeutung einer sorgfältigen, tumorchirurgisch einwandfreien Vorgehensweise dadurch untermauert wird. Überraschend konnten wir bezüglich der Hämangiosis carcinomatosa als alleinigem Parameter und des Gradings keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensfunktion nachweisen, wobei bei erstgenanntem Faktor sicherlich die geringe Anzahl der nachbeobachteten Fälle dieser Subgruppe eine negative Rolle spielte, da nur 5 lymphknotenpositive Patienten eine Hämangiosis carcinomatosa aufwiesen. Diese Ergebnisse werden ausserdem erklärbar durch die Tatsache, dass die Gruppe lymphknoten-positiver Patienten mit ohnehin schlechterer Prognose auf den Einfluss der genannten Faktoren untersucht wurden.

Singh et al. (2005) stellten eine Co-Inzidenz zwischen Prostatakarzinom und Transitionalzellkarzinom fest und werteten dies als Hinweis auf eine gemeinsame genetische, stoffwechselbedingte oder andere Ursache. In der Studie hatten 12,08% der Männer mit initialem Urothelkarzinom auch ein Prostatakarzinom. Wir werteten die eigenen Daten hinsichtlich des Vorliegens eines Zweitmalignoms der Prostata aus. In unserer Untersuchung wurde bei 23,07% der operierten Männer in der Histologie ein organotypisches Adenokarzinom der Prostata gefunden. Bei den Patienten mit lymphogener Metastasierung des Urothelkarzinoms der Harnblase und synchronem Zweitkarzinom der Prostata fanden wir in der statistischen Analyse keinen signifikanten Einfluss des Prostatakarzinoms auf den Überlebenszeitraum ($p=0,176$). Bei der kritischen Bewertung dieser eigenen Resultate fällt jedoch auf, dass die genannte Subgruppe nur durch 5 Patienten gebildet wird (Tabelle30). Die Ergebnisse sind unter den Gesichtspunkten zu bewerten, dass bei diesen Patienten das Harnblasenkarzinom wegen der lymphogenen Metastasierung klinisch führend war, es sich um inzidentelle

Prostatakarzinome handelte und im Rahmen der Zystoprostatovesikulektomie die tumortragende Prostata nach den Regeln der Tumorchirurgie mit der geforderten Radikalität bei jeweils tumorfreien Schnitträndern im Sinne einer R0-Resektion mit entfernt wurde. Aus dem Vorhandensein eines Prostatakarzinoms als Zweitumor ergab sich bei dieser Patientengruppe kein nachteiliger Einfluss auf das Überleben, es zog keine therapeutischen Konsequenzen nach sich.

5.3. Molekulare Marker und Chemotherapieresistenz

Nachdem nach den eigenen Ergebnissen die extranodale Ausbreitung des Tumors und die Lymphknotengröße einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben, stellt sich unter Berücksichtigung der geschilderten Überlebensraten nach Chemotherapie die Frage nach einer Chemotherapie-Resistenz und nach molekularen Markern.

Bereits in älteren Arbeiten wurden neben den bekannten bzw. länger diskutierten klinischen bzw. pathologischen prognostischen Faktoren neue Marker untersucht. Abel nannte zum Beispiel Marker-Chromosomen mit einer erheblichen prognostischen Bedeutung bezüglich Rezidivrate, 5-Jahres-Überleben und Infiltrationstiefe, ohne jedoch Tumormarker für das Harnblasenkarzinom mit Wert für Diagnostik und Verlaufskontrolle in Aussicht zu stellen (Abel, 1988). Durch die Erforschung der molekularbiologischen Grundlagen von Karzinogenese und Tumorprogression wurde eine Vielzahl potentiell diagnostischer und prognostischer Marker für das Harnblasenkarzinom beschrieben (Kausch, Böhle, 2000; Zhang et al., 2003; Gawron et al., 2005). Wie unter 1.4.3.3. einleitend angemerkt, ist bekannt, dass die lymphatische Invasion und Mitosefraktion, Gefäßdichte, Angiogenesefaktoren, Proliferationsmarker (vermehrte Expression von Ki-67 korreliert mit höherem Progressionsrisiko; positive MRP-1/CD9-Expression signifikant mit einer langsameren Tumorprogression verbunden), Protoonkogene, Epi-dermal-growth-factor-Rezeptor und zellzyklusregulierende Gene eine Bedeutung als prognostische Faktoren haben könnten. Bernardini et al. (2001) wiesen an 58 Patienten mit Blasenkarzinom nach, dass der Serumspiegel des vascular endothelial growth factor mit dem Tumorstadium, dem Tumorgrading, der Gefäßinvasion und einem Carcinoma in situ signifikant assoziiert ist. Patienten mit Metastasen hatten einen signifikant höheren Wert als solche mit lokal begrenzter Erkrankung.

Das zelluläre Fibronectin (cFN), ein Glykoprotein, scheint hinsichtlich Invasion und Progressionsverhalten eine zunehmende Bedeutung zu erlangen, was Ergebnisse von Hegele et al. (2003) untermauern. Jedoch müssen zukünftige Studien die Rolle als anwendbarer Tumormarker noch klären.

Die Cyclooxygenase-2 zeigt bei Tumoren unterschiedliche Einflüsse, bei invasiven Blasenkarzinomen wurde in der großen Mehrheit eine Cox-2-Expression gefunden. Dabei besteht bei chemotherapierten Patienten ein signifikanter Zusammenhang der Cox-2-Expression mit schlechterem Gesamtüberleben, sodass es ein interessantes molekulares Target für Diagnostik und Therapie zu sein scheint (Wülfing et al., 2004).

Immunhistochemisch konnte des Weiteren eine hochregulierte Her2/neu – Expression beim invasiven Blasenkarzinom nachgewiesen werden. Die Überexprimierung dieses Onkoproteins hat erheblichen Einfluss bei der malignen Zellproliferation, Metastasierung und Angiogenese mit statistischem Zusammenhang bzw. Korrelation mit klinischen Daten wie dem Lymphknotenstatus, einer Lymphangiosis carcinomatosa sowie einer Fernmetastasierung (Wülfing et al., 2005; Mhawech, 2003). In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2000 wurde zusammenfassend die Datenlage zur Ki-67 – und p53-Expression, dem Matrixmetalloproteinasekomplex und der Angiogenese als vielversprechend angesehen (Kausch, Böhle, 2000). Der p53-Status hat Einfluss auf die Prognose des muskelinvasiven Tumors. Für den klinischen Verlauf des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms wurden im Zusammenhang mit dem Grading immunhistochemisch der positive Proliferationsstatus (PCNA, >60% der Zellen) bzw. das positive p53, einem Tumor-Suppressor-Gen, als signifikante prognostische Faktoren für die Progression identifiziert (Kuczyk, 1995). Shariat et al. haben 2004 nachgewiesen, dass die Expression des mutierten p53-Proteins in Kombination mit einer alterierten Expression von p16 mit einem signifikant erhöhten Progressionsrisiko und einem signifikant schlechteren Langzeitüberleben assoziiert ist.

