

AUS DER KLINIK FÜR UROLOGIE UND KINDERUROLOGIE  
GESCHÄFTSFÜHRENDER DIREKTOR: PROF. DR. R. HOFMANN

DES FACHBEREICHS MEDIZIN DER  
PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER  
ABTEILUNG FÜR UROLOGIE UND KINDERUROLOGIE IM KLINIKUM FULDA,  
GESCHÄFTSFÜHRENDER DIREKTOR: PROF. DR. T. KÄLBLE

# Sekundäre Tumore nach Harnableitung

---

Eine multicenter Analyse

Inaugural - Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

**Ines Katharina Hofmann**

aus Freudenberg

**Marburg, 2015**

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 30.09.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. T. Kälble

1. Korreferent: Frau PD Dr. C. Brendel

# Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	3
Inkontinente Harnableitungen.....	5
Conduit.....	5
Pathogenese .....	6
Nitrosamine.....	7
Entzündungsreaktion .....	7
Cyclooxygenase und Wachstumsfaktoren .....	8
Urotheliale Hyperplasie .....	9
Veränderung des Darmepithels bei Kontakt mit Urin .....	9
Fragestellung.....	11
Teilnehmende Kliniken.....	13
Durchgeführte Harnableitungen .....	14
Zweitcarcinome in Harnableitungen.....	15
Chi-Quadrat-Test .....	17
U-Test nach Mann und Whitney.....	17
Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.....	18
Durchgeführte Harnableitungen .....	20
Kontinente Harnableitungen .....	22
Inkontinente Harnableitungen.....	25
Zweitcarcinome in Harnableitungen.....	26
Prävalenz der sekundären Harnableitungstumore in den verschiedenen Harnableitungen.....	27
Patienten mit erfasstem Zweittumor nach Harnableitung.....	33
Diskussion.....	52
Entartungsrisiko .....	52
Latenzzeit.....	54
Lokalisation der Zweittumore.....	56
Tumorentitäten.....	59
Risikoerhöhung im Vergleich zur Normalbevölkerung.....	60
Nachsorge nach Harnableitung.....	63
Zusammenfassung .....	65
Summary.....	68
Anlagen.....	70
Anlage 1 .....	70
Anlage 2 .....	72
Anlage 3 .....	74
Danksagung .....	88
Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	90

# Einleitung

Sekundäre Tumoren nach Ureterosigmoideostomie sind eine bekannte Komplikation, welche bereits von Hammer 1929 beschrieben wurde. Es wurde zunächst vermutet, dass sich das Risiko der sekundären Tumore nur auf die Harnableitungen mit einer Mischung aus Urin und Stuhl bzw. auf jene mit Colonanteil beschränkt. Seit den 50-er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden auch Zweitcarcinome in anderen Formen der Harnableitung unter Verwendung unterschiedlicher intestinaler Segmente veröffentlicht. Hierbei handelt es sich sowohl um Blasenaugmentationen, als auch um Ersatzblasen, katheterisierbare Pouches und Harnleiterersatzplastiken, die ausschließlich Kontakt zu Urin haben.

## Harnableitungen

### Kontinente Harnableitungen

#### Ureterosigmoideostomie

Die Ureterosigmoideostomie ist seit 1911 in der Literatur beschrieben und ist die seit längstem praktizierte kontinente Form der Harnableitung. Bereits 1929 (17) wurde über ein Adenocarcinom 21 Jahre nach Vesikosigmoideostomie (Maydl-Blase) berichtet, der Eingriff war bei Vorliegen einer Blasenekstrophie durchgeführt worden. Nach 1950 wurde die Ureterosigmoideostomie aufgrund von dokumentierten Zweittumoren und metabolischen Komplikationen zunehmend unpopulär (31).

In der Zwischenzeit wurden mehr als 200 Fallberichte von Tumoren nach Ureterosigmoideostomie publiziert. Nahezu ausschließlich treten diese sekundären Harnableitungstumore direkt an der urointestinalen Anastomose nach einer Latenz von meist 20 Jahren ( 43, 53, 56, 63 ) auf. Die meisten Tumore nach Ureterosigmoideostomie sind Adenocarcinome, gefolgt von juvenilen Polypen, Adenomen und Urothelcarcinomen ( 3, 15, 17, 19, 25, 28, 35, 36, 48, 61, 65 ).

### **Enterocystoplastik**

Die Enterocystoplastik wurde 1952 erstmals beschrieben, angewendet zunächst vor allem als Therapie bei kleinkapazitären Harnblasen nach Urotuberkulose. Seit 1970 wird die Augmentation der Harnblase auch in der Uro-Pädiatrie und als Therapie bei neuopathischen Blasen unter Nutzung von Colon- und Dünndarmanteilen verwendet. 1982 wird zum ersten Mal der Vorteil von Dünndarmanteilen zur Augmentation beschrieben. Auch bei dieser Form der Harnableitung wurde in der Literatur seit einer Erstpublikation ( in diesem Fall mit verwendetem Dickdarmanteil ) 1989 von sekundären Tumoren berichtet ( 35, 38 ).

Aufgrund der unterschiedlichen Grunderkrankungen ist das Abschätzen des Risikos der Entstehung von sekundären Tumoren in diesen Harnableitungen sehr schwierig, weil die Indikation zur Harnableitung als eingehender Faktor nicht außer acht gelassen werden kann.

Das Adenocarcinom ist in diesen Harnableitungen die häufigste Form der bösartigen Tumore, gefolgt von Transitionalzellcarcinomen und Plattenepithelcarcinomen. Die Latenz liegt hier bei durchschnittlich 20 Jahren ( 2 bis über 30 Jahren ) ( 3, 35, 38, 43 ). Adenome sind in dieser Form der Harnableitung die häufigsten benignen Tumore.

## **Kontinente Harnableitung über isolierte Darmanteile**

Die verschiedenen Formen der kontinenten Harnableitungen mit einem Reservoir aus von der Stuhlpassage „ausgeschalteten“ Darmanteilen ( isolierte Darmanteile ) werden seit den 80-er Jahren des letzten Jahrhunderts weltweit angewendet. Bei diesen Formen werden unterschiedliche Darmanteile verwendet und es gibt unterschiedliche Entleerungsmechanismen. Zu diesen Harnableitungen gehören die Ileum-Neoblasen, Ileocoecal-Pouches, Ileum-Pouches, Ileocoecalen Neoblasen und orthotopen Colonsersatzblasen. In diesen kontinenten Harnableitungen über isolierte Darmanteile wurde in der Literatur mittlerweile ebenfalls über Zweittumore berichtet ( 15, 35 ). Die hier auftretenden Histologien entsprechen denen der Enterocystoplastiken.

## **Inkontinente Harnableitungen**

### **Conduit**

In der Literatur werden in den inkontinenten Harnableitungen über Conduits deutlich weniger sekundäre Tumore berichtet als in kontinenten Harnableitungen mit Darmanteil. Der Schluss auf ein geringeres Carcinomrisiko im Vergleich zu den anderen Harnableitungen wird allerdings durch die Tatsache eingeschränkt, dass Conduits häufig bei älteren, multimorbiden Patienten oder Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren und entsprechend kürzerer Lebenserwartung gewählt werden, sodass man davon ausgehen muss, dass diese Patienten die Latenzzeit bis zu einem sekundären Harnableitungstumor oft nicht erlebten ( 12, 42 ). Des Weiteren

muss man davon ausgehen, dass diese Patientengruppe eher ein Rezidiv als einen sekundären Harnableitungstumor als Komplikation ihres Verlaufs erleben wird.

In der Literatur wird vor allem von Adenocarcinomen in Ileum-Conduits ( vor Carcinoiden und Adenomen ) berichtet ( 42, 60 ). Die Latenz liegt in diesen Harnableitungen bei 2 – 25 Jahren.

### **Ureterocutaneostomie**

Die Ureterocutaneostomie ist die einfachste Form der Harnableitung. Hier erfolgt keine Interposition eines Darmteils zur Herstellung eines Hautstomas. Eine häufige Komplikation dieser Harnableitungen sind Stenosen im Hautniveau. In der aktuellen Literatur sind keine sekundären Tumore nach dieser Form der Harnableitung zu finden. Im Vergleich der unterschiedlichen Harnableitungen muss man im Fall der Ureterocutaneostomie jedoch berücksichtigen, dass die meisten Patienten, für die diese Form der Harnableitung indiziert ist, keine lange Lebenserwartung mehr haben und daher die Lebenszeit nach Durchführung der Harnableitung bis zur Entstehung eines Zweittumors in aller Regel nicht ausreicht.

### **Pathogenese**

In der Literatur werden mehrere Mechanismen der Tumorentstehung nach Harnableitung diskutiert mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen verschiedener experimenteller Arbeiten. Folgend werden die fünf möglichen Noxen und pathologischen Reaktionen dargestellt:

## **Nitrosamine**

Verfolgt man die Veröffentlichungen in chronologischer Reihe, so war eine der ersten Theorien zur Entstehung von Tumoren nach Ureterosigmoideostomie die Entstehung von Nitrosaminen als carcinogene Noxe aus der Mischung von Urin und Stuhl.

Bei Menschen mit Ureterosigmoideostomie ließ sich eine erhöhte Ausscheidung von Nitrosaminen nachweisen, die man im Tiermodell trotz der Entstehung von Sekundärtumoren nicht reproduzieren konnte ( 30 ). Darüber hinaus ist von keinem der beim Menschen gefundenen Nitrosamine eine Blasen- oder Colonkarzinogenität bekannt, sodass die Nitrosamine keine oder allenfalls eine untergeordnete Rolle bei der Tumorgenese nach Ureterosigmoideostomie spielen. Shands zeigte ( 32 ), dass es bei einer Therapie mit Inhibitoren der Nitrosamine zu keinem signifikanten Rückgang der Tumorentstehung in Ureterosigmoidostomien kam.

Gegen die Theorie der Nitrosamine als Noxe spricht ebenfalls die zunehmende Zahl der Veröffentlichungen ( 3, 24, 37, 43, 48 ) über Fälle von Zweittumoren in Harnableitungen mit isolierten Darmanteilen, ohne die Mischung von Urin und Stuhl. Ebenso zeigte eine Studie am Tiermodell, dass Nitrate und Nitrite keine Ursache sein können, wohl aber als Risikofaktor zählen ( 29 ).

## **Entzündungsreaktion**

In vielen Publikationen wird eine Häufung von Zweittumoren an Anastomosen, die mindestens einen Darmanteil beinhalten, beschrieben. Die Risikoerhöhung eines Zweittumors besteht auch, wenn kein Urothel beteiligt ist, z.B. nach Billroth – II – Magenresektion ( 35 ). Auch wenn die initiale Operation schon länger zurückliegt



und der Patient asymptomatisch ist, ist die Beschreibung von entzündlichen Reaktionen an den uro-intestinalen Anastomosen nach Cystoplastik und an der uretero-intestinalen Anastomose nach Anlage eines Ileum –Conduit, wie auch nach entero-intestinalen Anastomosen keine Seltenheit und wird bei Kontrollbiopsien, wie auch in Studien am Tiermodell beschrieben. Diese Entzündungsreaktion wird für die häufigen Entartungen im Bereich der Anastomose ebenfalls als Noxe diskutiert ( 12, 31, 36, 41 ).

Dies gilt jedoch nicht nur für die Anastomosenregion der Harnableitungen, man kann auch in den Darmanteilen ( vor allem in den verwendeten Dickdarmanteilen ) gehäuft chronische Entzündungsreaktionen nachweisen ( 58 ).

## **Cyclooxygenase und Wachstumsfaktoren**

An der ureterocolonischen Anastomose nach Ureterosigmoideostomie oder anderen Harnableitungen unter Verwendung von Darmanteilen wurde eine deutlich erhöhte Konzentration von Cyclooxygenase I und II ( COX-I und COX-II ) wie auch von Endothelial Growth Factor ( EGF ) gefunden. COX II konnte als unabhängiger, stimulierender Faktor, sowohl in tierexperimentellen Studien als auch in vivo bei der Entstehung von Entartungen des Dickdarms, bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis, gesichert werden ( 5 ).

In Tierexperimenten zeigte sich nach Gabe von COX-II-Hemmern ein deutlich reduziertes Auftreten von Tumoren, sowohl in der Anzahl als auch in der Größe, nach artifizieller Tumorinduktion in den untersuchten Darmanteilen ( 5, 35 ). Ob COX I und II bei Patienten mit einer ureterointestinalen Anastomose als zusätzliche Noxe wirksam sind und die Gabe von COX-II- Hemmern das Tumorwachstum verhindern könnte, ist jedoch nicht bekannt.

Insgesamt konnte bisher als einzige sichere Prävention zur Entwicklung eines Zweittumors ein Ileuminterponat im Tiermodell bewiesen werden, die Gabe von unterschiedlichen Substanzen zur Stimulation bzw. Reduktion eines Zweittumors ( z.B. Vitamin C, Ammoniumhydrochlorid oder Pufferlösung ) blieben hierbei ohne signifikanten Effekt ( 46 ).

## **Urotheliale Hyperplasie**

Im Tiermodell ließ sich eine urotheliale Hyperplasie an den urointestinalen Anastomosen nachweisen, wobei das Urothel teilweise das glanduläre Epithel der verwendeten Darmanteile vollständig überwucherte ( 7, 61 ). Es liegen auch Berichte über eine inselartige Verteilung von Urothel in mehr oder weniger verändertem, umgebendem Darmepithel in Harnableitungen mit Darmanteil vor ( 58 ).

## **Veränderung des Darmepithels bei Kontakt mit Urin**

In Untersuchungen des Darmepithels bei Harnableitungen mit unterschiedlichem Darmanteil ( 4, 7, 20, 34, 36 ) wurde sowohl im Tiermodell als auch anhand von histologischem Material von Patienten mit Harnableitung eine deutlich Veränderung der Darmschleimhaut des zur Ableitung benutzten Darmanteils gezeigt. Hierbei wiesen der Dünndarm und Dickdarm bei andauerndem Kontakt mit Urin verschiedene Veränderungen auf. In Ileum-Conduits wurde eine ausgeprägte Atrophie der Darmepithelien nachgewiesen ( 41 ). Hingegen atrophieren in Harnableitungen unter Verwendung von Dickdarmanteilen nicht alle Epithelzellen, was zu einem Überschuss an Sialomucinen gegenüber den Sulfomucinen führt. Sialomucine, bzw. die Relation der schleimbildenden Zellen im Dickdarm, die auch für Coloncancerome

ohne Harnableitung als Noxe diskutiert wird ( 11, 36 ), finden sich auch an der ureterointestinalen Anastomose nach Ureterosigmoideostomie in großer Menge, bei deutlich reduziertem Nachweis von Sulfomucinen.

# Fragestellung

Die Entwicklung von Adenocarcinomen und Adenomen an der ureterocolischen Anastomose ist eine anerkannte Komplikation nach Ureterosigmoideostomie, mit mehr als 200 veröffentlichten Fallberichten bisher. Unter Verwendung epidemiologischer Methoden in einer unizentrischen Arbeit ( 30 ) fand sich ein gegenüber der Normalbevölkerung bis zu 500-fach erhöhtes Adenocarcinomrisiko in der Population der 25-30jährigen und ein 8-fach erhöhtes Risiko in der Population von 55-60jährigen für die Entstehung eines Adenocarcinoms im zur Harnableitung verwendeten Colon sigmoideum. Mittlerweile wurden ca. 100 Neoplasien auch nach Harnableitungen mit isoliertem Darmanteil wie Conduits, Cystoplastiken, katheterisierbaren Pouches, Neoblasen und Ileum-Harnleiterersatzplastike, veröffentlicht. Ein erhöhtes Risiko auch in isolierten Darmanteilen bei Harnableitungen lässt sich insofern vermuten. Mangels einer Dunkelziffer von nicht publizierten Tumoren, vor allem aber aufgrund des fehlenden Bezugs der Fallberichte der Zweitumoren nach Harnableitung auf die Anzahl der operierten Harnableitungen ist die Berechnung der Tumorprävalenz und damit der Vergleich des Tumorrisikos der verschiedenen Formen der Harnableitung unter Verwendung von Darmanteilen derzeit nicht möglich.

Dies zu ändern, war das Ziel der vorliegenden Arbeit. In einem festgelegten Zeitraum sind in dieser Arbeit nicht nur die sekundären Tumore nach verschiedenen Formen der Harnableitung erfasst worden, sondern ebenfalls die Anzahl der operierten Harnableitungen, um die Tumorprävalenz berechnen zu können.

Mit Hilfe des Vergleichs der Tumorprävalenz der verschiedenen Harnableitungen sollte die Frage beantwortet werden, ob Harnableitungen unter Verwendung von isolierten Darmsegmenten ein ähnliches Tumorrisiko haben wie Ureterosigmoideostomien, bzw. ob es unter den Harnableitungen Unterschiede im Tumorrisiko gibt.

Gleichzeitig sollten Tumorlatenzzeiten, histologische Befunde und Lokalisation der sekundären Tumore in verschiedenen Formen der Harnableitungen verglichen werden.