Ein Korrektur-Mechanismus zum Schutz der genetischen Stabilität während der Replikation oder durch chemisch induzierte Schäden ist das mismatch repair genes (Deguchi et al., 2003). DNA mismatch repair findet sich in normalen menschlichen Urothelzellen, in-vitro – Untersuchungen zeigten eine interindividuelle Variabilität bei der Expression (Crallan et al., 2002). Ein mismatch repair (MMR) – Mangel ist ein häufig beteiligter Faktor bei der Progression des Harnblasenkarzinoms. Die wechselnde

Expression von MMR führt zu einem teilweisen Verlust der MMR-Aktivität, die mit dem invasiven Blasenkarzinom assoziiert ist (Thykjaer et al., 2001). Für andere Tumore, wie das hereditäre nicht-polypöse colorektale Karzinom, wurde ein Zusammenhang zwischen der sog. Mikrosatelliten-Instabilität (MSI), dem Grad der Malignität und dem MMR gefunden, beim Transitionalzellkarzinom ist nach Untersuchungen von Catto und Mitarbeitern diese Verbindung zwischen MSI und MMR-Expression nicht vorhanden. Die unterschiedliche Expression der MMR-Proteine hMLH1 und hMSH2 steht in Verbindung mit dem Grad der Malignität, dem Stadium und damit der Prognose des Harnblasenkarzinoms (Catto et al., 2003; Ji et al., 2001; Kassem et al., 2001; Yamada et al., 2003). Weitere andere urologische Tumore weisen ähnliche Zusammenhänge auf. Bei Untersuchungen mittels immunhistochemischen Techniken und PCR fanden sich signifikant geringere Expressionsraten von hMLH1 und hMSH3 mRNA in Nierenzellkarzinomgewebe im Vergleich zu normalem Gewebe. Auch für das Prostatakarzinom finden sich Hinweise, dass die mismatch repair gene Expression eine große biologische und klinische Rolle spielen könnte (Leach, 2002). Die Arbeitsgruppe um von Knobloch und Mitarbeiter (2001) nutzte eine MSA (fluorescent microsatellite analysis) zur Untersuchung von Serum – DNA- und DNA-Alterationen aus dem Urinsediment an 39 konsekutiven Patienten mit Transitionalzellkarzinom der Blase. Es wurden frischer Tumor, peripheres Blut, Serum und Spontanurin der Patienten gesammelt. In 84,4% der Fälle wurden Serum-DNA-Alterationen identifiziert, tumorspezifische Urin-DNA-Alterationen wiesen in 72% der Fälle auf die Diagnose hin. Keine der gesunden Kontrollen zeigte solche DNA-Veränderungen. Die Identifikation der Alterationen stand nicht im Zusammenhang mit dem Tumorstadium oder Grading.

Von zunehmender klinischer Bedeutung könnten Studien zu Proteinen mit Multiresistenz gegenüber Chemotherapeutika sein. Bereits 1991 erkannte Sternberg die Bedeutung der Erforschung molekularer Indikatoren einer Medikamentenresistenz an und propagierte die Untersuchung u.a. des p-Glykoproteins. In immunhistochemischen Analysen beim Blasenkarzinom fand sich später eine signifikante Erhöhung von multidrug-associated resistant proteins (MRP), P-Glycoprotein (PgP), P53 und Bcl-2 mit steigendem Tumorgrad. Die Expression dieser vier Proteine könnte der entscheidende Faktor für ein Versagen der Chemotherapie sein (Chen et al., 2001). Die

erhöhte Regulation der Bcl-2-Protein-Expression wurde ebenfalls von Hong und Mitarbeitern (2002) als ein möglicher Mechanismus der Cisplatin-Resistenz in Blasenkarzinomzelllinien identifiziert und eine Reversibilität der Resistenz diskutiert. Interessant erscheint hierbei auch die Tatsache, dass sich eine Resistenz gegenüber einzelnen Substanzen unter bzw. nach Therapie, ähnlich wie bei Antibiotika, zu bilden scheint. Tada et al.(2002) fanden eine Erhöhung von P-Glycoprotein/ multidrug resistance (MDR1) sowie den multidrug resistance- Proteinen 1 (MRP1), 2 (MRP2) und 3 (MRP3) in Rezidiv- bzw. Residualtumoren gegenüber unbehandelten Primärtumoren nach chemotherapeutischer Behandlung mit Doxorubicin. Bei in-vitro-Versuchen konnten Kreuzresistenzen nachgewiesen werden. Pu und Mitarbeiter (2001) fanden im Zell-Modell für das Blasenkarzinom eine starke Kreuzresistenz Cisplatin-resistenter Tumorzellen gegenüber Paclitaxel, während Paclitaxel-resistente Zellen sensibel gegenüber Cisplatin waren. Dieser Effekt ist für die optimale Reihenfolge der Applikation einzelner Substanzen von großer klinischer Bedeutung, sodass in dem beschriebenen Fall die Gabe von Paclitaxel 24 Stunden vor Cisplatin empfohlen wurde.

5.4. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die retrospektive Evaluierung der eigenen Daten und das Literaturstudium machten deutlich, dass es schwierig ist, angemessene Fallzahlen zu erreichen. So ist ein langer Zeitraum erforderlich, um bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase die unter kurativer Zielsetzung einer Zystektomie unterzogen wurden, eine größere Zahl von lymphknotenpositiven Fällen erfassen zu können. In der Literatur findet sich diese Problematik häufig. In der angeführten, von Stöckle 1985 veröffentlichten Referatsarbeit zur pelvinen Lymphadenektomie, wurden in einem 20-Jahres-Zeitraum von 1960 bis 1980 insgesamt 57 Patienten mit positiven Lymphknoten untersucht. Auch die vorn zitierten neueren Arbeiten führen zu der Erkenntnis, dass ausreichende Fallzahlen nur durch lange Erfassungszeiträume zu erreichen sind, was unizentrische Untersuchungen erschwert. Im retrospektiven Teil der Veröffentlichung von 2002 der Arbeitsgruppe um Leißner und Mitarbeiter konnten 484 zystektomierte Patienten in einem Zeitraum von 13 Jahren beobachtet werden. Ghoneim et al. erreichten eine hohe Fallzahl von 1026 Zystektomien über eine Betrachtung von 21 Jahren. In der aktuellen Arbeit der Berner Arbeitsgruppe um Fleischmann und Studer von 2005 zur

extranodalen Tumorausbreitung wurden 101 von 124 eingeschlossenen Patienten mit Lymphknotenmetastasen eines Zeitraumes zwischen 1985 bis 2000 evaluiert. Nach dem Literaturstudium wurde für die eigene Untersuchung ein angemessen erscheinender Zeitraum von 1993 bis 2004 gewählt, sodass 53 von 196 Patienten mit Lymphknotenbefall erfasst werden konnten. Im Vergleich mit genannten Studien entsprechen die eigenen den zu erwartenden Fallzahlen. Es resultierten daraus einzelne Subgruppen mit geringer Fallzahl, sodass einige Ergebnisse unter den geschilderten Gesichtspunkten nur zu eingeschränkten Aussagen führen konnten. In den Abschnitten 5.1. und 5.2. wurde darauf bei der Diskussion einzelner Parameter gezielt kritisch hingewiesen. Trotz teilweise kleiner Subgruppen war die Auswertung auch dieser Daten, z.B. zur Hämangiosis carcinomatosa oder zum inzidentellen Prostatakarzinom, insbesondere aber zur extendierten Lymphadenektomie als prognostischem Faktor, von Interesse. Der Tatsache, dass bisher vorrangig retrospektive, unizentrische Analysen mit begrenzten Fallzahlen z.B. zur prognostischen Bedeutung der erweiterten Lymphknotendissektion vorlagen, trägt die erwähnte laufende nun prospektive multizentrische Studie mit bisher 290 radikalen Zystektomien Rechnung (Leissner, Ghoneim et al., 2004). In der Veröffentlichung von 2004 fanden sich bei 27,9% der Patienten Lymphknotenmetastasen. Diese Zahl wurde durch die eigenen Daten nahezu exakt bestätigt (27%). In Kenntnis der in der Literatur veröffentlichten aktuellen Datenlage und unter kritischer Berücksichtigung der zwangsläufig zu erwartenden begrenzten Fallzahlen resultierten dennoch eine Reihe interessanter Schlussfolgerungen, auf die nachfolgend eingegangen wird.

Nach den eigenen Ergebnissen und der Literatur sind klinisch-anamnestische und pathologische Prognosefaktoren bedeutsam. Insbesondere die histopathologischen Parameter sollten neben Angaben zur Größe der befallenen Lymphknoten jedoch durch weitergehende, wie z.B. Lymphknotenkapselperforation ergänzt werden. Die Berner Arbeitsgruppe von Fleischmann et al. (2005) erkannte bei der Analyse von 101 lymphknotenpositiven Patienten die Perforation der Lymphknotenkapsel als härtesten prognostischen Faktor für das rezidivfreie Überleben. Mit der „extranodalen Extension“ wurde in der eigenen Untersuchung ein neuer Prognosemarker von immenser klinischer Bedeutung identifiziert, der in Zukunft für die Patientenselektion bezüglich Radikalität der Operation und Wahl der adjuvanten Therapie eine Rolle spielen könnte. Die stetige

Entwicklung bildgebender Verfahren sollte Lymphknotenmetastasen in Zukunft sicherer detektieren, sodass ein präziseres präoperatives Staging als es bislang möglich ist, das Ziel sein sollte (Gottfried et al., 1993; Hamm, 1994). Das Erreichen dieses Ziels muss derzeit mit Skepsis gesehen werden. Unsere Untersuchungen zeigten, dass befallene Lymphknoten zwischen 0,1 cm und 5 cm groß waren, zumindest die sichere Identifizierung kleinerer Metastasen allein über eine radiologische Größenermittlung erscheint weiterhin unwahrscheinlich. Zeigen hingegen Lymphknoten in der CT-Diagnostik bereits eine suspekta Vergrößerung, handelt es sich in 90% der Fälle um einen Lymphknotenbefall, sodass für diese Gruppe eine reine diagnostische Lymphadenektomie nicht sinnvoll ist (Hörtl und Jakse, 1995; Gschwend, 2000). Eine laparoskopische pelvine Staging-Lymphadenektomie vor geplanter radikaler Zystektomie bei organbegrenztem Tumor und unauffälliger präoperativer CT ist, wie die Autoren bereits 1995 argumentierten, bei einer Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall von 15 bis 25% (eigene Daten: 27%) weiterhin nicht gerechtfertigt, zumal Berichte über sentinel- Lymphknoten umstritten sind (Leissner, Ghoneim et al., 2004). Die Operation wird dadurch verlängert oder eine zweite Sitzung macht sich erforderlich, therapeutische Konsequenzen durch die zusätzlichen Informationen ergeben sich nicht. Neuere diagnostische Methoden wie die Positronen-Emissions-Tomografie mit 2-[(18)F]-2-deoxy-D-Glucose (FDG-PET) sind noch nicht ausreichend untersucht, nicht flächendeckend verfügbar und zu kostenintensiv für einen Einsatz im Staging, so dass sie bislang nicht in der Routine-Diagnostik verwendet werden. Eine Untersuchung von Heicappel et al. (1999) zeigte an 8 Patienten mit Harnblasen- und 17 mit Prostatakarzinom für die FDG-PET vor pelviner Lymphadenektomie eine respektable Detektionsrate, wobei die geringe Anzahl untersuchter Patienten keine weiteren Schlussfolgerungen zulässt. Die kleinste identifizierte Lymphknotenmetastase war eine Mikrometastase und hatte einen Durchmesser von nur 0,9 cm, falsch positive Resultate waren nicht zu beobachten. Die ersten Ergebnisse lassen jedoch annehmen, dass es sich in Zukunft um ein wertvolles diagnostisches Instrument für das Lymphknoten-Staging bei Harnblasen- und Prostatakarzinom handeln könnte. Für das Staging des Prostatakarzinoms mittels Magnetresonanztomografie wurden von Beyersdorff und Mitarbeitern (2003) neue Optionen veröffentlicht. Die Autoren verglichen die Abbildungsqualität und die Genauigkeit des Stagings von drei