# **Material und Methoden**

## **Teilnehmende Kliniken**

Zur Erfassung einer größtmöglichen Anzahl von Patienten mit durchgeführten Cystektomien mit Harnableitung und entstandener sekundären Tumore in Harnableitungen wurden bundesweit alle größeren urologischen Hauptabteilungen kontaktiert mit der Bitte, ihre Daten zur Verfügung zu stellen.

Zunächst erfolgte die schriftliche Anfrage bei 154 Kliniken in Deutschland. Wir skizzierten kurz unser Vorhaben, nämlich die Erfassung einer „Grundpopulation“ aller in den jeweiligen Kliniken durchgeführten Harnableitungen und der dort dokumentierten sekundären Tumore nach Harnableitung und baten um die Übersendung der betreffenden Daten. Dem Schreiben waren zwei Evaluationsbögen ( Anlage 1 und Anlage 2 ) beigelegt, um die Verarbeitung der bei uns eingehenden Daten zu vereinfachen.

Auf dieses Schreiben antworteten zunächst 22 der angeschriebenen 154 Kliniken, wobei es sich in 17 Fällen um eine Absage und in 5 Fällen um eine Zusage handelte. Um die Zahl der teilnehmenden Kliniken zu erhöhen, erfolgte eine persönliche Kontaktaufnahme mit einer engeren Auswahl der bereits angeschriebenen urologischen Kliniken. Es wurde diesen Kliniken angeboten, die Datenerhebung auf Wunsch durch uns durchführen zu lassen. Von den 38 zum zweiten Mal kontaktierten Kliniken konnten die Daten in 24 Kliniken durch diese selbst erhoben werden, in 14 der Kliniken wurden die Daten von uns erfasst.

Die Erfassung der operierten Harnableitungen erfolgte anhand der archivierten OP-Bücher zurück bis maximal in das Jahr 1970 bzw. mit Hilfe der vorliegenden elektronischen Patientendateien, soweit vorhanden.

In diese Arbeit gehen also die Daten von 43 deutschen Kliniken ein, sodass sich zusammen mit der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Klinikums Fulda insgesamt 44 Kliniken an dieser Arbeit beteiligen ( Anlage 3 ).

Es ergibt sich ein Rücklauf von 28,5% der initial benachrichtigten Kliniken zur Teilnahme an dieser Erhebung. Unter den teilnehmenden Kliniken finden sich die meisten deutschen „high Volume“- Kliniken, sodass davon auszugehen ist, dass die von uns erhobenen Daten die tatsächlichen Zahlen in Deutschland realistisch abbilden.

## **Durchgeführte Harnableitungen**

Um die durchgeführten Harnableitungen der jeweiligen Klinik zu erfassen, wurde eine Tabelle übersandt, in welcher die Anzahl der pro Jahr durchgeführten Harnableitungen eingetragen werden konnte ( Anlage 1 ). In der Tabelle werden folgende Harnableitungen unterschieden:

Ileum-Neoblasen

Ileum-Conduit

Ileocoecal-Pouch

Ileocoecale Neoblasen

Orthotope Colonersatzblasen

Colon-Conduit

Ileocystoplastik

Colocystoplastik

Ureterosigmoideostomie.

Der erste mögliche zu erfassende Jahrgang wurde auf 1970 festgelegt. Der letzte zu erfassende Jahrgang war 2007. Die Erhebung der durchgeführten Harnableitungen der Kliniken erfolgte anhand der OP-Bücher, ohne zusätzliches Festhalten von

persönlichen Daten wie Geburtsdatum oder Geschlecht, die der jüngeren Jahre unter Zuhilfenahme der in den unterschiedlichen Kliniken benutzten EDV-Programme durch Eingabe der OPS-Nummern. Die Suche erfolgte mit folgenden OPS-Nummern:

Ureterocutaneostomie	5-564
Augmentationen	5-578
Ileum-Conduit	5-565
Colon-Conduit	5-560
Ureterosigmoidostomie	5-567
Neblasen	5-577
Pouch	5-566

## **Zweitcarcinome in Harnableitungen**

Mit Hilfe eines Fragebogens ( Anlage 2 ) wurden die jeweiligen Kliniken gebeten, uns die Daten der dort behandelten Patienten mit aufgetretenen sekundären Harnableitungstumoren zurückzusenden. Wir hatten bereits in unseren Anschreiben die zu meldenden Ereignisse soweit eingeschränkt, dass die sekundären Tumore nach Harnableitung auf solche begrenzt wurden, bei welchen sicher ein Rezidiv der Grunderkrankung ausgeschlossen war. Aufgenommen wurden also keine Zweittumoren nach Harnableitung mit der Histologie eines Urothelcarcinoms, die als Rezidiv hätten interpretiert werden können.

Mit dem Fragebogen zu den sekundären Harnableitungstumoren haben wir folgende Parameter erfasst:

-Patientendaten:

Zu den Patientendaten der Patienten mit diagnostiziertem Zweittumor wurde das Geschlecht, das Geburtsdatum, das Alter zum Zeitpunkt der Anlage der



Harnableitung und der Zeitpunkt des sekundären Tumors sowie die Grunderkrankung erhoben.

-Daten zur Harnableitung:

Hier wurde die Art der Harnableitung und der Ort der Harnableitungsoperation aufgenommen

-Histologie des Grundleidens und des Tumors in der Harnableitung

Es wurde die Histologie der primären wie auch der Revisionsoperation erfragt, um mögliche Rezidive eines Urothelcarcinoms oder zufällige Befunde bei benigner Indikation zur Harnableitung zu erfassen.

-Daten zum Harnableitungstumor

Erfassung des Zeitpunktes des Auftretens des Harnableitungstumors, der Symptome bei Diagnosestellung und der Tumorlokalisation.

Im Fragebogen waren Antwortmöglichkeiten vorgegeben, es bestand aber in allen Rubriken, außer bei der Angabe des Geschlechts, ebenfalls die Möglichkeit der Freitextangabe zur weiteren Spezifikation der Patientendaten.

## **Statistische Methoden**

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurden folgende Tests verwendet:

### **Chi-Quadrat-Test**

Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde im Allgemeinen der Chi-Quadrat-Test nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei zu geringer Feldbesetzung, bzw. bei zu geringen Erwartungswerten wurde bei einer 4-Felder-Tafel der exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates berechnet und bei größeren Tafeln der exakte Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel. (Beispiele: Geschlechterverteilung und Demographie in der Patientengruppe mit Zweitumoren wurden mit dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates berechnet, das Auftreten einer Makrohämaturie in dieser Gruppe mit dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel. )

### **U-Test nach Mann und Whitney**

Mit dem U-Test nach Mann und Whitney wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gauß'sche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte ( zum Beispiel bei der Berechnung der Zusammenhänge zwischen dem Alter und der Anlage der Harnableitung in der Patientengruppe mit Zweitumoren). Wenn eine Gauß'sche Normalverteilung der Meßwerte angenommen werden konnten, wurde statt dessen der aussagekräftigere,

unverbundene t-Test verwendet ( zum Beispiel bei der Betrachtung des Verhältnisses zwischen Latenz und Dignität des Zweitumors). Bei geringen Fallzahlen unter 20 Patienten, wurde anstelle des gewöhnlichen, approximativen U-Tests der exakte U-Test gerechnet.

## **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis**

Die einfaktorielle Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis ersetzt den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren, beispielsweise bei der Berechnung des Verhältnisses zwischen Alter und Indikation.

Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lillefors verwendet.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden wie üblich mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

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

Bei den statistischen Berechnungen dieser Arbeit muss beachtet werden, dass die p-Werte keine Irrtumswahrscheinlichkeiten darstellen, da es sich nicht um eine geplante prospektive Studie mit einer zu beweisenden Hypothese handelt. Die p-Werte dienen vielmehr zur Beurteilung und zum Vergleich der verschiedenen Testergebnisse.

# Ergebnisse

Es erfolgte die Auswertung der eingegangenen Evaluationsbögen zum sekundären Harnableitungstumor, wie auch die Berechnung der durchgeführten Harnableitungen. Hiervon waren 29 durch die Kliniken selber erfasst, 15 Datensätze ( 14 Datensätze aus fremden Kliniken, 1 Datensatz der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Klinikum Fulda ) waren durch uns erhoben worden.

## Durchgeführte Harnableitungen

Es zeigte sich eine sehr unterschiedliche Verteilung der durchgeführten Harnableitungen ( Abbildung 1 ).

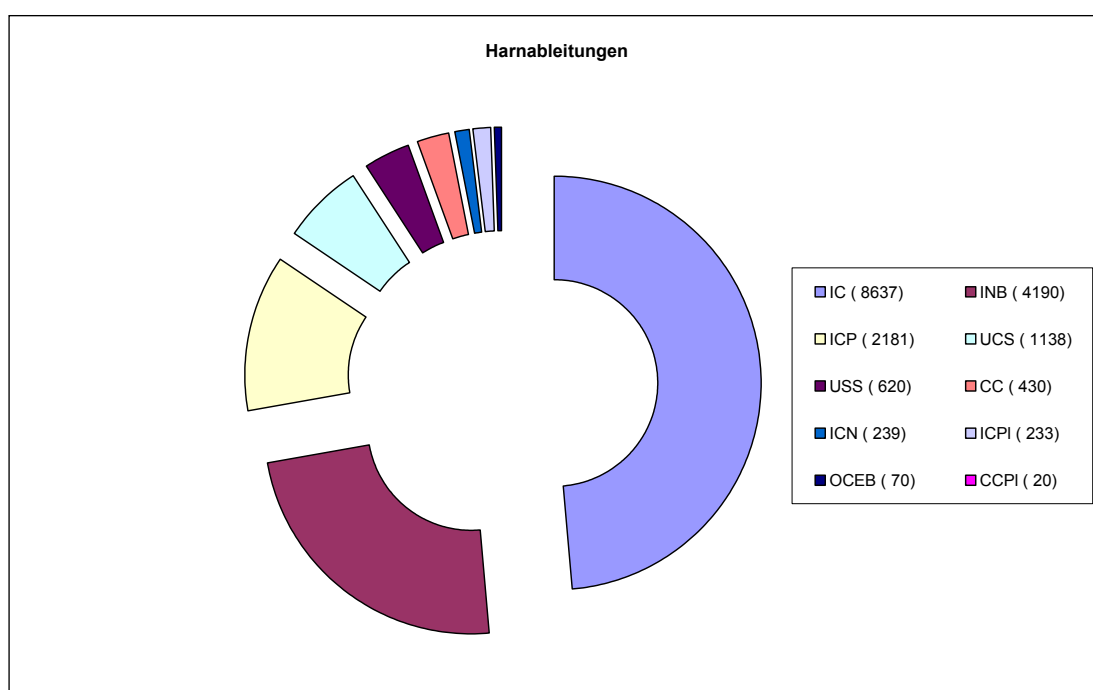


Abbildung 1: Anzahl (n) der durchgeführten Harnableitungen ( n ges= 17758 ). INB = Ileumneoblase, ICN = Ileocoecale Neoblase, OCEB = orthotope Coloneratzblase, USS = Ureterogimoidostomie, ICP = Ileocoecal- Pouch, ICPI = Ileocystoplastik, CCPI = Colocystoplastik, IC = Ileum-Conduit, CC = Colon-Conduit , UCS = Ureterocutanostomie, jeweilige Anzahl in Klammern dahinter.

Es wurden insgesamt 17.758 durchgeführte Harnableitungen in dem Zeitintervall von 1970 bis einschließlich 2007 erfasst. Die am häufigsten vorgenommene Harnableitung ist das Ileum-Conduit (8.637). In absteigender Reihe die Anzahl der durchgeführten Harnableitungen insgesamt:

Ileum-Conduit	8.637
Ileum-Neoblasen	4.190
Ileocecal-Pouch	2.181
Ureterocutanostomie	1.138
Ureterosigmoidostomie	620
Colon-Conduit	430
Ileocoecale Neoblasen	239
Ileocystoplastik	233
Orthotope Colonersatzblase	70
Colocystoplastik	20

Da nicht alle eingebrachten Datensätze das ganze Spektrum der untersuchten Zeit abbilden ( Abbildung 2 ), was auch an der unterschiedlichen Etablierung verschiedener Operationstechniken zur Harnableitung liegt, ist ein Vergleich der unterschiedlichen Evaluationszeiträume nur bedingt möglich.

Um die Zeitintervalle zu berücksichtigen, in denen Daten der unterschiedlichen Harnableitungen durchgeführt und eingebracht wurden, werden die erfassten Harnableitungen zunächst einzeln abgebildet.

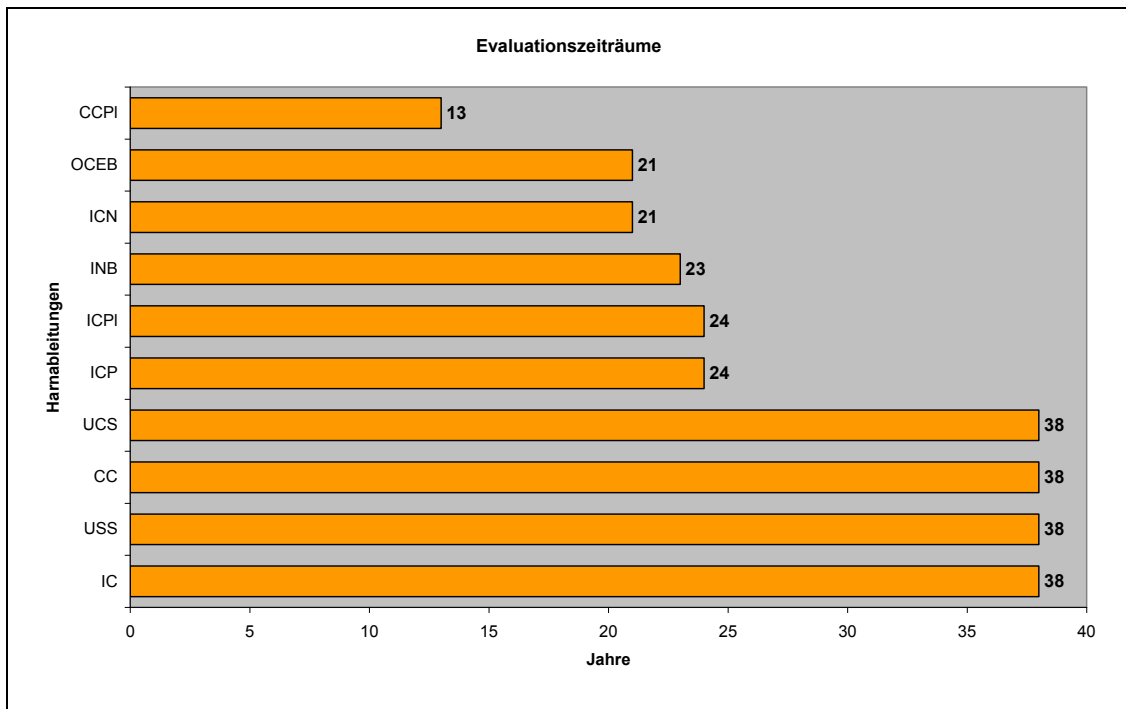


Abbildung 2: Evaluationszeiträume der durchgeführten Harnableitungen in Jahren. INB = Ileumneoblase, ICN = Ileocoecale Neoblase, OCEB = orthotope Coloneratzblase, USS = Ureterogimoidostomie, ICP = Ileocoecal- Pouch, ICPI = Ileocystoplastik, CCPI = Colocystoplastik, IC = Ileum-Conduit, CC = Colon-Conduit, UCS = Ureterocutanostomie.

## Kontinente Harnableitungen

### Ileum-Neblasen

Die erste Ileum-Neoblase wurde von uns im Jahr 1985 erfasst. In diesem Jahr wurde die Ileum-Neoblase nur von einer Klinik in unsere Auswertung eingebracht. Im Verlauf zeigt sich eine steigende Anzahl der erfassten Ileum-Neblasen bei einer durchschnittlichen Anzahl von 229/Jahr ( im Jahr 1985 wurden 1 und im Jahr 2007 419 durchgeführt ). Der maximale Beobachtungszeitraum liegt in dieser Gruppe bei 22 Jahren.

### **Ileocoecal-Pouch**

Von zwei Kliniken wurden im Jahr 1984 die ersten Ileocoecal-Pouches in unsere Erhebung eingebracht. Im Verlauf nehmen die jährlichen Op-Zahlen bis 1993 zu ( 176/ Jahr ) und zeigen sich rückläufig ( bis auf min 118/Jahr ). Im Durchschnitt wurden 106 Ileocoecal-Pouches pro Jahr durchgeführt. Hier wurde ein Zeitraum von maximal 23 Jahren beobachtet.

### **Ileocoecale Neoblasen**

Die Anzahl der aufgeführten ileocoecalen Neoblasen ist deutlich kleiner als die der oben genannten Harnableitungen. Die erste eingebrachte Harnableitung dieser Art wurde 1987 erfasst. Die durchschnittlich erhobene Anzahl liegt hier bei 14/Jahr, die maximale Anzahl der ileocoecalen Neoblasen liegt bei 25 im Jahr 2003.

### **Orthotope Colonersatzblase**

Die Zahl der aufgeführten orthotopen Colonersatzblasen ist insgesamt mit 70 sehr klein. Bis auf die Jahrgänge 1993 und 2002 sind die jährlich erfassten Op-Zahlen einstellig, im Durchschnitt wurden pro Jahr 4 orthotope Colonersatzblasen erfasst. Orthotope Colonersatzblasen wurden ab dem Jahr 1986 in die Erhebung eingebracht und der maximale Beobachtungszeitraum liegt somit bei 21 Jahren.

### **Ileocystoplastik**

Die erste Ileocystoplastik wurde im Jahr 1971 gemeldet, die nächste Erfasste liegt allerdings erst im Jahr 1984, die letzte erhobene im Jahr 2007. Es handelt sich hier



um eine Form der Harnableitung, die selten durchgeführt wurde, sodass wir den Durchschnittswert nur für das letzte Zeitintervall ( von 1984 bis 2007 ) mit 11 Ileocystoplastiken/ Jahr berechnet haben.

### **Colocystoplastik**

Insgesamt wurden nur 20 Colocystoplastiken erfasst, die erste im Jahr 1995 und die letzte im Jahr 2007. Der Jahresdurchschnitt liegt bei 2 Colocystoplastiken/ Jahr.

### **Ureterosigmoideostomien**

Daten über Ureterosigmoideostomien wurden ab 1970 Daten erfasst. Es zeigt sich im Verlauf zunächst ein Anstieg bis 1993 ( 27/ Jahr ), daraufhin schließt sich ein Rückgang bis 1999 an ( 8/ Jahr ), wonach die Anzahl bis 2006 wieder leicht ansteigt ( 14/ Jahr ), jedoch deutlich unter der Anzahl der bis vor dem Jahr 1999 durchgeführten Ureterosigmoideostomien bleibt. Insgesamt ergibt sich ein Durchschnitt von 18 Ureterosigmoidostomien/ Jahr, bei im Vergleich zu den anderen Harnableitungen inhomogener erscheinender Anzahlen der pro Jahr durchgeführten Ureterosigmoideostomien über den Untersuchungszeitraum.

Der maximale Beobachtungszeitraum liegt in dieser Gruppe der Harnableitungen bei 37 Jahren und ist zusammen mit den Ureterocutaneostomien, den Ileum- und den Colon-Conduits der Längste.

## **Inkontinente Harnableitungen**

### **Ileum-Conduit**

Bereits ab dem Jahr 1970 wurden von 3 Kliniken Daten über die durchgeführte Harnableitung dieser Art eingebracht. Ab 1979 werden Daten aus 6 Kliniken in die Auswertung genommen. Es zeigt sich eine ständig steigende Zahl der durchgeführten Ileum-Conduits mit der maximalen Zahl von 795/ Jahr 2007, bei einem Durchschnitt von 273/Jahr. Keine andere Gruppe der Harnableitung wurde so häufig durchgeführt. Die eingebrachten Auswertungsbögen aller Kliniken enthielten Angaben über in der jeweiligen Klinik durchgeführte Ileum-Conduits.

### **Ureterocutanostomie**

Diese Form der Harnableitung wird ebenfalls von 1970 an eingebracht. Die Anzahl nimmt bis 2004 stetig zu ( 87/ Jahr ) und zeigt sich dann leicht rückläufig. Im Durchschnitt wurden 32 Ureterocutanostomien pro Jahr eingebracht.

### **Colon-Conduit**

Ab 1970 wurden Colon-Conduits erfasst. Die Zahlen steigen bis auf max. 28 im Jahr 1983 und sind in den folgenden Jahren leicht rückläufig. Der Durchschnitt der durchgeführten Colon-Conduits/ Jahr liegt bei 13.

## **Zweitcarcinome in Harnableitungen**

Schon bei der Durchsicht der OP-Bücher wurde ein spezielles Augenmerk auf Revisionen oder Umwandlungen von Harnableitungen zur Evaluation möglicher Komplikationen aufgrund von Zweitcarcinomen in der Harnableitung gelegt. Bei Bedarf war es möglich, selektiv Einsicht in die Patientenakten zu nehmen. Jedoch konnte auf diese Weise kein zusätzliches Zweitcarcinom gefunden werden, welches noch nicht durch den Fragebogen ( Anlage 2 ) erfasst worden war.

Es wurden 41 Bögen zu Patienten mit Zweitcarcinomen in der Harnableitung für die Erhebung ausgefüllt. 20 der Fragebögen wurden durch uns selbst erstellt, 21 wurden uns von teilnehmenden Kliniken übersandt. Allerdings handelte es sich in 9 Fällen um Patienten, die sowohl als Grunderkrankung an einem Urothelcarcinom litten und bei denen auch in der histologischen Sicherung des Zweittumors ein Urothelcarcinom nachgewiesen wurde. Bei 3 der 9 Patienten lag der Zweittumor im oberen Harntrakt und bei 5 weiteren Patienten dieser Gruppe kam der Zweittumor an der ureterointestinalen Anastomose zu liegen. Sowohl die Tumoren an der Anastomose, als auch die im oberen Harntrakt werteten wir als Rezidiv der Grunderkrankung, welche zur Harnableitung geführt hatte und ließen die Daten der Patienten nicht in unsere Erhebung mit einfließen. Bei dem letzten Patienten dieser Gruppe, mit einem histologisch nachgewiesenen Urothelcarcinom in beiden Histologien, wurde der Zweittumor im Darmanteil entdeckt, sodass man hier nicht unbedingt von einem Rezidiv ausgehen muss. Dennoch kann dieses nicht sicher ausgeschlossen werden, weshalb wir die Daten dieses Falles nicht als sekundären Tumor nach Harnableitung in unserer Erhebung gewertet haben.

Mit einem Urothelcarcinom als Zweittumor waren 4 Ileumneoblasen, 2 Ileocoecale Pouches, 1 Ileocoecale Neoblase, 1 Ureterosigmoideostomie und 1 Ileum-Conduit erfasst worden. Die mediane Latenz lag bei 4 Jahren ( 1 Jahr bis 13 Jahre ), das

Urothecarcinom im Darmanteil bei einer Ileumneoblase wurde 3 Jahre nach der primär Harnableitenden Operation diagnostiziert.

Somit gehen in diese Erhebung 32 Datensätze von Patienten ein, die einen Zweittumor in einer Harnableitung haben, von denen 21 durch uns und 11 durch die teilnehmenden Kliniken selbst erfasst wurden.

### **Prävalenz der sekundären Harnableitungstumore in den verschiedenen Harnableitungen**

Es wurden 32 Patienten mit einem Zweittumor nach Harnableitungen unter Verwendung eines Darmanteils dokumentiert. Anhand dieser Zweittumoren und deren Relation zu der Zahl der jeweils durchgeführten Harnableitungen im evaluierten Intervall konnte das relative Risiko, das heißt die Tumorprävalenz der einzelnen Harnableitungsformen berechnet werden.

Am häufigsten wurde ein sekundärer Harnableitungstumor nach Ureterosigmoideostomie erfasst, obwohl diese Gruppe mit 620 Patienten eher nicht zu den größeren Gruppen der Harnableitungen zu zählen ist ( Abbildung 3 ).

Umgekehrt sind die großen Gruppen mit der Ileumneoblase, den Pouches und dem Ileum-Conduit in der Menge der aufgefallenen sekundären Harnableitungstumoren weniger stark vertreten.

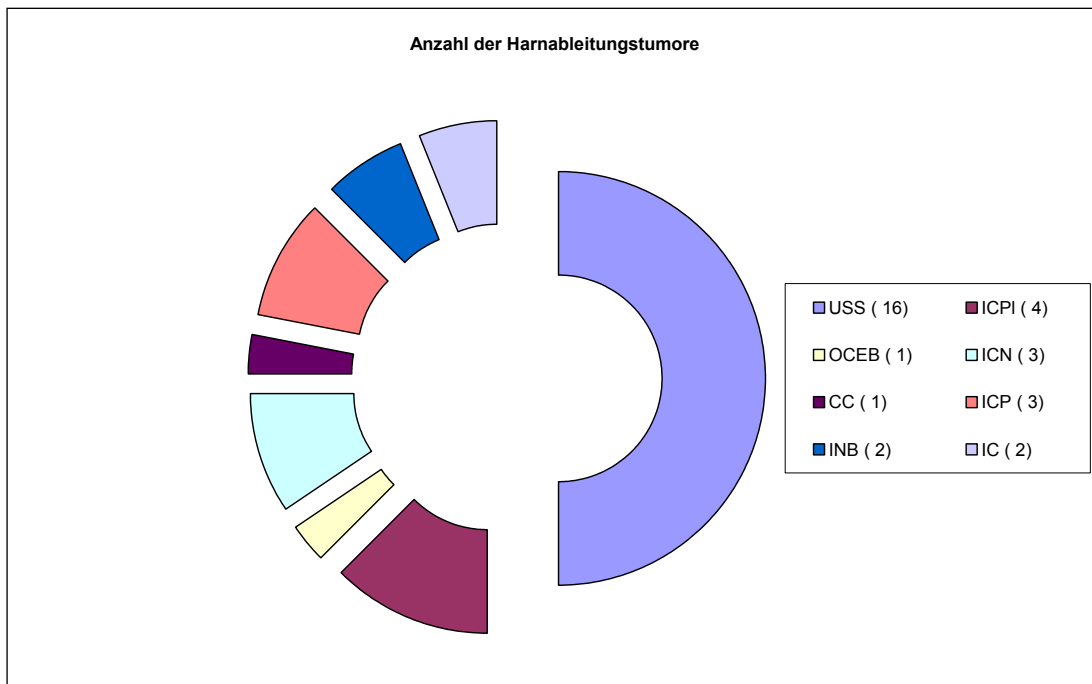


Abbildung 3. Darstellung der Anzahl der Zweittumore in der jeweiligen Harnableitung. INB = Ileumneoblase, ICN = Ileocecale Neoblase, OCEB = orthotope Coloneratzblase, USS = Ureterogimoidostomie, ICP = Ileocecal- Pouch, ICPI = Ileocycstoplastik, CCPI = Colocycstoplastik, IC = Ileum-Conduit, CC = Colon-Conduit, jeweilige Anzahl in Klammern dahinter.

Es zeigen sich deutliche Unterschiede in der Größe der jeweiligen Harnableitungsgruppen ( bei Zahlen von 8637 bei den Ileum-Conduits bis zu nur 20 erfassten orthotope Coloneratzblasen, Abbildung 4 ) und der relativ geringen Zahl der sekundären Harnableitungstumore.

In den Gruppen mit größeren Zahlen ist das Risiko eines Zweittumors gut abzuschätzen, die Gruppe der Ureterosigmoideostomien fällt als Gruppe mittlerer Größe mit 16 Zweitmalignomen auf und hat somit sicher ein erhöhtes Entartungsrisiko aufzuweisen, wohingegen bei der Betrachtung der kleinen Gruppen der Harnableitungen und ihrem Entartungsrisiko immer die kleinen Fallzahlen als mögliche Fehlerquelle berücksichtigt werden müssen.

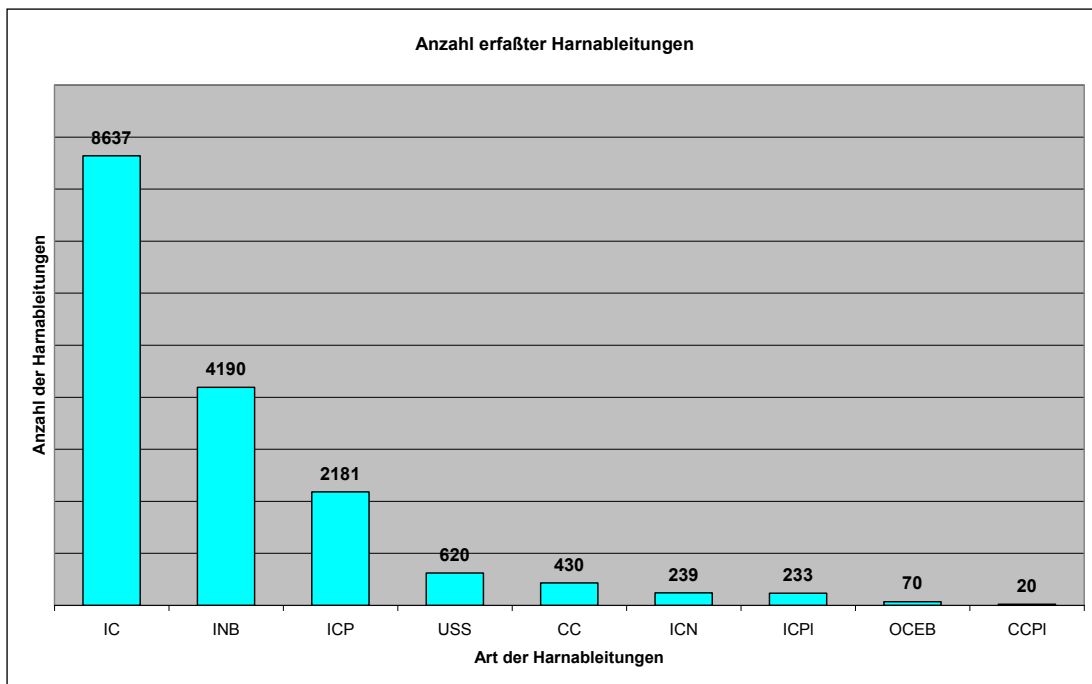


Abbildung 4. Darstellung der Anzahl der Harnableitungen ( ohne Ureterocutaneostomie). INB = Ileumneoblase, ICN = Ileocoecale Neoblase, OCEB = orthotope Coloneratzblase, USS = Ureterogimoidostomie, ICP = Ileocoecal- Pouch, ICPI = Ileocystoplastik, CCPI = Colocystoplastik, IC = Ileum-Conduit, CC = Colon-Conduit.

Durch die Erfassung der durchgeführten Harnableitungen einerseits und die Erhebung der sekundären Harnableitungstumor andererseits kann man das relative Entartungsrisiko der einzelnen Harnableitungen berechnen und miteinander vergleichen ( Abbildung 5 ).

Anhand der ermittelten Daten kann man im Vergleich des Harnableitungen untereinander eine Gruppe mit niederm Risiko an einem sekundären Harnableitungstumor zu erkranken ( Ileum-Conduit, Ileum-Neblasen, Ileocoecal-Pouch, Ureterocutaneostomie, Colon-Conduit und Colocystoplastik ) von einer Gruppe mit höherem Risiko ( Ureterosigmoidostomie, Ileocoecale Neblasen, Ileocystoplastik und Orthotope Colonersatzblase ) abgrenzen (  $p < 0,0001^{***}$  ).

Weiterhin zeigen sich im Vergleich einzelner Harnableitungen untereinander signifikante Unterschiede in der Häufigkeit eines Zweittumors und damit auch im Risikoprofil.

Signifikant höher ist die Anzahl der Zweittumoren in den Ileo-Cystoplastiken gegenüber der Conduits (  $p < 0,0001^{***}$  ) und überraschend auch im Vergleich der Ileo-Cystoplastiken (  $p < 0,0001^{***}$  ) mit den kontinenten Harnableitungen ( unter Ausschluss der Cystoplastiken ).

Die Ileocoecalen Neoblasen weisen signifikant mehr Zweittumore auf als die Ileumneoblasen (  $p = 0,0001$  ).

Setzt man die Zweittumore der Ureterosigmoidostomie (  $p < 0,0001^{***}$  ) bzw. der Cystoplastiken (  $p < 0,0001$  ) zu allen anderen Harnableitungen ins Verhältnis, so zeigt sich auch hier eine Signifikanz bei deutlich höher Zahl der Tumore in Ureterosigmoidostomien und Cystoplastiken.

Kontinente Harnableitungen untereinander, beide mit niedrigem Risiko einen Zweittumor zu entwickeln zeigen einen signifikanten Unterschied im Vergleich der Ileocoecalen Neoblasen mit den Ileum-Neoblasen (  $p = 0,0001^*$  ) zu Ungunsten der Ileocoecalen Neoblasen.