unterschiedlichen Spulensystemen bei 49 Patienten vor radikaler Prostatektomie. Eine Richtigkeit des lokalen Tumorstagings fand sich in 59%, wobei die besten Ergebnisse mit einer Kombinationsspule bzw. einem endorektalen Spulensystem erzielt werden konnten. Untersuchungen zu Lymphknotenveränderungen fanden sich in dieser Arbeit nicht. Sherif et al. untersuchten an 13 Patienten die Wertigkeit einer Detektion von sentinel-Lymphknoten. Dabei wird eine radioaktive Trägersubstanz mit patentblauer Farbe transurethral an 4 Seiten um die Primärtumorlokalisation appliziert und anschließend lymphoszintigrafisch der entsprechende Lymphknoten mit gesteigerter Aktivität gesucht. In 85% wurden sentinel-Lymphknoten gefunden, 4 Patienten hatten einen histologischen Nachweis von Tumorzellen ausschließlich im detektierten Lymphknoten. Die Ergebnisse dieser kleinen Patientengruppe gaben Anlass zu der Aussage, dass sentinel-Lymphknoten bei Patienten mit Harnblasenkarzinom detektiert werden können, wobei auch diesbezüglich keine Empfehlung zur Anwendung in der klinischen Routinediagnostik ausgesprochen werden konnte (Sherif et al., 2001). In einer aktuellen Arbeit dieser Arbeitsgruppe (2005) wurde bei 14 Patienten, die eine Zystektomie erhielten, die anti-tumorale Lymphozytenfunktion in sentinel-Lymphknoten untersucht. Bei 12 von 14 Patienten wurden sentinel-Lymphknoten identifiziert, in diesen waren „tumor-reaktive“ Lymphozyten nachweisbar. Diese Zellen zeigten in vitro nach Restimulation eine immunologische Funktion, was möglicherweise Rückschlüsse auf die Tumorexpansion zulässt (Marits et al., 2005).

Auf anatomisch exakte histopathologische Untersuchungen im Zusammenhang mit der extendierten Lymphadenektomie und mögliche sentinel-Regionen wurde bereits oben eingegangen.

Eine aggressivere Strategie bei der Ausdehnung des Lymphknotendissektionsgebietes erscheint für bestimmte Patientengruppen sinnvoll (Poulsen et al., 1998). Nachdem von Leißner und Mitarbeitern nachgewiesen wurde, dass cranial der Iliacalgabel noch ca. 20% bis 25% der Lymphknotenmetastasen lokalisiert sein können, selbst bei streng einseitigem Primärtumor die lymphatischen Absiedlungen sowohl ipsi- als auch kontralateral auftreten, können Patienten mit organbegrenztem Tumor und Lymphknotenmikrometastasen, deren Erfassung durch die Erweiterung des Dissektionsgebietes verbessert wird, von der extendierten Lymphadenektomie profitieren. Da die bildgebenden diagnostischen Möglichkeiten des Stagings

eingeschränkt sind und die präoperative Identifizierung solcher Lymphknotenmetastasen unwahrscheinlich ist, sollte die radikale Zystektomie bei diesen Patienten mit muskelinvasivem Harnblasentumor mit einer extendierten pelvinen Lymphadenektomie erfolgen. Es resultiert eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, jedoch nicht des Gesamtüberlebens (Heidenreich et al., 2005). Nachfolgende prospektive Studien - wie von der AUO geplant und begonnen - müssen den potenziell kurativen, therapeutischen Stellenwert der extendierten Lymphadenektomie ± adjuvanter Chemotherapie untersuchen (Heidenreich, 2004; Leißner, 2002, 2005). Richtlinien für die pelvine Lymphadenektomie bei der radikalen Zystektomie sollten, ähnlich wie bei anderen soliden Tumoren, erarbeitet werden. Die prognostische Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie bleibt weiter umstritten (Sternberg et al., 2000). Neue molekulare Marker, die derzeit in der klinischen Praxis noch keine Rolle spielen, erlangen zunehmende Bedeutung und sollten Gegenstand weiterer Studien sein. Sie könnten Patienten mit hohem Progressionsrisiko oder vermeintlicher Chemoresistenz identifizieren und so einer gezielten aggressiven, verbesserten chirurgischen und / oder adjuvanten Therapie den Weg weisen. Eine günstigere Patientenselektion mit dem Ziel der Optimierung der Behandlung kann dadurch erreicht werden.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen der Dissertation wurde eine retrospektive Analyse von 196 Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase nach radikaler Zystektomie und pelviner Lymphadenektomie durchgeführt, um Prognosefaktoren für das Überleben zu identifizieren. Die Ergebnisse wurden bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 53,5 Monaten evaluiert. Bei 53 Patienten wurden Lymphknotenmetastasen histologisch gesichert, das mittlere Alter dieser Gruppe betrug 66,1 Jahre. Im Mittel wurden beim Gesamtkollektiv 16,5 (1 bis 52) Lymphknoten entfernt, wobei insgesamt 35 Patienten eine ausgedehnte Lymphadenektomie erhielten. Die Daten der lymphknotenpositiven Fälle wurden weitergehend untersucht, für einzelne bekannte sowie neue Faktoren erfolgte eine statistische Analyse hinsichtlich der Überlebensfunktion. Ein signifikanter Einfluss auf das Überleben wurde für die Faktoren „Grösse der befallenen Lymphknoten“ ($p=0,026$), „pT-Klassifikation“ ($p=0,002$) sowie „Größe des Blasentumors“ ($p=0,005$), ein hochsignifikanter Einfluss für „Lymphknotenkapselperforation“ ($p=0,0002$) und „Lymphangiosis carcinomatosa“ ($p=0,0028$) nachgewiesen. In der multivariaten Analyse wurden die Parameter „Lymphknotenkapselperforation“ ($p=0,010$) und „Größe des Blasentumors“ ($p=0,061$) als signifikant identifiziert. Patienten mit extendierter Lymphadenektomie und Lymphknotenbefall überlebten im Mittel 66 Monate, ohne Ausdehnung des Dissektionsgebietes 41 Monate, ein signifikanter Einfluss wurde jedoch statistisch nicht nachgewiesen ($p=0,246$). Eine adjuvante Chemotherapie ergab keine signifikante Verbesserung des Überlebenszeitraums ($p=0,215$), wobei die Patienten aus der Gruppe mit Lymphknotenbefall und Chemotherapie im Mittel mit 54 Monaten länger überlebten, als diejenigen ohne adjuvante Behandlung mit 28 Monaten.