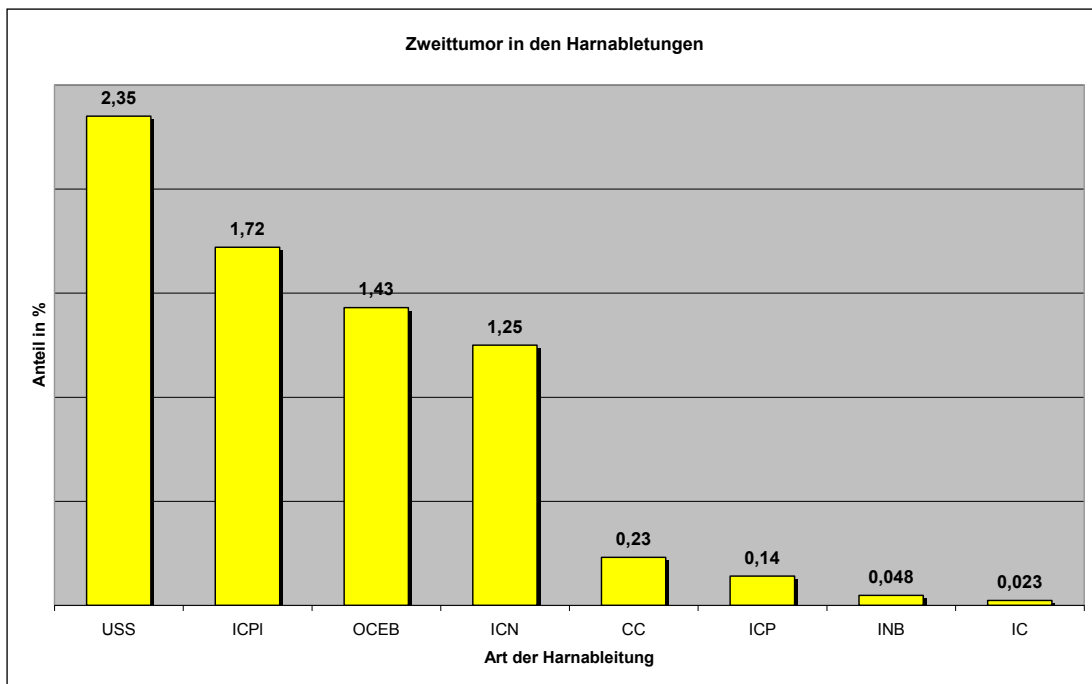


Abbildung 5. Verteilung der erfassten Zweitumore auf die Harnableitungsformen mit Angabe in %. CC = Colon-Conduit, ICPI = Ileocystoplastik, OCEB = orthotope Colonsersatzblase, USS = Ureterosigmoideostomie,, IC = Ileum-Conduit, ICN = Ileocoecale Neoblase, ICP = Ileocoecalpouch, INB = Ileumneoblase.

Das Risiko eines sekundären Harnableitungstumors in einer Cystoplastik ist also im Vergleich zu allen anderen kontinenten Formen der Harnableitung mit isoliertem Darmanteil 14-fach erhöht, unabhängig ob es sich hierbei um isolierte Darmanteile des Dün- oder Dickdarms handelt. Im Vergleich zu den inkontinenten Formen der Harnableitung steigt das Risiko sogar auf das 53-fache an.

Die Entwicklung eines sekundären Harnableitungstumors ist in der Ileocoecalen Neoblase 19-fach wahrscheinlicher als in der Ileumneoblase ( $p = 0,0001^*$ ).

Der Vergleich der Ileumneoblase zur orthotopen Colonsersatzblase zeigt ein 29-fach erhöhtes Risiko, aufgrund der kleinen Zahl der durchgeführten orthotopen Colonsersatzblasen erfolgte hier keine Signifikanzberechnung.

Als nicht signifikant stellte sich der Vergleich zwischen den Cystoplastiken und der Ureterosigmoideostomie ( $p = 0,46$ ) heraus.



Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Zweitumoren im Vergleich der Ileumneoblasen mit den kontinenten ileocecalen Harnableitungen (  $p=0,13$  ).

Überraschend war auch die fehlende Signifikanz der Relation der Zweitumore der Ileumneoblasen und der Ileum-Conduits (  $p=0,09$  ).

Bei signifikantem Unterschied im Vergleich der Ileocecalen Neoblasen mit den Ileum-Neoblasen (  $p=0,0001^*$  ) kann man diesen Unterschied zugunsten der Ileumneoblasen im Vergleich mit den Ileocecalen Pouches nicht führen (  $p=0,84$  ).

Numerisch ist das Risiko in dem Vergleich der Ureterosigmoidostomie gegenüber den Cystoplastiken um das zwölf fache erhöht, allerdings zeigt sich hier kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko (  $p=0,46$  ). Eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos der Tumorentstehung ist aber im Vergleich zwischen den Cystoplastiken oder Ureterosigmoideostomien und allen anderen Harnableitungen mit isolierten Darmanteilen nachzuweisen. Das Risiko eines Zweitumors in einer Ureterosigmoideostomie gegenüber allen anderen Harnableitungen ( ausgenommen den Cystoplastiken ) ist um das 22fache erhöht (  $p=0,0001$  ).

In der Gruppe der Harnableitung mittels Ileumneoblase, Ileum-Conduit und Ileocecal-Pouch zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich des Risikos der Entwicklung eines sekundären Harnableitungstumors ( INB vs. IC  $p=0,84$  , IC vs. ICP  $p=0,96$  , INB vs. ICP  $p=0,46$  ). Der Vergleich der kontinenten Harnableitungen mittels Ileumneoblase und Ileocecalem Pouch (  $0,28\%$  ) und den Ileum-Conduits zeigt eine Signifikanz (  $p=0,0006$  ).

Der Vergleich der Ileumneoblase mit der Gruppe der Ileocecalen kontinenten Harnableitungen ( Pouch und Neoblase ) stellt keinen signifikanten Vorteil der Ileumneoblase heraus (  $p=0,13$  ). Nimmt man aus diesem Vergleich allerdings die Ileocecalen Pouches heraus, so erhält man ein statistisch signifikantes Ergebnis für ein geringeres Entartungsrisiko der Ileumneoblasen (  $p=0,0045^*$  ) im Vergleich zur Ileocecalen Neoblase.

Anhand der der erhobenen Daten lässt sich eine Erklärung für das signifikant erhöhte Risiko der Ileocoecalen Neoblaste gegenüber dem Risiko des Ileocoecalen Pouches nicht finden.

Setzt man die kontinenten Harnableitungen, auch ohne die Harnableitungen mit erhöhtem Risiko eines Zweittumors ( Ureterosigmoideostomien und Cystoplastiken ) in Relation zu den inkontinenten Harnableitungen, so zeigen sich die inkontinenten Harnableitungen mit signifikant niedrigerem Entartungsrisiko (  $p=0,0091$  ). Dies erhöhte Risiko der kontinenten Harnableitungen mit isoliertem Darmanteil resultiert aus dem Unterschied zwischen Ileocoecalen Neoblasten und Ileocystoplastiken gegenüber den Ileum-Conduits.

Signifikant ist ebenfalls der Unterschied des Tumorrisikos im Vergleich zwischen den kontinenten Harnableitungen mit Dickdarmanteil und reinen Ileumharnableitungen ( ausgenommen der Ileocystoplastiken ) (  $p= 0,001$  ) wobei das Risiko der Dickdarmanteile um den Faktor 9 erhöht ist. Im Vergleich der Conduits- Ileum vs. Colon- zeigt sich diese Signifikanz jedoch nicht.

Man kann also den drei Gruppen der Harnableitungen mit reinem Ileum-, reinem Colon- und Ileocoecalen-Anteil unterschiedliche Entartungsrisiken zuschreiben ( 0,0083%, 1,58% und 0,25% ).

### **Patienten mit erfasstem Zweittumor nach Harnableitung**

Von den 32 Patienten, die mit einem Zweittumor erfasst wurden, waren 19 männlich und 13 weiblich. Im Mittel waren sie  $29,1 \pm 26,1$  Jahre alt zum Zeitpunkt der primären harnableitenden Operation. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 69 Jahre alt zum Zeitpunkt der ersten Operation. Eine deutliche Zäsur war zwischen den Altersgruppen 1 bis 27 Jahre und 50 bis 69 Jahre zu erkennen ( Abbildung 6 ).

### Alter und Geschlecht

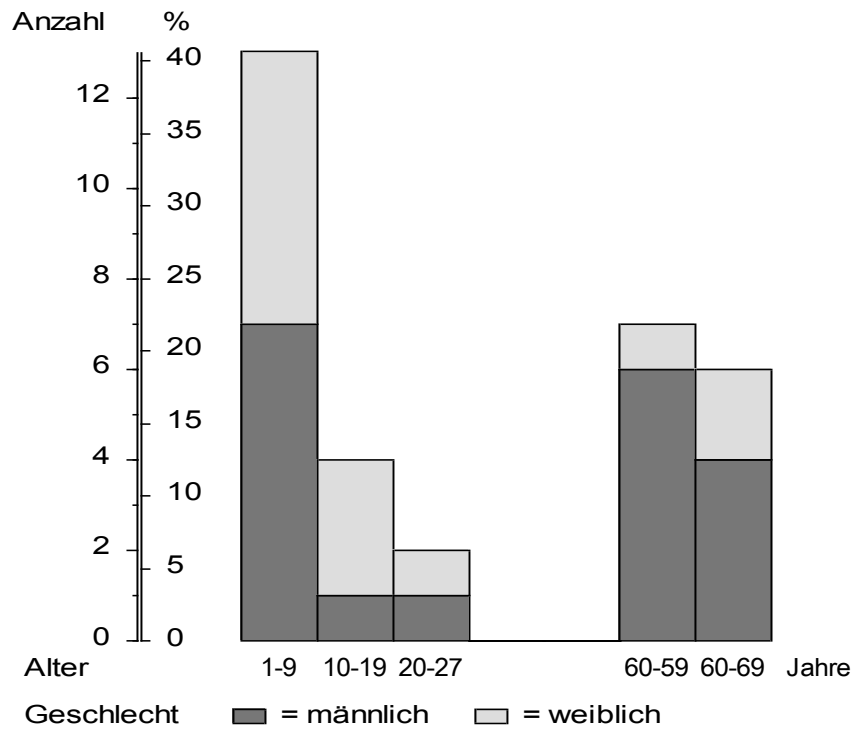


Abbildung 6. Alter und Geschlecht der Patienten mit sekundären Tumoren zum Zeitpunkt der ersten Operation.

In der älteren Patientengruppe überwogen die männlichen Patienten mit 10/13 ( 77% ), während in der jüngeren Gruppe das Geschlechterverhältnis nahezu ausgewogen war, mit 9/19 ( 47% ) männlichen Patienten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war aber wegen der geringen Fallzahl nicht signifikant (  $p = 0.089$  im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fischer und Yates ).

## Daten zum Zeitpunkt der Harnableitung

13 Patienten wurden primär mit einem Blasencarcinom, histologisch einem Urothelcarcinom, operiert und 13 Patienten mit Ekstropie ohne Malignomnachweis in der Histologie. Bei einem primär wegen Ekstrophie operierten Patienten wurde histologisch ein Adenom als Zufallsbefund in der exstirpierten Harnblase gefunden.

## Alter, Indikation und Histologie

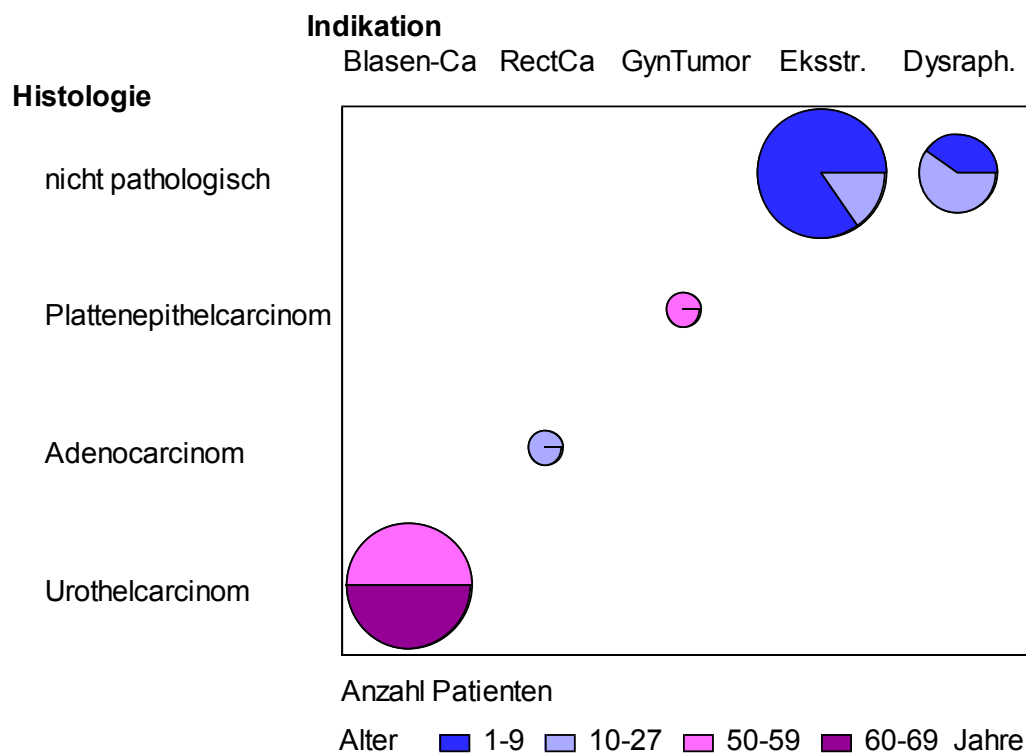


Abbildung 7. Indikation zur Erstoperation, Histologie nach der Erstoperation und Alter der Patienten. Die Kreisflächen stellen die Anzahl der Patienten nach Histologie und Indikation dar und sind nach Alter in Sektoren unterteilt. n ges = 32 Patienten.

In dieser Abbildung ist ebenfalls dargestellt, dass es sich bei den Patienten mit der Primärhistologie des Rektumcarcinoms und des Plattenepithelcarcinoms der Cervix um einzelne Personen handelt. Der Patient mit dem Rektumcarcinom war zum Zeitpunkt der ersten Operation 25 Jahre alt, die Patientin mit dem gynäkologischen Tumor war 52 Jahre alt. Die Patienten mit den dysraphischen Störungen waren 3, 6, 11, 17 und 27 Jahre alt.

Es zeigt sich bei dem Vergleich der Indikationen zur Erstoperation ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen (  $p= 0,0000005$  ). Die Indikation in der ersten Altersgruppe ist in den meisten Fällen benigne ( alle bis auf den Patienten mit dem Rektumcarcinom ), in der zweiten Altersgruppe ist die Indikation eine maligne Erkrankung.

Die Geschlechterverteilung der mit einem Zweitcarcinom evaluierten Patienten zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung, sodass man hier von einem unabhängigen Faktor ausgehen kann. Vergleicht man in den beiden bereits beschriebenen Gruppen die Geschlechterverteilung, so zeigt sich in der ersten Gruppe kein signifikanter Unterschied ( 10 weiblich/ 8 männlich ). In der zweiten Gruppe sind jedoch signifikant mehr männliche Patienten als weibliche erfasst ( 3 weiblich/ 11 männlich,  $p=0,019$  nach dem exakten Chi- Quadrat-Test nach Fischer und Yates ). Die Geschlechterverteilung in der älteren Patientengruppe ist bedingt durch die häufigste Indikationen zur Harnableitung, dem Urothelcarcinom.

Des Weiteren zeigte sich in Bezug auf das Geschlecht, weder bei der Betrachtung aller noch innerhalb der beiden Gruppen, ein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit der Harnableitungsmethode mit entstandenem Zweittumor.

Als unabhängiger erfasster Parameter ist ebenfalls der Ort der ersten und zweiten Operation zu sehen. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Art der Harnableitung oder der Indikation zur Harnableitung bei den Patienten mit einem Zweittumor nach Harnableitung bei gleicher oder anderer therapierender Klinik zum

Zeitpunkt des Zweitereignisses (  $p = 0.4$  im exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel ). Die in dieser Erhebung erfassten Patienten sind alle in den von uns genannten 44 Kliniken primär und sekundär operativ versorgt worden, somit ist die erfolgte Verschiebung von 4 Patienten zwischen verschiedenen Kliniken möglich ohne die Relation zur Anzahl der insgesamt in den Kliniken durchgeführten Harnableitungen zu beeinflussen und zur Kontrolle dieser Gegebenheit wurde dieser Parameter in den Evaluationsbögen miterfasst. Die Verschiebung erfolgte durch einen Wechsel der primär behandelnden Abteilung ( bei den Patienten mit Rektumcarcinom und gynäkologischen Tumor bei der Primäroperation ) und aufgrund der langen Latenzzeit zwischen erster und zweiter Operation bei Patienten mit Ekstrophie als Indikation zur Erstoperation und damit bedingtem Wohnortwechsel.

### Zweittumore in Relation zur Harnableitung

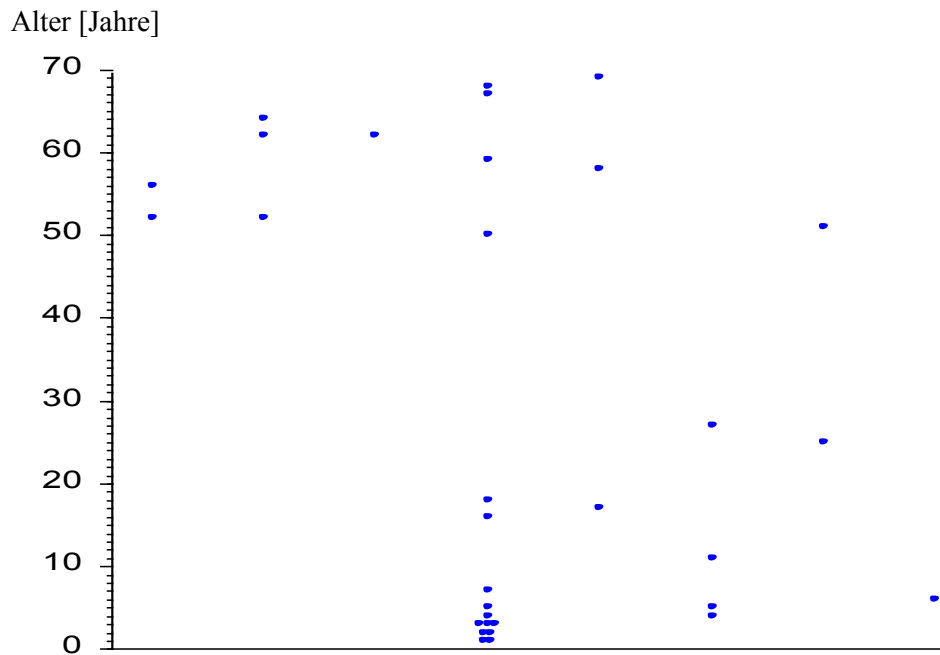
Harnableitung	Alter bei Anlage der Harnableitung				P
	1-27		50-69		
	n	%	n	%	
Ileum-Neoblase	0	0.0%	2	100.0%	0.0080** <sub>mp</sub>
Ileocoecale Neoblase	0	0.0%	3	100.0%	
Orthotope Colonsersatzblase	0	0.0%	1	100.0%	
Ureterosigmoideostomie	12	75.0%	4	25.0%	
Ileocoecal-Pouch	1	33.3%	2	66.7%	
Ileocystoplastik	4	100.0%	0	0.0%	
Ileum-Conduit	1	50.0%	1	50.0%	
Colon-Conduit	1	100.0%	0	0.0%	0.0015**
Neoblase, Ersatzblase	0	0.0%	6	100.0%	
Ureterosigmoideostomie	12	75.0%	4	25.0%	
Pouch, Plastik, Conduit	7	70.0%	3	30.0%	
Ureterosigmoideostomie	12	75.0%	4	25.0%	0.069
Andere	7	43.8%	9	56.2%	
<b>Ort der Erstoperation</b>					
eigenes Haus	9	50.0%	9	50.0%	0.22
Außerhalb	10	71.4%	4	28.6%	

Tabelle 1. Altersgruppe und Harnableitung und Ort der Erstoperation. Anzahl und Prozentsatz der  $n = 32$  Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Harnableitung bzw. auf das Haus. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Die verschiedenen Formen der Harnableitung mit aufgetretenem sekundären Harnableitungstumor wurden bei den beiden Altersgruppen unterschiedlich häufig durchgeführt. Orthotope Ersatzblasen wurden nur bei den älteren Patienten als Harnableitung eingesetzt, die Ileocystoplastik nur bei den jüngeren Patienten. Die Ileocoecal-Pouches sowie beide Arten der Conduits mit sekundärer Tumorentstehung sind in beiden Altersgruppe zu finden ( Tabelle 1 ). Die Ureterosigmoideostomie in der Patientengruppe mit Zweittumoren wurde bei jüngeren Patienten vorwiegend bei dysraphischen Störungen operiert, die bei den meisten Patienten unserer „jüngeren Gruppe“ vorlag. Die Indikation zur Ureterogimoideostomie ist aber auch für ältere Patienten ( z.B. bei einem Carcinom ) möglich und davon bei uns auch 4 erhoben, bemerkenswert bleibt also, dass in der jüngeren Patientengruppe der Patienten mit Zweittumor 4-mal so viele Patienten mit einem Sekundärtumor nach Ureterosigmoideostomie zu finden sind wie in der älteren Patientengruppe.

Insgesamt zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der gewählten Form der Harnableitung bei der Primäroperation und der Indikation zur Harnableitung bezogen auf die erfassten Patienten mit Zweitmalignom in der Harnableitung (  $p=0,096$  ).

## Alter und Harnableitung



Harnabl. I-Neobl IC-Neobl Orthot Ur-Sig IC-Pouch IC Plast I-Cond Col-Cond

Abbildung 8. Alter bei Erstanlage der Harnableitung der Patienten, die im Verlauf einen Zweittumor entwickeln. Jeder Punkt stellt einen der 32 Patienten dar, dessen Alter zum Zeitpunkt der Erstoperation auf der y-Achse abzulesen ist. I-Neobl = Ileum-Neoblase, IC-Neobl = Ileocoecale Neoblase, Orthot = Orthotope Colonsersatzblase, Ur-Sig = Urethrosigmoideostomie, IC-Pouch = Ileocoecalpouch, IC Plast = Ileocystoplastik, I-Cond = Ileum-Conduit, Col-Cond = Colon-Conduit.

Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt der Anlage der Harnableitung mit sekundärer Tumorentstehung ist bei Ureterosigmoideostomien im Vergleich zu allen anderen 8 Formen der Harnableitung signifikant niedriger ( $19.3 \pm 25.6$  Jahre vs.  $38,8 \pm 24,2$  Jahren ( $p = 0.015^*$  im U-Test nach Mann und Whitney)).

## Dignität der Zweittumore

Die von uns erfassten Zweittumoren nach Harnableitung bilden die bereits in der Literatur beschriebenen Tumore ab. Am häufigsten fand sich mit 21 Patienten das



Adenocarcinom ( 65% aller Zweitumore nach Harnableitung ), welches überdurchschnittlich häufig an einer urointestinalen Anastomose zu finden war ( in 80% der Fälle mit Adenocarcinomnachweis ). Das Adenocarcinom trat als Zweitcarcinom nach 13 Ureterosigmoidostomien, einem Ileocoecalen Pouch, einer Ileumneoblase, 2 Ileum-Conuits, 2 Colon-Conuits und 2 Ileocystoplastiken auf. In 62% der Fälle eines Adenocarcinoms als Zweitumor war die Indikation zur primären Harnableitung benigne.

Anhand der erhobenen Daten kann man keinen statistisch signifikanten Zusammenhang innerhalb der einzelnen Dignitätsgruppen finden und insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Indikation zur Primäroperation und der Dignität des sekundären Harnableitungstumors abbilden. Auch besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Histologie bei der Erstoperation und der Histologie des sekundären Harnableitungstumors (  $p=0,24$  im exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel ).

Die mediane Latenz zur Diagnose eines Adenocarcinoms als Zweitumor lag bei 24 Jahren ( Range 4 Jahre bis 38 Jahre ).

Die zweitgrößte Gruppe der Zweitumore sind die Adenome, mit 4 nachgewiesenen Tumoren. Sie traten mit einer medianen Latenz von 17 Jahren ( Range 2 Jahre bis 31 Jahre ) nach jeweils einer Ileumneoblase, Ureterosigmoidostomie, Ileocoecalem Pouch und einer Ileocystoplastik auf.

In 2 Ileocystoplastiken zeigten sich mit einer medianen Latenz von 10 Jahren gutartige Veränderungen im Sinne von juvenilen Polypen, beide an der ureterointestinalen Anastomose.

Des Weiteren wurden noch ein Plattenepithelcarcinom 19 Jahre nach Harnableitung mittels Ileocoecalem Pouch, ein nephrogenes Adenom im intestinalen Anteil einer Ileocystoplastik 5 Jahre nach ihrer Anlage, ein atypisches Carcinoid 2 Jahre nach Harnableitung mit Ileumneoblase und ein Desmoidtumor 3 Jahre nach Ileumneblasenanlage eingebracht.

## Harnableitung, Histologie des ersten und zweiten Tumors

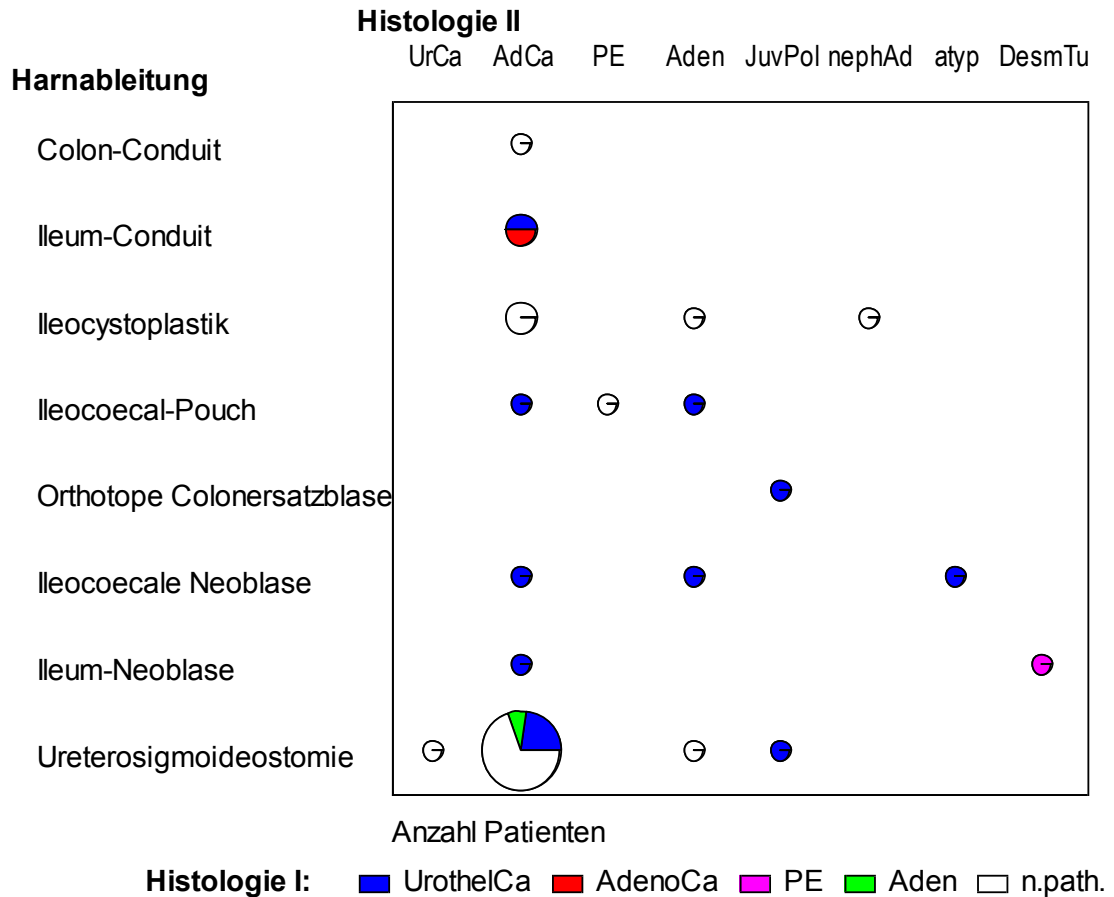


Abbildung 9. Histologie des sekundären Harnableitungstumors ( Histologie II), Harnableitung und Indikation zur Primärop ( Histologie I ). Die Kreisflächen stellen die Anzahl der Patienten nach den Zweit-Histologiegruppe und Harnableitungsgruppe dar und sind nach der Ersthistologie in Sektoren unterteilt. UrothCa = Urothel-Ca, AdCa = Adenocarcinom, PE = Plattenepithelcarcinom, Aden = Adenom, n.path = zusammengefasste nicht pathologische Erscheinung ausser den Adenomen.

Bei 16 Patienten mit Harnableitung mittels Ureterosigmoideostomie ergab die Zweithistologie 13 mal ( 81% ) ein Adenocarcinom, bei den 16 Patienten mit anderen Harnableitungsmethoden nur 8 mal ( 50% ), was mit  $p = 0.042^*$  im Chi-Quadrat-Test signifikant ist.

### Symptome und Dignität des Zweittumors

		Anzahl	%
Histologie	Urothelcarcinom	1	3.13 %
	Adenocarcinom	21	65.63 %
	Plattenepithelcarcinom	1	3.13 %
	Desmoidtumor	1	3.13 %
	Atypisches Carcinoid	1	3.13 %
	Adenom	4	12.50 %
	Juveniler Polyp	2	6.25 %
	Nephrogenes Adenom	1	3.13 %
Dignität der Zweittumor	Benigne	7	21.88 %
	Maligne	25	78.13 %
Symptome	Symptomatisch	21	65.63 %
	Asymptomatisch	11	34.38 %
Makrohämaturie	Ja	6	18.75 %
	Nein	26	81.25 %
Harnstauung	Ja	18	56.25 %
	Nein	14	43.75 %

Tabelle 2. Symptome und Histologie bei der Zweitoperation. Anzahl und Prozentsatz der 32 Patienten.

### Symptome bei Auftreten des Zweittumors

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den auftretenden Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnose des Zweittumors und der Dignität desselben hergestellt werden. Allerdings stellten sich bei 19/25 ( 76% ) der Patienten mit einem malignen Zweittumor und nur bei 2/7 ( 29% ) mit einem benignen Zweittumor Symptome ein (  $p = 0.032^*$  im exakten Test nach Fischer und Yates ). Bei beiden Patienten mit Ileum-Conduit wurde eine Makrohämaturie beobachtet, sonst nur bei 2/16 mit Ureterosigmoideostomie und bei 2/4 mit Ileocoecal-Pouch ( Tabelle 3 ) womit sich hier keine Signifikanz zeigen lässt.

Harnableitung	Makrohämaturie				P
	Ja		Nein		
	n	%	n	%	
Ileum-Neoblase	0	0.00%	2	100.00%	0.042* <sub>mp</sub>
Ileocoecale Neoblase	0	0.00%	3	100.00%	
Orthotope Colonsatzblase	0	0.00%	1	100.00%	
Ureterosigmoideostomie	2	12.50%	14	87.50%	
Ileocoecal-Pouch	2	66.67%	1	33.33%	
Ileocystoplastik	0	0.00%	4	100.00%	
Ileum-Conduit	2	100.00%	0	0.00%	
Colon-Conduit	0	0.00%	1	100.00%	

Tabelle 3. Harnableitung und Makrohämaturie. Anzahl und Prozentsatz der n = 32 Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Art der Harnableitung. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Eine Makrohämaturie tritt bei den untersuchten Patienten mit Zweittumor nach Harnableitung nicht häufig genug auf, um ein Richtungsweisendes Symptom zur Diagnosestellung zu sein ( p=0,042 nach dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Metha und Patel ). Nimmt man aus diesem Vergleich die Ureterosigmoideostomien heraus, denn bei dieser Harnableitung ist eine Makrohämaturie vom Patienten aufgrund der kombinierten Stuhl und Urindefäkation schwierig zu bemerken, zeigen 30% der Patienten mit einem Zweittumor in der Harnableitung eine Makrohämaturie, aber auch dieses Ergebnis ist nicht signifikant.

		Symptom Harnstauung				P
		ja		nein		
		n	%	n	%	
Lokalisation	Urointestinal	2	66.67%	1	33.33%	0.0071**
	Ureterointestinal	13	76.47%	4	23.53%	
	Intestinal	2	18.18%	9	81.82%	
Urointestinal	Maligne	2	66.67%	1	33.33%	0.40 <sub>fy</sub>
	Benigne	0	0.00%	2	100.00%	
Ureterointestinal	Maligne	13	76.47%	4	23.53%	0.014* <sub>fy</sub>
	Benigne	2	22.22%	7	77.78%	
Intestinal	Maligne	2	18.18%	9	81.82%	0.0068** <sub>fy</sub>
	Benigne	15	75.00%	5	25.00%	
Gesamt		17	54.84%	14	45.16%	–

Tabelle 4. Symptome und Lokalisation des Zweittumors. Die drei letzten Tests vergleichen die vorhandenen Risikogewebe mit den tatsächlich befallenen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Lokalisation. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (fy) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates.

Das Symptom der Harnstauung ist ebenfalls kein Indikator für die Dignität des sekundären Harnableitungstumors. Die Harnstauung trat signifikant häufiger auf wenn der Zweittumor der Harnableitung an der ureterointestinalen Anastomose lag. Im Vergleich aller Lokalisationen der sekundären Harnableitungstumoren stellt sich jedoch keine Signifikanz dar.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Indikation zur Harnableitung und den Symptomen bei Auftreten des Zweittumors in der Harnableitung zeigen sich nicht. Ebenfalls lässt sich keine Signifikanz zwischen der Dignität und den Symptomen abbilden, selbst wenn man die verschiedenen Dignitäten als benigne oder maligne Veränderung zusammenfasst.

Setzt man die Histologie des Zweittumors und die aufgetretenen Symptome einerseits und Geschlecht und das Alter andererseits miteinander in Verbindung, so zeigt sich in den Tests keine statistische Signifikanz (  $p=0,19$  nach Exaktem Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Pathel ). Allerdings stellten sich bei 18/24 ( 75% ) der Patienten mit malignem Zweittumor und nur bei 2/7 ( 29% ) der Patienten mit benignem Zweittumor Symptome ein (  $p=0,067$  fy ).