Neben bekannten histopathologischen Parametern wurde für die extranodale Tumorausbreitung ein hochsignifikanter Einfluss auf das Überleben ermittelt. Mit diesem neuen prognostischen Faktor konnte ein Marker von immenser klinischer Bedeutung identifiziert werden. Dieser Parameter, sowie möglicherweise hinsichtlich Chemoresistenz auch molekulare Marker, könnte in Zukunft die Patientenselektion bezüglich Radikalität der Operation und Wahl der adjuvanten Therapie beeinflussen. Die radikale Zystektomie sollte mit einer beidseitigen pelvinen Lymphadenektomie erfolgen. Patienten mit organbegrenztem Tumor und Lymphknotenmikrometastasen

können von einer extendierten Lymphadenektomie profitieren. Es resultiert eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, jedoch nicht des Gesamtüberlebens. Begonnene prospektive Studien müssen den potenziell kurativen therapeutischen Stellenwert einer extendierten Lymphadenektomie klären und einen Standard für die Ausdehnung der pelvinen Lymphknotenentfernung definieren.

7. Literaturverzeichnis

Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, Ghoneim MA : Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy : incidence and prognosis. J Urol 2004 Jul; 172(1): 85-9.

Abel PD: Prognostic indices in transitional cell carcinoma of the bladder. Brit J Urol 1988; 62: 103-109

Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, Abdel-Latif M, Ghoneim MA: Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study- a single center experience. J Urol 2004 Nov; 172(5 Pt 1): 1818-21

Ackermann R, Schmitz-Dräger B: Lymphknotenmetastasen bei urologischen Tumoren- ein therapeutisches Dilemma. Urologe A 1999; 38:321-2

Adamo V, Magno C, Spitaleri G, Garipoli C, Maisano C, Alafaci E, Adamo B, Rosello R, Scandurra G, Scimone A: Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic bladder cancer: long-term follow-up of 3-week regimen. Oncology 2005; 69(5): 391-8

Adelhard K, Hölzel D: Tumorregister des Tumorzentrum München. 1995

Ahmed T, Yagoda A, Needles B, Scheer HI, Watson RC, Geller N: Vinblastine and methotrexat for advanced bladder cancer. J Urol 1985 Apr; 133(4): 602-4

Altwein JE, Referent: Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms. Akt Urol 1982; 13: 287-288

Bamias A, Tiliakos I, Karali MD, Dimopoulos MA: Systemic chemotherapy in inoperable or metastatic bladder cancer. Ann Oncol. 2005 Nov: 22

Bernadini S, Fauconnet S, Chabannes E, Henry PC, Adessi G, Bittard H: Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer. *J Urol* 2001; 166(4):1275-9

Beyersdorff D, Darsow U, Stephan C, Schnorr D, Loening S, Taupitz M: MRT des Prostatakarzinoms mit drei verschiedenen Spulensystemen: Abbildungsqualität des Tumors und Staging. *Rofo* 2003 Jun; 175(6): 799-805

Block T: Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms. Aktueller Stand und Trends. *Urologe A* 1994(33): 557-67

Blomjous CEM, Schipper NW, Baak JPA, DeVoogt HJ, Meijer CJLM: Comparison of quantitative and classic prognosticators in urinary bladder carcinoma. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1989; 415: 421-428

Breul J: Gibt es eine Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Blasenkarzinom ? *Akt Urol* 1988;19: 3

Catalona W, Ratliff TL, McCool RE : Immunology of genitourinary tumors. In Paulson DF: *Genitourinary cancer 1*. Martinus Nijhoff, Boston 1982: 169

Catto JW, Xinarianos G, Burton JL, Meuth M, Hamdy FC: Differential expression of hMLH1 and hMSH2 is related to bladder cancer grade, stage and prognosis but not microsatellite instability. *Int J Cancer* 2003 Jul 1;105(4): 484-90

Chen Z, Zhang Y, Zhang X, Du G, Yang W, Hu Z, Li J, Zhang Y: Expression of multidrug-associated protein, P-glycoprotein, P53 and Bcl-2 proteins in bladder cancer and clinical implication. *J Tongji Med Univ* 2001;21(1): 56-8

Crallan RA, Lord PG, Rees RW, Southgate J: Inter-individual variation in urothelial DNA repair gene expression in vitro. *Toxicol In Vitro* 2002 Aug; 16(4): 383-7

Debruyne FMJ: Induktive Chemotherapie des Blasenkarzinoms. Urologe A 1991;30: 81- 84

Deguchi M, Shiina H, Igawa M, Kaneuchi M, Nakajima K, Dahiya R: DNA mismatch repair genes in renal cell carcinoma. J Urol 2003 Jun; 169(6):2365-71

Deutsche Gesellschaft für Urologie (Koordination: Miller K, Weißbach L): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Urologe A 1998; 37: 440-457

Dufour A: Die Erkrankung der Harnorgane und ihre Behandlung. In: Geschichte der Urologie. In: Sournia JC, Poulet J, Martiny M (Hrsg.): Illustrierte Geschichte der Medizin. 1986; ISBN: 3-89853-453-7; 1415-1431

Eichenauer R, Vanherpe H: Harnblasentumoren. In: Klinikleitfaden Urologie, Gustav Fischer Verlag Ulm-Stuttgart-Jena-Lübeck. 1996; 2.Auflage: 317-326

Eichenauer R, Vanherpe H, Sandmann J: Harnblasentumoren. In: Klinikleitfaden Urologie, Urban und Fischer. 2003; 3.Auflage: 345-358

Engelmann U (Referent): Inzidenz, Lokalisation und Ausdehnung unerwarteter Lymphknotenmetastasierung bei Patienten mit Harnblasenkarzinom und radikaler Zystektomie. Akt.Urol. 1987; 18: 341

Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE: Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. J Clin Oncol 2005 Apr 1; 23(10): 2358-65

Fossa SD, Reitan JB, Ous S, Odegaard A, Loeb M: Prediction of tumour progression in superficial bladder carcinoma. Eur.Urol. 1985;11: 1-5