Mit der Dignität des Zweittumors und dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens des Zweittumors in der Harnableitung kann man keinen statistische signifikanten Zusammenhang abbilden ; die junge Patientengruppe weist 16/19 ( 84% ) maligne, die ältere Patientengruppe 9/13 ( 69% ) maligne Zweittumore auf (  $p = 0.40$  im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fischer und Yates ).

### **Latenzzeit der sekundären Tumore nach Harnableitung**

Sekundäre Harnableitungstumore wurden 2 bis 47 Jahre nach der Erstoperation gefunden. Die Latenz betrug im Mittel  $19,0 \pm 13.4$  Jahre. Die Verteilung der

Latenzzeit wich stark von einer Gauß'schen Normalverteilung ab, daher ist hier der Median angegeben: die Latenz betrug bei der Hälfte der Patienten 19,5 Jahre oder mehr mit einem 68%-Konfidenzintervall von 3,9 bis 34,1 Jahren.

Betrachtet man die Latenz in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, so zeigt sich eine längere Latenz bei sekundären Harnableitungstumoren nach einer gutartigen Indikation zur Erstoperation als bei malignen Indikationen ( Mediane Latenz benigne / maligne : 29 / 6 Jahre ) .

In Harnableitungen mit isoliertem Darmanteil kommt es früher ( 8 Jahre Latenz ) als in den Ureterosigmoideostomien ( 19,5 Jahre Latenz ) zum Auftreten eines sekundären Harnableitungstumors. Betrachtet man die Latenzen nach der Indikation zur primären Harnableitung, so trat lediglich bei maligner Indikation zur Ureterosigmoideostomie der maligne Zweittumor früher ( 6 Jahre ) als der benigne ( Latenz von 17 Jahren, n=1 ) auf. In allen anderen Gruppen, aufgeteilt nach Erstindikation und isoliertem bzw. nicht isoliertem Darmanteil, trat jeweils der gutartige sekundäre Harnableitungstumor früher auf als der bösartige ( Tabelle 5 ).

Grunderkrankung	Harnableitung (Latenz)	2.Tumor (Latenz)
Benigne (29J)	USS (30 J)	Benigne (28 J)
		Maligne (32 J)
	Isol. Darm (24 J)	Benigne (18 J)
		Maligne (24 J)
Maligne (6J)	USS (11J)	Benigne (17 J)
		Maligne (6 J)
	Isol. Darm (4J)	Benigne (4 J)
		Maligne (6 J)

Tabelle 5. Mittlere Latenz der sekundären Harnableitungstumoren in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Form der Harnableitung in Jahren. USS = Ureterosigmoidostomie, Iso Darm = alle Harnableitungsformen ohne Urin/Stuhl-Gemisch.

Vergleicht man die Latenzzeit der 14 Patienten, mit einem sekundären Harnableitungstumor nach maligner Indikation zur Erstoperation von 6 Jahren ( 2 bis 22 Jahre ), mit denjenigen der 18 Patienten mit benigner Indikation zur Erstoperation von 29 Jahren ( 4 bis 47 Jahre), so zeigt sich ein signifikanter Unterschied in Latenzzeit bis zur Entwicklung des Zweittumors (  $p= 0,0008^{***}$  im U-Test nach Mann und Whitney ).

Ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Latenzen der Patienten mit sekundärem Harnableitungstumor aufgeteilt nach benignem ( mediane Latenz 6 Jahre, 2 bis 31 Jahre ) und malignem Zweittumor ( mediane Latenz 22 Jahre, 2 bis 31 Jahre ) zeigte sich nicht (  $p= 0,26$  im U-Test nach Mann und Whitney ).

Je älter die Patienten waren, desto kürzer war die Latenz zwischen Harnableitungsoperation und sekundärem Harnableitungstumor (  $\rho = -0.64$ ,  $p = 0.0004^{***}$  ).

<b>Harnableitung</b>	<b>Latenz [Jahre]</b>			<b>P</b>
	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>ST</b>	
Ileum-Neoblase	2	3.00	0.00	
Ileocoecale Neoblase	3	6.00	4.00	
Orthotope Colonersatzblase	1	6.00	–	
Ureterosigmoideostomie	16	24.75	11.37	0.029 *
Ileocoecal-Pouch	3	11.00	8.54	
Ileocystoplastik	4	19.75	12.42	
Ileum-Conduit	2	11.00	12.73	
Colon-Conduit	1	47.00	–	

Tabelle 6. Art der Harnableitung und Latenzzeit zwischen Erstoperation und Zweittumor. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. Die „Gruppen“ aus einem Patienten sind beim Test nicht berücksichtigt.

Auch im Vergleich der einzelnen Harnableitungen, ohne Einteilung nach Dignität oder Malignität der Tumoren oder des Alters bei der Primäroperation, kann kein statistisch signifikanter Unterschied in der Latenz bis zur Entstehung eines Zweittumors gezeigt werden ( Tabelle 6 ).

### **Lokalisation des sekundären Harnableitungstumors**

Die 25% der sekundären Harnableitungstumore mit der Lokalisation an der urointestinalen Anastomosen nach Cystoplastiken liegen außerhalb des Konfidenzintervalls der sekundären Harnableitungstumore an der ureterointestinalen Anastomose. Wenn man das 68%-Konfidenzintervall zur Bewertung wählt und bei beiden das Konfidenzintervall vergleicht, so ist der Unterschied knapp signifikant ( Tabelle 7 ). Somit treten die sekundären Tumoren in Harnableitungen öfter an der ureterointestinalen als an der urointestinalen Anastomose auf, unabhängig davon, dass urointestinale Anastomose nur nach Cystoplastiken vorhanden ist ( Tabelle 8 ). Bei dieser Betrachtung muss man aber stets die kleinen Fallzahlen als mögliche Fehlerquelle berücksichtigen.



<b>Lokalisation des Zweittumors</b>	Anzahl	% der Pat	vorhanden	% vorh.	95%-CI	
Urointestinale Anastomose	1	3.1 %	4	25.0 %	0.6%	80.6%
Ureterointestinale Anastomose	21	65.6 %	28	75.0 %	55.1%	89.3%
Intestinaler Anteil	10	31.2 %	32	31.2 %	16.1%	50.0%

Tabelle 7. Lokalisation des Zweittumors. Anzahl und Prozentsatz der 32 Patienten sowie Anzahl der vorhandenen Anastomosen und % der Befallenen in Bezug auf die vorhandenen. Intestinaler Anteil umfasst den Darmanteil. CI = Konfidenzintervall.

Wenn die Lokalisation der sekundären Harnableitungstumore nicht mit der Anastomose zusammenhinge, dann würde man bei 50% ( 95%-Konfidenzintervall = 25% bis 75% ) einen sekundären Harnableitungstumor im Darmanteil erwarten, also 8 mal mit einem 95%-Konfidenzintervall von 4 bis 12. Der tatsächliche Wert von einem Zweittumor liegt weit außerhalb dieser Grenzen. Somit ist ein Zusammenhang zwischen der Sekundärtumorentstehung und der Anastomose in den Harnableitungen wahrscheinlich.

<b>Harnableitung</b>	<b>Lokalisation Zweittumor</b>	<b>UiA</b>	<b>UtiA</b>	<b>N</b>
Ileum-Neoblase	Ureterointestinale Anastomose		x	2
Ileocoecale Neoblase	Darmanteil		x	3
Orthotope Colonersatzblase	Ureterointestinale Anastomose		x	1
Ileocoecal-Pouch	Darmanteil oder im Pouch		x	3
Ileocystoplastik	Urointestinale Anastomose	x		1
Ileocystoplastik	Ureterointestinale Anastomose		x	1
Ileocystoplastik	Darmanteil		x	2
Ileum-Conduit	Ureterointestinale Anastomose		x	2
Colon-Conduit	Ureterointestinale Anastomose		x	1
Ureterosigmoideostomie	Ureterointestinale Anastomose		x	15
Ureterosigmoideostomie	Darmanteil		x	1

Tabelle 8. Harnableitung und Tumorlokalisierung. Anzahl der Patienten. UiA = Vorhandene Urointestinale Anastomose, UtiA = vorhandene Ureterointestinale Anastomose.

Betrachtet man die Verteilung der Zweittumore auf die unterschiedlichen Lokalisationen, so fällt auf, dass 95% der Zweittumor in Ureterosigmoidostomien an der ureterointestinalen Anastomose erfasst worden sind, in den Ileocystoplastiken trotz längerer Anastomose allerdings nur 25% an dieser zu liegen kamen.

8 der 16 ( 50% ) Zweittumore in Harnableitungen mit isoliertem Darmanteil kamen im intestinalen Teil der Harnableitung zur Darstellung, 3 in Ileocoecalen Ersatzblasen, 3 in Ileocoecalen Pouches und nur 2 in einer reinen Ileumharnableitung ( Ileocystoplastik ). Ob diese Neubildungen in den ileocoecalen Harnableitungen alle im coecalen Teil lagen konnten wir nicht weiter differenzieren.

Hingegen liegen 100% der Zweittumore nach Ileum-Conduit und Ileumneoblasen und 50% nach Ileocystoplastiken an der Anastomose.

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der ursprünglichen Diagnose und der Lokalisation des sekundären Harnableitungstumors.

Für die Entwicklung eines sekundären Harnableitungstumors zeigt sich kein Geschlechtsunterschied.

Die als Zweittumore gefundenen Adenocarcinome traten selten im Darmanteil auf. Es zeigen sich jedoch keine Signifikanzen bei sehr unterschiedlichen Histologien der Gruppe der sekundären Harnableitungstumore und sehr kleinen Fallzahlen bezogen auf die Lokalisation und Entität ( Tabelle 9 ).

<b>Histologie des Zweittumors</b>	<b>Intestinale Lokalisation</b>				<b>P</b>
	<b>Ja</b>		<b>Nein</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Urothelcarcinom	0	0%	1	100%	
Adenocarcinom	4	19%	17	81%	
Plattenepithelcarcinom	1	100%	0	0%	
Desmoidtumor	3	75%	1	25%	
Atypisches Carcinoid	0	0%	2	100%	0.025*
Adenom	1	100%	0	0%	
Juveniler Polyp	1	100%	0	0%	
Nephrogenes Adenom	0	0%	1	100%	
<b>Gesamt</b>	<b>10</b>	<b>31%</b>	<b>22</b>	<b>69%</b>	<b>–</b>

Tabelle 9. Histologie des Zweittumors und intestinale Lokalisation des Zweittumors. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Histologie. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Innerhalb der jugendlichen und innerhalb der älteren Patientengruppe war keine Altersabhängigkeit bezüglich der Lokalisation der sekundären Harnableitungstumore zu erkennen. Es ist ebenfalls nicht zu differenzieren, ob der Einfluss auf die Latenz eine Altersfrage ist oder mit der primären Histologie ( benigne oder maligne Erkrankung als Indikation zur Harnableitung ) zusammenhängt. Weiterhin bleibt zu bedenken, dass sehr lange Latenzen bei den älteren Patienten kaum möglich sind.

Im Umkehrschluss wären die Risikofaktoren der älteren Patientengruppe stärker als die der jüngeren Gruppe, bei der die Latenz deutlich länger ist. Also müsste das Alter bei Anlage der Harnableitung ein ebenso wichtiger Risikofaktor sein wie z.B. der verwendete Darmanteil ( Abbildung 10 ).

Bei der Auswertung der Daten zeigt sich zwar in beiden Patientengruppe die Latenz bis zum Befall der intestinalen Anteile kürzer ( mediane Latenz 8 Jahre, 5 bis 14 Jahre ) als bis zum Befall der Anastomosen ( mediane Latenz 21 Jahre, 2 bis 47 Jahre ), dieser Unterschied ist statistisch aber nicht signifikant ( als Widerspruch zur vorliegenden Literatur ( 43, 53, 65 ) ).

## Alter und Latenz

Latenz bis Zweittumor [Jahre]

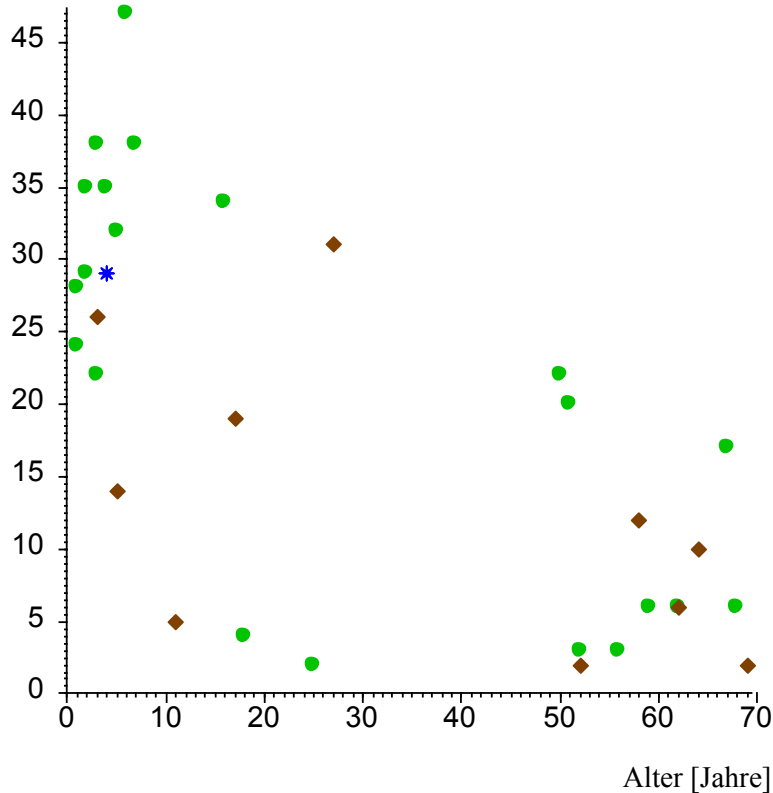


Abbildung 10. Alter und Zeit bis zur Operation des sekundären Harnableitungstumors. Jeder Punkt stellt einen Patienten dar, es gibt zwei Patienten mit 62 Jahren und einer Latenz von 6 Jahren, die entsprechenden Punkte liegen übereinander. Die Punkte sind nach Lokalisation des Zweittumors markiert, \* = urointestinale Anastomose, ● = ureterointestinale Anastomose, ◆ = intestinaler Anteil.

Es ergibt sich kein Zusammenhang zwischen den Symptomen und der Latenz, allerdings aber zwischen der Latenz und der Histologie des Zweittumors ( $p=0,019$ ).

Die längsten Latenzen bis zu einem Zweittumor wurden bei Ureterosigoideostomien und bei Ileocystoplastiken beobachtet. Ebenfalls aus dieser Patientengruppe kommend fällt die lange Latenz bis zum Zweittumor nach einem Colon-Conduit auf. Je älter die Patienten waren, desto kürzer ist die Latenz bis zum Zweittumor ( $\rho=-0,66$ ,  $p=0,001$ ).

# Diskussion

## Entartungsrisiko

Die evaluierten Daten bestätigen das deutlich erhöhte Entartungsrisiko nach Ureterosigmoidostomie ( 10, 37, 43, 51 ) im Vergleich zu allen anderen Formen der Harnableitungen mit Darmanteil. Wir konnten ein signifikant häufigeres Auftreten von sekundären Harnableitungstumoren in kontinenten Harnableitungen und in Harnableitungen mit Colonanteil zeigen. Hierbei lag der Befall der als Ableitung verwendeten Colonanteile über dem der Ileumanteile, wie dies auch schon von North et al ( 42 ) beschrieben wurde. Zu Grunde liegen kann hier auch, dass transponierte Darmanteile ( auch bei reiner Stuhlpassage, ohne die zusätzliche Noxe Urin ) unterschiedlich häufig einen Tumor entwickeln und in transponierten Colonanteilen das Entartungsrisiko signifikant über dem in transponierten Ileumanteilen liegt ( 13 ). Der Unterschied in dieser Evaluation zeigte sich vor allem im Vergleich zwischen ausschließlich Colon oder Ileum enthaltenden Harnableitungen, denn der Unterschied zwischen dem Auftreten eines Zweittumors in der Ileumneoblase zum ileocecal-Pouch war nur numerisch gegeben, statistisch aber nicht signifikant (  $p=0,84$  ). Insbesondere zeigt sich kein Unterschied des Risikos für einen Zweittumor in Ileumneoblasen im isolierten Vergleich zum Ileum-Conduit (  $p=0,09$  ).