Freiha F, Reese J, Torti F: A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexat for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996 Feb;155: 495-500

Gaisser A, Bredenkamp R: Systemische Chemotherapie des Blasenkarzinoms. From: Bladder Cancer Course, European School of Oncology, Mailand, 1999

Gawron K, Wiczkowski A, Adamek B: Molekularne wskaźniki procesów nowotworowych w diagnostyce klinicznej. Pol Merkuriusz Lek 2005; 18(105): 323-8

Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA, El-Attar IA, Ashmallah A: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases. J Urol 1997;158: 393-399

Ghoneim MA, El-Mekresh MM, Mokhtar AA, Gomha MA, El-Baz MA, El-Attar IA: A predictive model of survival after radical cystectomy for carcinoma of the bladder. BJU Int 2000 May; 85(7): 811-6

Gottfried HW, Miller K, Brandes H, Henze E, Waidelich HA: Bildgebende Verfahren zum präoperativen Lymphknotenstaging beim invasiven Harnblasenkarzinom. Urologe A: 1993; 32: 56-58

Gschwend JE, Fair WR, Vieweg J: Radical cystectomy for invasive bladder cancer: contemporary results and remaining controversies. Eur Urol 2000; 38: 121-130

Hamm B: Lymphknotenstaging bei Prostata- und Harnblasenkarzinom – Ein radiologisches Dilemma. Fortschr Röntgenstr 1994;161(1): 1-2

Hausmann H: Maximilian Nitze – Seine Bedeutung für die Entwicklung der Urologie. Z Urol Nephrol Georg Thieme Leipzig 1987; 80: 539-543

Hegele A, Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R, Olbert P, Kropf J, Hofmann R: Cellular fibronectin in patients with carcinoma of the bladder. Urol Res 2003 Feb; 30(6): 363-6

Heicappell R, Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Gerharz CD, Müller-Gartner H, Ackermann R: Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[(18)F]-2-deoxy-D-glycose. Eur Urol 1999 Dec; 36(6): 582-7

Heidenreich A: Fazit in: Otto T, Gschwend J, Heidenreich A: Diskussionsforum: Pro und Contra der perioperativen Chemotherapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms. Aktuel Urol 2004; 35: 187-189

Heidenreich A, Ohlmann CH: Stellenwert der pelvinen Lymphadenektomie in der Therapie des Prostata- und Blasenkarzinoms. Aktuel Urol 2005 Jun; 36(3): 219-29

Heidenreich A, Marx FJ, Peters HJ, Mitglieder der COLOGNE Study Group: Renale Protektion unter MVEC-Polychemotherapie beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom der Harnblase durch Amifostin. Urologe A 1999; 38: 586-91

Helpap B: Zur neuen WHO-Klassifikation urothelialer Harnblasenkarzinome. Verh Dtsch Ges Pathol 2002; 86: 57-66

Herr HW, Donat SM: Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. J Urol 2001; 165: 62-64

Hoch V, Noll F, Schreiter F: Gibt es ein Downstaging des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms durch neoadjuvante Chemotherapie? – MVEC-Schema. Urologe A 1992; 31: 243-246.

Hörtl W, Jakse G: Die Stellung der laparoskopischen pelvinen Lymphadenektomie beim Patienten mit Harnblasenkarzinom. Urologe B 1995; 35: 146-148

Hong JH, Lee E, Hong J, Shin YJ, Ahn H: Antisense Bcl2 oligonucleotide in cisplatin-resistant bladder cancer cell lines. *BJU Int* 2002 Jul; 90(1):113-7

Ji HP, King MC: A functional assay for mutations in tumor suppressor genes caused by mismatch repair deficiency. *Hum Mol Genet* 2001 Nov 15(24): 2737-43

Jocham D, Durek C: Behandlung des oberflächlichen Harnblasentumors. *Urologe A* 2001; 40: 460-463

Jocham D, Block T : Systemische Chemotherapie beim metastasierten Blasenkarzinom. In: Jocham D, Miller K: *Praxis der Urologie, Band 2*. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York. 1994: 90 – 97

Jocham D, Miller K: Maligne Tumoren der Harnblase. In: *Praxis der Urologie, Band 2*. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York. 1994: 49-90

Jocham D: Maligne Tumoren der Harnblase. In: Jocham D, Miller K: *Praxis der Urologie, Band 2*. 2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2003: 105-164

Kälble T: Ätiopathologie, Risikofaktoren, Umwelteinflüsse und Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms. *Urologe A* 2001; 40: 447-450

Kassem HS, Varley JM, Hamam SM, Margison GP: Immunohistochemical analysis of expression and allotype of mismatch repair genes (hMLH1 and hMSH2) in bladder cancer. *Br J Cancer* 2001 Feb 2; 84(3): 321-8

Kausch I, Böhle A: Molekulare Aspekte des Harnblasenkarzinoms Teil II: Molekulare Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. *Aktuel Urol* 2000; 31: 212-228.

Kienzle-Pfeilsticker H (Referentin): Blasenkrebs und Alkohol – erhöhtes Risiko für Männer. *Akt Urol* 2001; 6: 326

Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, Hervatin C, Oelke M, Oelert F, Höfner K, Jonas U: Wertigkeit von Proliferationsstatus (PCNA) und p53-Immunhistochemie als Prognosefaktor für den klinischen Verlauf superfizieller Harnblasenkarzinome. Urologe A 1995 Mar; 34(2):146-52

Leach FS: Microsatellite instability and prostate cancer: clinical and pathological implications. Curr Opin Urol 2002 Sep; 12(5): 407-11

Lehmann J, Retz M, Lippert C, Albers P, Stöckle M: Gemcitabin in der Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms. Urologe A 2003; 42: 63-77

Leißner J, Allhoff EP, Hohenfellner R, Wolf HK : Die Bedeutung der pelvinen Lymphadenektomie für die Prognose nach radikaler Zystektomie. Zentralbl Chir 2002; 127: 315-21

Leißner J: Lymphadenektomie beim Blasenkarzinom. Diagnostische und prognostische Bedeutung sowie therapeutischer Nutzen. Urologe A 2005; 44: 638-44

Leissner J, Hohenfellner R., Thüroff JW, Wolf HK: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: significance for staging and prognosis. Brit J Urol 2000; 85: 817-823

Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, Schulze H, Managadze G, Allhoff EP, el-Baz MA, Kastendieck H, Buhtz P, Kropf S, Hohenfellner R, Wolf HK: Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urol 2004 Jan; 171(1): 139-44

Lopez-Beltran A, Montironi R: Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. Eur Urol 2004 Aug; 46(2): 170-6

Mariappan P, Smith G: A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. J Urol 2005;173: 1108-11

Marits P, Karlsson M, Sherif A, Garske U, Thorn M, Winqvist O: Detection of immune responses against urinary bladder cancer in sentinel lymph nodes. Eur Urol 2005 Nov 14; p S0302-2838

Marshall, VF: The relation of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasm. J Urol 1952; 68: 714

Matz M, Wehnert J, Justus J: Zur lymphogenen Metastasierung des Harnblasenkarzinoms. Z Urol Nephrol, Georg Thieme Leipzig 1988; 81: 213-217

Mhaweck P (Original): CD9-Expression bei Harnblasentumoren prognostisch nützlich? Referiert in: Aktuel Urol 2004; 35:155-160; aus: Cancer 2003; 98: 1649-1657.

Meyer JP, Drake B, Boorer J, Gillat D, Persad R, Fawcett D: A three-centre experience of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: initial results. BJU International 2004 Dec; 94(9): 1317

Miller RS, Torti FM : Chemotherapie of advanced transitionell cell carcinom of the bladder. Cancer Chemother Pharmacol 1992; 30: 99-110

Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder G, Thalmann GN, Studer UE: Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. J Urol 2001; 166: 19-23

Moll F: Der Beitrag Bernhard Bardenheuers zur Entwicklung der modernen Urologie. Urologe B 1995; 35: 435-438

Montironi R, Lopez-Beltran A: The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *Int J Surg Pathol* 2005 Apr; 13(2): 143-53

Mostofi FK, Sobin LH, Tosoni I: Histological typing of urinary bladder tumours. International classification of tumours, No. 19. World health organisation, Geneva, 1973

Otto T, Goebell PJ, Rübben H: Perioperative Chemotherapy in advanced bladder cancer – Part II: Adjuvant Treatment. *Onkologie* 2003 Oct; 26(5): 484-8

Otto T, Goepel M, Recker F, Rübben H: Prinzipien der Tumorinvasion und Metastasierung. *Urologe A* 1995; 34: 208-211

Otto T: in: Otto T, Gschwend J, Heidenreich A: Diskussionsforum: Pro und Contra der perioperativen Chemotherapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms. *Aktuel Urol* 2004; 35: 187-189

Otto T: Das Carcinoma in situ der Harnblase – Definition und Stand der Behandlung. *Urologe A* 1991; 30 (1-6): 588-593; 163-166

Otto T, Rübben H: Prävention des Harnblasenkarzinoms. *Urologe A* 2004; 43(5): 562-4

Pannek J, Rübben H: Entwicklung der Harnableitung. *Urologe A* 1992; 31: 215-217

Pectasides D, Pectasides M, Nikolaou M: Adjuvant and neoadjuvant chemotherapie in muscle invasive bladder cancer: literature review. *Eur Urol.* 2005 Jul; 48(1): 60-7; discussion 67-8

Poulsen AL, Horn T, Steven K: Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998;160: 2015-2020

Pu YS, Chen J, Huang CY, Guan JY, Lu SH, Hour TC: Cross-resistance and combined cytotoxic effects of paclitaxel and cisplatin in bladder cancer cells. J Urol 2001 Jun; 165(6 Pt 1): 2082-5

Rassweiler J: Neoadjuvante Chemotherapie beim infiltrierenden Harnblasenkarzinom. Urologe A 1994; 33: 576-81

Retz M, Lehmann J, Stöckle M: Systemische Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms. Urologe B 1999; 39: 317-320

Riedler I, Primus G, Trummer H, Ratschek M, Hubmer G: Harnblasen-Metastase eines Nierenzellkarzinoms zwölf Jahre nach Nephrektomie. Akt Urol 2001; 32: 376-378

Riedmiller H: Harnableitung und Harnumleitung. Urologe A 2001; 40: 468-470

Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ: Update on chemotherapie for advanced bladder cancer. J Urol 2005 Jul; 174(1): 14-20

Rübben H, Otto T: Harnblasenkarzinom. In: Rübben H (Hrsg) Uroonkologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1997: 85-178

Sachs MD, Lein M, Schnorr D, Loening SA: Malignes Melanom im Urogenitaltrakt. Urologe B 2001; 41: 578-579

Schwab R (Referent): Regionale Lymphknotenmetastasierung beim Harnblasenkarzinom: Untersuchungen an 662 zystektomierten Patienten. Akt Urol 1982; 13: 168

Scrimger RA, Murtha AD, Parliament MB, Venner P, Hanson J, Houle G, Chetner M: Muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a population-based study of patients of care and prognostic factors. Int J Radiation Oncology Biol. Phys. 2001; 51: 23-30

Seitz M, Zaak D, Knüchel-Clarke R, Stief C: Harnblasentumoren. Die neue WHO-Klassifikation 2004. Urologe 2005; 44: Heft 9: 1073 ff.

Shariat SF, Tokunaga H, Zhou J, Kim J, Ayala GE, Benedict WF, Lerner SP: p53, p21 pRB and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. J Clin Oncol. 2004 Mar 15; 1014-24

Sherif A, de la Torre M, Malmström PU, Thörn M: Lymphatic mapping and detection of sentinel nodes in patients with bladder cancer. J Urol 2001; 166: 812-815

Singh A, Kinoshita Y, Rovito PM jr, Landas S, Silberstein J, Nsouli I, Wang CY, Haas GP: Higher than expected association of clinical prostate and bladder cancers. J Urol 2005; 173(5): 1526-9

Skinner DG, Lieskovsky G: Cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. J Urol 1984; 131: 1069-1072

Skinner DG: Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. J Urol 1982; 128: 34-36

Smith JA, Whitmore WF: Regional lymph node metastasis from bladder cancer. J Urol 1981; 126: 591

Souchon R: Das lokal begrenzte Harnblasenkarzinom – Wann ist ein interdisziplinärer Ansatz sinnvoll, erforderlich und „Standard“? Klinikarzt 2003; 32: 328-332

Stadie G: Der Stellenwert der systemischen Chemotherapie beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom. Ärztebl Thüring 1998; 9(5): 216-18