Anhand unserer Daten lässt sich die unterschiedliche Häufigkeit der Entstehung von sekundären Harnableitungstumoren in den verschiedenen Harnableitungsformen bestätigen. Sowohl Ali-el-Dein et al ( 2 ) als auch Pickard et al ( 43 ) waren anhand der vorliegenden Case-Reports von einem höheren Risiko sekundärer Harnableitungstumoren nach Ureterosigmoidostomien im Vergleich zu Cystoplastiken ausgegangen, das sich anhand unserer Erhebung zwar numerisch,

nicht jedoch statistisch signifikant reproduzieren lässt ( entsprechend 14, 50 ). Außerdem war auffällig, dass wir keinen Zweitumor erfassen konnten der nach einer Colocystoplastik entstanden war. Dies scheint ein Widerspruch zu dem protektiven Faktor verwendeter Dünndarmanteile ( 39, 62 ) zu sein. Bei der Betrachtung der Colocystoplastiken muss aber die niedrige Zahl an eingebrachten Harnableitungen dieser Art berücksichtigt werden ( n= 20 ). Nach Ileocystoplastiken fanden wir signifikant häufiger sekundäre Harnableitungstumoren im Vergleich zu allen anderen Formen der Harnableitungen mit isolierten Darmanteilen, was in der Literatur bisher nur im Vergleich der Harnableitung mit dem Ileum-Conduit vermutet worden war ( 2 ).

Die erfassten Cystoplastiken mit sekundärem Harnableitungstumor waren alle bei Myelomenigozele oder Blasenektrophie vorgenommen worden. Es lässt sich daher anhand der ermittelten Ergebnisse keine Aussage über einen möglichen Unterschied des Entartungsrisikos bei neurogenen Indikationen zur Cystoplastik im Vergleich zu anderen Indikation darstellen ( z.B. Schrumpfblase bei Tbc, Billharziose, Schistosomiasis ). Bei letzteren könnte im Vergleich dazu ein nochmal erhöhtes malignes Potential durch die abgelaufenen Entzündungsprozesse vorliegen ( 5, 9, 16, 21, 54 ), was auch die Entstehung des Zweittumors vor allem an der Anastomose begünstigen könnte ( 14, 46, 59, 62 ). Die im Rahmen dieser Arbeit erfassten Zweittumore nach Ileocystoplastik trat die Hälfte im Ileumanteil auf, der ein niedrigeres Entartungspotential aufweist als ein Colonanteil. Dies ließe auf ein im Vergleich zur Normalbevölkerung um ein vielfach erhöhtes Risiko der Tumorentstehung des Dünndarms bei Verwendung zur Harnableitung schließen ( 21 ). Die von uns erhobenen Daten zeigen allerdings klar entgegen den bisherigen Vermutungen in der Literatur ( 3, 42 ) kein signifikant erhöhtes Tumorrisiko in Ileumneoblasen im Vergleich zum Ileum-Conduit.

Zu den bereits in der Einleitung genannten Risikofaktoren einen Zweittumor in einer Harnableitung zu entwickeln sollten auch die Indikation zur Harnableitung mit

Darmanteil und das Alter ( zum Zeitpunkt der Primäroperation ) gezählt werden ( 21, 32 ).

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die unterschiedlich großen Harnableitungsgruppen ( z.B. 8637 Ileum-Conduits, 20 Colocystoplastiken ) und die relativ geringe Zahl der sekundären Harnableitungstumore eine mögliche Fehlerquelle darstellt.

In Relation zu der Anzahl der erfassten Harnableitungen würde ein zusätzlicher Zweitumor nach Harnableitung unterschiedlich starke Abweichungen im ermittelten Risiko bedingen. Bei dieser Betrachtung muss berücksichtigt werden, dass die inkontinente Form der Harnableitung eine deutlich größere Gruppe von Patienten beinhaltet und auch ein schon länger etabliertes Verfahren darstellt, was unsere Daten bezüglich des Zweitumorrisikos noch unterstützt.

In den Gruppen mit größeren Zahlen ist das Risiko eines Zweittumors gut abzuschätzen, die Gruppe der Ureterosigmoideostomien fällt als Gruppe mittlerer Größe mit 16 Zweitmalignomen auf und hat somit sicher ein erhöhtes Entartungsrisiko aufzuweisen, wohingegen bei der Betrachtung der kleinen Gruppen der Harnableitungen und ihrem Entartungsrisiko immer die kleinen Fallzahlen als mögliche Fehlerquelle berücksichtigt werden müssen.

## **Latenzzeit**

Die von uns erfassten Zweittumore zeigen in Abhängigkeit zur Dignität der Grunderkrankung, der durchgeführten Harnableitung und der Dignität der Zweittumore unterschiedliche Latenzzeiten ( 2, 25, 42, 61 ). Die ermittelte mittlere Latenz aller Harnableitungen und Zweittumore liegt bei 19,5 Jahren. Sowohl bei benigner Grunderkrankung als auch bei maligner Grunderkrankung, mit Ausnahme der Ureterosigmoideostomien mit maligner Indikation (  $n = 4$  ), zeigten sich die malignen Zweittumore später als die benignen, sodass die Theorie der erhaltenen

Adenom-Adenocarcinom-Sequenz in Harnableitungen ( 2, 3, 42, 53, 56, 63 ) mit Dickdarmanteil auch auf Harnableitungsformen mit Dünndarmanteil übertragbar sein könnte. Ebenso zeigt sich bei den häufigsten Histologien der sekundären Harnableitungstumoren ( Adenom und Adenocarcinom ) eine kürzere Latenz ( 22 Jahre, 2 bis 47 Jahre ) als bei den anderen ( 5 Jahre, 2 bis 28 Jahre ) erfassten Harnableitungstumoren ( gutartige = 6, 6 bis 17 Jahre ). Die ermittelte Zeit der erhaltenen Adenom-Adenocarcinom-Sequenz auch in Darmanteilen, die für eine Harnableitung verwendet wurden, wird in der Literatur zwischen 6 und 10 Jahren abgebildet ( 12, 37 ). Bei uns liegt sie bei 5 Jahren. Es wird dabei von einer kürzeren Latenzzeit zur Entstehung eines sekundären Harnableitungstumors nach maligner Indikation zur Harnableitung ausgegangen. Ob dies an den persistierenden Noxen im ausgeschiedenen Urin oder an anderen Faktoren ( wie z.B. Prädisposition aufgrund einer genetischen Komponente, reduzierter Immunstatus aufgrund der vorliegenden malignen Erkrankung ) liegt, ist noch unklar ( 7, 8, 43, 48, 49, 56 ).

Anhand der von uns erhobenen Daten ist aufgrund des fehlenden Follow-ups der 17.758 Patienten, die von uns mit durchgeführter Harnableitung erfasst wurden, leider keine Aussage dazu möglich, ob tatsächlich alle Patienten mit Harnableitung überhaupt solange lebten, um einen sekundären Harnableitungstumor entwickeln zu können. Dies ist vor allem bei der Betrachtung der Gruppe der Harnableitung mittels Ileum-Conduits in Betracht zu ziehen, da diese vor allem bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und oder maligner Indikation und allein daraus resultierender, eingeschränkter Lebenserwartung durchgeführt werden ( 12 ). Berücksichtigt man aber allerdings, dass die von uns erfassten Zweitcarcinome bei maligner Grunderkrankung nur eine mediane Latenz von 6 Jahren ( 2 bis 38 Jahre ) aufwiesen, bleibt zu vermuten, dass zumindest die Mehrheit der Patienten, die mit einem Ileum-Conduit versorgt wurden, lange genug überlebt haben, um einen möglichen sekundären Harnableitungstumor zu entwickeln.

Alle Formen der Harnableitung sind ausreichend lange etabliert und wurden in den beteiligten Kliniken im untersuchten Zeitraum durchgeführt, sodass in allen



Patientengruppen prinzipiell das Latenzintervall zur Entwicklung eines Zweittumors erreicht werden konnte.

Weiterhin bleibt zu bemerken, dass aufgrund der unterschiedlichen ( malignen oder benignen ) Indikation zur Harnableitung die Lebenserwartung beeinflusst wird. Daher ist davon auszugehen, dass die Patienten mit benigner Indikation zur Harnableitung eine längere Lebenserwartung hatten und sie zudem zum Zeitpunkt der Primäroperation deutlich jünger waren als die der anderen Gruppe. Denn es ergaben sich bei Betrachtung der Patienten mit Zweitcarcinom nach Harnableitung zwei Gruppen: Eine mit jüngeren Patienten und überwiegend benigner Indikation, bei denen ausschließlich Ureterosigmoideostomien, Cystoplastiken, Ileocoecale Pouches, Ileum-Conduits und Colon-Conduits als Harnableitungen zum Zweittumor geführt hatte und die zweite Gruppe mit älteren Patienten und ausschließlich maligner Grunderkrankung, wobei in dieser Gruppe alle Harnableitungsformen ( mit Ausnahme von Cystoplastiken und Colon-Conduits ) mit einem Zweittumor auffällig wurden. Anhand der erhobenen und ausgewerteten Daten lässt sich jedoch nicht klären, welche Faktoren dazu geführt haben, dass in der älteren Patientengruppe, in den beiden genannten Harnableitungen keine sekundären Tumore gefunden wurden, wahrscheinlich liegt es aber an der geringen Zahl der Harnableitungen mittels Cystoplastiken oder Colon-Conduits in dieser Gruppe. Das Auftreten von Zweitcarcinomen in nahezu allen Harnableitungen in der „jungen“ Patientengruppe ist wahrscheinlich der langen postoperativen Überlebens- und Untersuchungszeit geschuldet.

## **Lokalisation der Zweittumore**

In der von uns erhobenen Patientengruppe lagen 94% der eingebrachten Tumoren bei Harnableitung mittels Ureterosigmoidostomie an der ureterointestinalen und 6% distal der ureterointestinalen Anastomose. Dieses Ergebnis bestätigt die bisherigen Fallberichte, die Veränderungen nach Ureterosigmoidostomie fast ausschließlich an

der ureterointestinalen Anastomose beobachteten ( 34, 37, 42, 43, 48, 59 ). Die erfassten sekundären Harnableitungstumore bei Harnableitungen mit isoliertem Darmanteil zeigten sich nur mit einer Häufigkeit von 42% an der urointestinalen Anastomose, ähnlich den von Yamada et al 2006 ( 65 ) publizierten Daten, bei denen die sekundären Tumore nach Harnableitung mit isoliertem Darmanteil in 55% der Fälle an der Anastomose auftraten und entgegen der Arbeit von Ali-el-Dein ( 2 ), wo 100% der Zweittumore an der Anastomose zu finden waren.

Mit dieser Lokalisation war auch sehr oft das Symptom der Harnstauung verknüpft. Ein signifikanter Teil der Patienten mit einem sekundären Harnableitungstumor nach Ureterosigmoideostomie zeigte auch eine Harnstauung. Die Harnstauung ist allerdings auch die häufigste Komplikation ( 22% ) nach jeglicher Form der durchgeführten Harnableitung ( 55 ), welche bereits im kurzen Verlauf nach 4-7 Jahren postoperativ beschrieben wird und somit nicht als richtungsweisender Befund auf der Suche nach einem Zweittumor in Harnableitungen mit Darmanteil dienen kann.

Eine Makrohämaturie zeigte sich nicht als statistisch signifikantes Symptom bei den Patienten mit sekundärem Tumor in der Harnableitung, allerdings war diese Frage bei Patienten mit Ureterosigmoideostomie aufgrund des defäkierten Stuhl-Urin-Gemisches nicht eindeutig zu beurteilen. Betrachtet man die Patienten mit sekundärem Harnableitungstumor ohne die Patienten mit Ureterosigmoideostomie, so ist die Makrohämaturie mit einem Auftreten bei 30% der Patienten gehäuft, jedoch weiterhin nicht statistisch signifikant erhöht, und niedrigerer Häufigkeit aufgetreten als in der Literatur dargestellt ( 2 ).

Die Cystoplastiken mit sekundären Harnableitungstumoren weisen 2 der 4 sekundären Tumore an der Anastomose, 2 im Darmanteil auf. Diese Verteilung ist ausschließlich in dieser Gruppe der Harnableitungen so zu finden und bildet nicht die Daten der Literatur ( 8, 40, 62 ) ab. Erwarten würde man ein besonders häufiges Auftreten von Zweittumoren an der urointestinalen Anastomose in dieser Harnableitung, da die Anastomose in Cystoplastiken besonders lang ist. Eine

mögliche Erklärung ist die im Tierversuch bereits beschriebene inselartige Verteilung von Urothel in der Darmschleimhaut nach Verwendung von Darmanteilen zur Harnableitung ( 58 ), sodass man dies als zusätzliche Noxe betrachten kann.

Im Tierversuch wurden aufgrund des erhöhten Risikos der Tumorentstehung in der Anastomosenregion die histologischen Veränderungen untersucht. Hier zeigte sich die intestinal-urotheliale Anastomose als besonders gefährdet für die Entstehung von Dysplasien, im Vergleich zu anderen Anastomosen ( 13 ).

Betrachtet man die Verteilung der Zweittumore auf die unterschiedlichen Lokalisationen, so fällt auf, dass 94% der Zweittumoren in Ureterosigmoideostomien an der ureterointestinalen Anastomose erfasst worden sind, in den Ileocystoplastiken trotz längerer Anastomose allerdings nur 25% an dieser zu liegen kamen ( und 25% an der urointestinalen Anastomose. Die Ursache dafür kann an der Art der Anastomose ( urointestinal vs. ureterointestinal ) liegen und darauf hindeuten, dass mit der Art der Anastomose ein unterschiedlicher Risikofaktor verknüpft ist.

Ebenso bemerkenswert ist, dass es sich bei den erfassten Cystoplastiken um Dünndarmaugmentate handelt, obwohl die in anderen kontinenten Formen der Harnableitung verwendeten Dünndarmanteile deutlich weniger entarteten ( 56 ) und das natürliche Entartungsrisiko des Dünndarms, speziell der zur Harnableitung verwendeten Anteile ( distales Ileum ), deutlich unter dem der Dickdarmanteile liegt ( 45 ).

Die erfassten sekundären Harnableitungstumore nach Ileumneoblase lagen alle an der Ureterointestinalen Anastomose, womit diese Teilgruppe die Literaturergebnisse bezüglich der Lokalisation der Zweittumore bestätigt ( 65 ).

Anhand der vorliegenden Erklärungsmodelle der Häufung der sekundären Harnableitungstumoren vor allem im Bereich der Anastomose durch eine irreversible DNA-Schädigung aufgrund einer durch den Kontakt mit Urin aufgetragenen Hyperosmolarität von NaCl und Harnstoff ( 8 ), erklärt sich nicht die Verteilung der von uns erfassten sekundären Harnableitungstumoren und auch nicht der Befall bei Harnableitungen mit isolierten Darmanteilen ( fehlende Verdünnung im gesamten

Reservoir ). Warum sich die Veränderungen in den unterschiedlichen Gruppen der Harnableitungen in unterschiedlicher Häufigkeit an der Anastomose und im Darmanteil befinden, kann anhand der von uns erhobenen Daten genauso wenig geklärt werden, wie die verantwortlichen Noxen, die einen sekundären Harnableitungstumor verursachen können und auf die bereits in der Einleitung eingegangen wurde.

## **Tumorentitäten**

Die von uns erfassten Entitäten der sekundären Harnableitungstumore bilden größtenteils die bereits in der Literatur beschriebenen ( 2, 7, 14, 19, 42, 43 ) möglichen Zweittumore ab. Die mit Abstand häufigste Entität in dieser Erhebung ist das Adenocarcinom ( n = 21 Tumoren ) nach unterschiedlichen Harnableitungen unter Verwendung von Ileum und/ oder Colon. Im Tiermodell mit Ratten wurden die Zweittumore je nach verwendetem Darmanteil untersucht und die häufigsten Entartungen bei verwendetem Dünndarmanteil waren das Adenocarcinom, das Adenom, das Plattenepithelcarcinom und das Urothelcarcinom ( 2, 36, 42 ). In Harnableitungen aus Dickdarmanteilen trat hierbei nur das Adenocarcinom und das Adenom auf ( 3, 7, 14 ). Einen signifikanten Unterschied mit unterschiedlicher Häufigkeit, je nach verwendetem Dün- oder Dickdarmanteil konnten wir anhand unserer Daten nicht herausarbeiten, allerdings wurden in unserer Erhebung auch in den reinen Colon-Harnableitungen andere Tumorentitäten neben den Adenocarcinomen gefunden. So zeigte sich bei uns ein Urothelcarcinom in einer Harnableitung mittels Ureterosigmoideostomie im Sinne einer im Rahmen des Kontaktes mit Urin entstandenen Metaplasie und deren Entartung ( 41, 50 ). Es kann sich hierbei in keinem Fall um ein Rezidiv handeln, da bei diesem Patienten als Grunderkrankung eine Ekstrophie vorlag. In den aus Dün- und Dickdarm erstellten Harnableitungen wurde von uns, außer den im Tiermodell gezeigten Entitäten ein

atypisches Carcinoid erfasst, über welches bisher in der Literatur nicht berichtet wurde. Diese Erhebung zeigte in den Dünndarmharnableitungen mit isoliertem Darmanteil außer den im Tiermodell beschriebenen Tumoren, auch ein Desmoidtumor als sekundärer Harnableitungstumor bei maligner Grunderkrankung ( Plattenepithelcarcinom ). Bei den zur Literatur differierenden Entitäten muss man von Einzelbefunden ausgehen. Ebenso ist bemerkenswert, dass in allen Harnableitungen mit besonders hohem sekundärem Tumorrisiko ( USS, ICPI ) Adenome und Adenocarcinome 85% der sekundären Harnableitungstumore ausmachen, bei Harnableitungen mit niedrigerem Entartungspotential aber nur 66%. Einen im Tiermodell gezeigten Unterschied der Aggressivität und Invasivität der Zweittumore nach Adenocarcinom und Plattenepithelcarcinomen konnten wir anhand dieser Evaluation nicht betätigen ( 52 ). Ebenso zeigte sich entgegen dem Tiermodell die Ileocystoplastik nach unseren Daten nicht der Niedrigrisikogruppe zugehörig. Beim direkten Vergleich der Ileocystoplastiken mit den Colocystoplastiken lässt sich das höhere Risiko der Coloharnableitungen ( 52 ) nicht zeigen , was aber am ehesten der Inhomogenität der Gruppengröße zuzuschreiben ist ( Ileocystoplastiken mit 4 Zweittumoren in 233 Ableitungen, Colocystoplastiken mit keinem erfassten Zweittumor in 20 Ableitungen ).