Stattaus J, Bockisch A, Forsting M, Müller SP: Wertigkeit der Bildgebung für die Lymphknotenmetastasierung beim Nierenzell-, Blasen-, Prostata- und Peniskarzinom sowie dem Hodentumor. Urologe 2005;6; 44: 618

Steffens J (Referent): Chemotherapie metastasierter Übergangsepithelkarzinome des Harntraktes. Akt Urol 1983; 14: 208

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner D: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncology 2001;19: 666-75

Sternberg CN: Chemotherapie bei der Behandlung von fortgeschrittenen Urothelialen Tumoren. Urologe A 1991; 30: 33-44

Sternberg CN: Gemcitabine in bladder cancer. Semin Oncol 2000 Feb;27(1 Suppl 2): 31-9

Sternberg CN, Calabro F: Chemotherapy and management of bladder tumours. BJU Int 2000; 85: 559-610

Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson C, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS: Preliminary results of MVAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 1985; 33: 403-407

Stöckle M (Referent): Pelvine Lymphadenektomie und radikale Zystektomie beim Urothelkarzinom der Harnblase mit pelvinem Lymphknotenbefall. Akt Urol 1985; 16: 332

Stöckle M: Adjuvante Polychemotherapie nach radikaler Zystektomie bei organüberschreitendem Harnblasenkarzinom. Urologe A 1994; 33: 568-75

Stöckle M: Indications for systemic polychemotherapy of bladder cancer. In: A new option for the treatment of bladder cancer. From: Satellite Symposium of the 13th ESUOE Congress, Innsbruck 1998: 23

Stoter G: Adjuvante Chemotherapie beim invasiven Harnblasenkarzinom. Akt Urol 1984; 15: 336-7

Studer UE, Ruchti E, Greiner RM, Zingg EJ: Faktoren, welche die Überlebensrate nach totaler Zystektomie wegen Harnblasenkarzinom beeinflussen. Akt Urol 1983; 14: 70-77

Tada Y, Wada M, Migita T, Nagayama J, Hinoshita E, Mochida Y, Maehara Y, Tsuneyoshi M, Kuwano M, Naito S: Increases expression of multidrug resistance-associated proteins in bladder cancer during clinical course and drug resistance to doxorubicin. Int J Cancer 2002 Apr 1;98(4):630-5

Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE: Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? J Urol 2004 Jul; 172(1): 70-5

Thykjaer T, Christensen M, Clark AB, Hansen LR, Kunkel TA, Orntoft TF: Functional analysis of the mismatch repair system in bladder cancer. Br J Cancer 2001 Aug 17;85(4): 568-75

Ulshöfer B: Die Behandlung des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. Ärzteblatt Thüringen 1998; 9 (1-12): 219-22

Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR: Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. J Urol 1999; 161: 449-454

Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR: The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. J Urol 1999; 161: 72-76

Vögeli TA, Ackermann R: Prognostische Faktoren beim Urothelkarzinom. Urologe A 2001; 40: 442-446

von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005 Jul 20; 23(21): 4602-8

von Knobloch R, Hegele A, Brandt H, Olbert P, Heidenreich A, Hofmann R: Serum DNA and urine DNA alterations of urinary transitional cell bladder carcinoma detected by fluorescent microsatellite analysis. Int J Cancer 2001 Oct 1;94(1): 67-72

Wittekind C, Nenning H: Pathologie und Prognosefaktoren des Harnblasenkarzinoms. Onkologe 1997; 3: 227-235

Wolff J, Jakse G : Die systemische Chemotherapie des Urothelkarzinoms. Urologe A 1991; 30: 25-32

Wülfing C, von Struensee D, Bierer S, Bögemann M, Hertle L, Eltze E: Die Her2/ neu-Expression beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom: Ansatz für eine molekulare Therapie? Aktuel Urol 2005; 36: 423 – 429

Wülfing C, Eltze E, von Struensee D, Wülfing P, Bode ME, Bettendorf O, Piechota HJ, Hertle L: Cyclooxygenase-2-expression in bladder cancer: Tumorbiological and clinical implications. Aktuel Urol 2004; 35: 331-338

Yagoda A: The role of cisplatin – based chemotherapy in advanced urothelial tract cancer. Semin Oncol 1989; 4: 98 – 104

Yagoda A: Chemotherapy of urethelial tract tumors. Cancer 1987; Aug 1;60: 574-85

Yagoda A : Chemotherapy for advanced urothelial cancer. Semin Urol 1983; 1: 60

Yagoda A : Overview of systemic treatment of bladder cancer and results of MVAC therapy. *Prog clin boil Res* 1990; 350: 87-99

Yamada NA, Castro A, Farber RA: Variation in the extent of microsatellite instability in human cell lines with defects in different mismatch repair genes. *Mutagenesis* 2003 May; 18(3): 277-82

Zhang R, Zhang JJ, He ZG, Cheng SJ, Gao YN: Research advances on bladder cancer associated genes. *Ai Zheng* 2003 Jan; 22(1):104-7

8. Anhang

8.1. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg:

Heidenreich

in Jena und Erfurt :

Albrecht, Anger, Ansorg, Arendes, Assmann, Basche, Bischoff, Enders, Glusa, Gottschalk, Halbhuber, Haustein, Herold, Hochheim, Kaiser, Klein, Klöcking, Köhler, Kölmel, Krüger, Laube, Lenz, Linse, Linß, Lösche, Lünstedt, Meerbach, Metzke, Mindner, Müller, Neumcke, Nilius, Ortmann, Pfister, Pott, Scheerschmidt, Schmidt, Schrader, Schreiber, Senf, Sörgel, Spangenberg, Spieske, Spittel, Spitzbart, Till, Tuschy, Ulshöfer, Weber, Weinmann, Winker, Wutzler.

8.2. Danksagung

Bei Herrn Professor Dr. Axel Heidenreich möchte ich mich hiermit ganz herzlich für die Themenstellung, die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung sowie die Durchsicht dieser Arbeit bedanken.

Herrn Professor Dr. Rainer Hofmann danke ich für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit an der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg anfertigen und die Akten einsehen zu dürfen.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Schreibbüros, des Zentralarchivs sowie der Urologischen Poliklinik der Philipps-Universität Marburg danke ich für die großzügige Bereitstellung von OP-Büchern, Epikrisen und Krankenakten zur Einsichtnahme.

Danken möchte ich auch Herrn Jörg Reitze für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Meiner lieben Frau Isabell Buschmann möchte ich für ihren Zuspruch und ihre permanente Unterstützung danken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.