## **Risikoerhöhung im Vergleich zur Normalbevölkerung**

Die vorliegenden aktuellen Publikationen zu diesem Thema geben ein einheitliches Bild der Risikoerhöhung nach Ureterosigmoidostomie mit einem Altersgruppen angepassten Faktor zwischen 8 und 7.000 wieder. Han et al 2001 ( 18 ) geht 20 Jahre

nach Harnableitung mit verschiedenen Dickdarmanteilen von einem Lifetime-Risiko an einem Adenocarcinom des Darms zu erkranken von 6-29% aus.

Ein konkreter Vergleich des Risikos mit Krebsstatistiken der Allgemeinbevölkerung wurde lediglich in der Arbeit von Kälble ( 30 ) durchgeführt, der zeigte, dass das Tumorrisiko in einer Harnableitung mit Darmanteil, nämlich der Ureterosigmoideostomie, in der Population der 25-30jährigen auf das 500-fache und in der Population der 55-60jährigen auf das 8-fache erhöht ist. Anhand unserer Evaluation können wir leider keine Berechnungen diesbezüglich anstellen, da es zu der von uns erhobenen Gruppe der 17.758 Patienten, bei denen eine Harnableitung seit 1970 durchgeführt wurde, keine Nachsorgedaten gibt. Es besteht allerdings kein Hinweis in den von uns erhobenen Daten, dass die bereits in der Literatur beschriebene deutlich erhöhte Entartungswahrscheinlichkeit der verwendeten Dickdarmanteile zur Harnableitung über dem Risiko der Normalbevölkerung liegt, wenn man die Ureterosigmoideostomie nicht mit einschließt. Die Ureterosigmoideostomie ist auch in unserer Erhebung die Harnableitung, die am häufigsten einen Zweittumor entwickelt und liegt weit über dem Risiko der anderen Colon-Harnableitungen, sodass ein im Vergleich zur Normalbevölkerung bestehendes erhöhtes Risiko vorliegen muss in Bestätigung der Literatur ( 3 ). Darüber hinaus müssen wir aufgrund der erfassten Tumore in Harnableitungen mit Dünndarmanteil ( besonders auffällig waren hier die Ileocystoplastiken), wahrscheinlich auf dem Boden der damit einhergehenden morphologischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut ( 4, 34, 56 ), wenigstens in den Ileocystoplastiken, von einem im Vergleich zur Normalbevölkerung wenn auch nur gering erhöhten Risiko, der Faktor wird allerdings von der Harnableitungsform abhängig sein, ausgehen. Auch wenn die Rate der Zweittumore in reinen Dünndarmharnableitungen sehr niedrig ist muss man, vor allem, weil die verwendeten Dünndarmanteile an sich ein niedrigeres Risikopotential aufweisen ( 45 ) ein erhöhtes Risiko vermuten. Es gibt jedoch einen deutlichen Unterschied im Risiko der Entwicklung eines Zweittumors im Vergleich zwischen Ileocystoplastiken

und Ileumneoblasen, zumal die 2 Sekundärtumoren in der Gruppe der Ileumneoblasen ( mit 4190 Patienten ) an der ureterointestinalen Anastomose gefunden wurden, an der zusätzliche Noxen wirken ( siehe Abschnitt „Lokalisation der Zweittumore“ Seite 54 ) und daher nicht von einer veränderten Entartungswahrscheinlichkeit des Dünndarms im Vergleich zur Normalbevölkerung ausgegangen werden muss.

Angesichts des von uns ermittelten niedrigen Risikos in den Ileumneoblasen ( 2 Tumore in 4150 Ileumneoblasen) und Ileum-Conduits ( 2 Tumore in 8637 Ileum-Conduits ) ist es wahrscheinlich, dass hier kein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung vorliegt, wengleich unsere Daten dies, wie oben erwähnt, aus methodischen Gründen nicht beweisen können.

Die Harnableitungen, die die Ileocoecalregion verwenden, weisen in dieser Erhebung ein höheres Risiko auf als die reinen Dünndarmableitungen und ein niedrigeres als die Dickdarmharnableitungen. Auch traten bei Patienten mit Ileocoecalen-Neoblasen häufiger Zweittumore auf als bei Patienten mit Ileocoecalen Pouches. Angesichts der zum Teil sehr kleinen Patientengruppen mit reinen Dickdarmharnableitungen ( orthotope Colonsersatzblase n=70 im Gegensatz zu Ileumneoblasen n=4190 ) lassen sich hiervon jedoch keine eindeutigen Schlussfolgerungen ableiten.

Sicher ist, daß Ureterosigmoideostomien und Ileocystoplastiken ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Carcinomrisiko haben, daß das Carcinomrisiko in (ileo)coecalen Pouches am ehesten durch das generell erhöhte Risiko im Colon im Vergleich zum Ileum bedingt sein dürfte und Harnableitungen unter Verwendung von Dünndarm am ehesten kein erhöhtes Risiko haben.

Trotz allen aufgeführten Risiken und Komplikationen ist die Harnableitung mit (Dünn-) Darmanteil immer noch als die für den Patienten komfortabelste und effizienteste Methode zur Harnableitung anzusehen ( 23 ).

## Nachsorge nach Harnableitung

Aufgrund des im Vergleich zur Normalbevölkerung je nach Altersgruppe bis auf 7000-fach erhöhten Risikos an einem Tumor in einer Harnableitung mit Darmanteil zu erkranken ( 3, 10, 25, 43, 48, 49, 50 ) stellt sich nicht die Frage, ob man Patienten mit Harnableitungen nachsorgen sollte ( 33 ) sondern, ob es einen Unterschied in der Nachsorgeintensität der einzelnen Harnableitungen untereinander geben kann und wie nachgesorgt werden sollte. Das eindeutig höchste Risiko einen sekundären Harnableitungstumor zu entwickeln hat die Ureterosigmoideostomie ( 2, 10, 27, 43 ). Selbst wenn diese nur für wenige Monate als Harnableitung etabliert war ( 1, 32, 56, 63 ) muss man davon ausgehen, dass das erhöhte Risiko persistiert, welches unsere Daten ebenso mit einem signifikant erhöhten Risiko gegenüber allen anderen Harnableitungen abbilden. Das Risiko einen Tumor nach Ureterosigmoideostomie zu entwickeln liegt 20-fach über dem der Harnableitungen mit isolierten Darmsegmenten. Berücksichtigt man die Latenzzeiten der gut- und bösartigen Tumore nach Ureterogimoideosomien, resultiert hieraus die Empfehlung der jährlichen endoskopischen Nachsorge spätestens ab dem 5. postoperativen Jahr. Diese Untersuchung sollte im Sinne eines lebenslangen Follow-ups gesehen werden, denn die von uns ermittelte mittlere Latenz lag bei 17 Jahren ( 6 bis 22 Jahre ), was deutlich über der in der Literatur präsentierten mittleren Latenz von 8 Jahren ( 1 und 22 Jahren ) liegt ( 44 ).

Die Nachsorge sollte außerdem lebenslang und unabhängig vom Alter der Patienten ( bei der Primäroperation ) und der Indikation zu Harnableitung erfolgen ( 6, 47 ).

Anhand unserer Daten zeigte sich ebenfalls bestätigt, dass Augmentationen der Harnblase ein deutlich erhöhtes Risiko haben, einen Zweittumor zu entwickeln ( 2, 43, 22, 51 ) als andere kontinente Harnableitungen mit isoliertem Darmanteil. Man kann mit unseren Daten einen Faktor von 12 bis 53 herausarbeiten, vergleicht man die Cystoplastiken einmal mit den kontinenten und mit den inkontinenten



Harnableitungen. Unsere Daten lassen keine Schlussfolgerung zu, ob das Risiko in Cystoplastiken mit Colonanteil höher ist als in denen mit Ileumaugmentat ( 2, 22 ), da in unserer Erhebung kein Tumor in der mit 22 Patienten sehr kleinen Gruppe nach Colocystoplastik erfasst wurde. Patienten mit Cystoplastik empfehlen wir ebenfalls die jährliche endoskopische Kontrolle ab dem 5 Jahr nach der primären Operation/ Augmentation, da die mittlere Latenz war bei 19,75 Jahren lag ( Median 21,5 Jahre ). Die Gruppe mit dem geringsten Risiko einen Zweittumor in der Harnableitung zu entwickeln ist, neben den Conduits, die Gruppe der Ileumneblasen. Entgegen der Literatur ( 2, 42, 43 ) zeigte sich kein signifikant höheres Risiko eines Zweittumors im Vergleich der inkontinenten und kontinenten Harnableitungen mit isoliertem Dünndarmanteil ( Ileum-Conduit und Ileumneoblase). Daher empfehlen wir keine routinemäßigen endoskopischen Kontrollen nach einer Ileumneoblase oder einem Ileum-Conduit. Aufgrund des numerisch höheren Risikos nach Anlage eines Ileocoecalen Pouches, sowie nach Anlage einer Ileocoecalen oder gar Colonischen Neoblase zur Harnableitung, kann auch für diese Patientengruppe eine endoskopische Kontrolle ab dem 5. postoperativen Jahr diskutiert werden, unbedingt notwendig ist sie jedoch bei Symptomen wie Harnstau, Infekten oder Blutung. Zusätzlich sollte immer im Rahmen der Nachsorge mittels Cystoskopie nach Harnableitung eine Biopsie der Harnableitung in Erwägung gezogen und eine Zytologie durchgeführt werden ( 2, 22, 42, 48 ). Die endoskopischen Kontrollen sollten nicht anhand des Patientenalters festgemacht werden, sondern anhand der zurückliegenden Zeit nach der Operation zur Harnableitung, der Harnableitung selbst und bei gegebener Indikation lebenslang fortgeführt werden ( 25, 57, 64 ). Der komplexen Anatomie der Harnableitung geschuldet empfiehlt sich die flexible Endoskopie in geübter Hand ( 12 ). Aufgrund der signifikant kürzeren Latenz der sekundären Harnableitungstumoren bei maligner Indikation zur Harnableitung, wobei das Intervall der empfohlenen endoskopischen Nachsorge ab dem 5. postoperativen Jahr immer noch unter der von uns ermittelten mittleren Latenz liegt, sollte die Indikation bei dieser Gruppe von Patienten großzügig gestellt werden.

# Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die durchgeführten Harnableitungen in 44 großen deutschen Kliniken seit 1970 erfasst, sowie die in den jeweiligen Harnableitungen aufgetretenen Zweittumore. Anhand der erhobenen Zahlen kann man eine Aussage dazu treffen, wie viele der Patienten einen sekundären Harnableitungstumor entwickelt haben und die Prävalenz, d.h. das Risiko der Harnableitungsformen untereinander, abschätzen. Ureterosigmoideostomien ( 2,58% ) und Ileocystoplastiken ( 1,72% ) zeigen im Vergleich mit allen anderen erfassen Harnableitungen ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Zweittumor. Der Unterschied im Tumorrisiko zwischen Ureterosigmoideostomien und Ileocystoplastiken ist nicht signifikant (  $p=0,46$  ). Des Weiteren konnten wir mit unseren Daten bestätigen, dass in den Ureterosigmoideostomien im Gegensatz zu den anderen Harnableitungen mit Darmanteil die sekundären Harnableitungstumore nahezu ausschließlich an der ureterointestinalen Anastomose entstehen. In den anderen Formen der Harnableitungen ist die Verteilung der sekundären Tumoren in der Harnableitung numerisch zwar häufiger an der Anastomose als im Darmanteil, dies ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Im angestellten Vergleich war das Tumorrisiko in den kontinenten Harnableitungen mit Ileumanteilen, d.h. den Neoblasen mit 0,048%, nicht signifikant höher als in den inkontinente Harnableitung mit Ileum ( 0,023% /  $p=0,09$  ), was der bisherigen Literatur widerspricht.

Es zeigte sich ein zum Teil signifikanter Unterschied im Vergleich der unterschiedlichen Harnableitungen mit isolierten Darmanteil: Die reinen Ileumharnableitungen weisen das niedrigste Risiko auf ( 0,031% ), vor den Ileocecalen Harnableitungen ( 0,25% ) und vor den reinen Colonharnableitungen ( 0,4% ), wenn man aus diesem Vergleich die Ileocystoplastiken herausnimmt.

Letztere gehören wie die Ureterosimoideostomien zu den Harnableitungen mit dem höchsten Potenzial zur Entstehung eines Zweittumors.

Signifikant unterschiedlich war der Vergleich der Entwicklung eines Zweittumors in kontinenten Harnableitungen mit reinem Dickdarmanteil gegenüber den kontinenten Harnableitungen mit reinem Dünndarmanteil (  $p= 0,001$  ), nicht jedoch im Vergleich Colon-Conduit mit Ileum-Conduit (  $p= 0,27$  ).

Wie in der Literatur beschrieben, zeigt sich auch in dieser Evaluation ein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen kontinenten und inkontinenten Harnableitungen (  $p= 0,009$  ) in Bezug auf die Häufigkeit der Entstehung eines Zweittumors.

Erstmalig wird ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich des Risikoprofils der Ileumneoblasen mit den Ileocoecalen-Neoblasen herausgearbeitet (  $p= 0,0045$  ), dieser zeigte sich jedoch nicht im Vergleich der Ileumneoblasen mit den ileocoecalen Pouches (  $p= 0,84$  ). Hierbei bleibt zu bedenken, dass die geringere Zahl der erfassten Ileocoecalen-Neoblasen (  $n=239$  ) und orthotopen Colonsersatzblasen (  $n=70$  ) im Vergleich zu den beiden anderen Harnableitungen ( Ileumneoblase (  $n=4190$  ) und ileocoecalem Pouch (  $n=2181$  ) ) eine mögliche Fehlerquelle sein könnte.

Unsere Daten lassen keinen eindeutigen Rückschluss auf den Risikofaktor eines Darmtumors in den verschiedenen Harnableitungen im Vergleich zur Normalbevölkerung zu, da kein Follow-up der 17.758 von uns ermittelten Patienten vorliegt. Die Zahl der erfassten Zweittumore nach Ureterosigmoideostomie ist jedoch so hoch, dass unter Einbeziehung epidemiologischer Daten von einem deutlich erhöhten Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung ausgegangen werden kann. Gleiches gilt für die Ileocystoplastiken, die ähnlich wie die Ureterosigmoideostomien als Hochrisikogruppe bezüglich der Zweittumorentstehung bezeichnet werden müssen. Warum die Ileocystoplastiken als einzige der reinen Dünndarmableitungen ein deutlich erhöhtes Risiko zeigen kann man anhand unserer Daten nicht erklären.

Ob die hohe Tumorprävalenz in unserer Arbeit in Harnableitungen unter Verwendung isolierter ileocoecaler bzw. Colonanteilen im Vergleich zu Ileum einem spezifisch erhöhten Carcinomrisiko oder lediglich dem im Colon gegenüber Dünndarm generell erhöhten Tumorrisiko entspricht, kann nicht beantwortet werden. Die Zweittumorhäufigkeit in Ileumneoblasen und Ileum Conduits war mit 0,048% und 0,023% so niedrig, dass von keinem erhöhten Risiko gegenüber der Normalbevölkerung ausgegangen werden muss.

Aus unserer Daten lässt sich die Notwendigkeit und Engmaschigkeit der Nachsorge der unterschiedlichen Harnableitungen ableiten. Wir empfehlen die jährliche lebenslange Kontrolle mittels Endoskopie ab dem 5. postoperativen Jahr nach Ureterosigmoideostomie ( Prokto-/Rektoskopie ) und Ileocystoplastik ( Cystoskopie ). Eine routinemäßige Kontrolle von Ileumneoblasen oder Ileum-Conduits ist aufgrund des geringen Risikos nicht notwendig. Bei ileocoecalen Pouchs oder ileocoecalen oder colonischen Neoblasen kann die jährliche Endoskopie ab dem 5. postoperativen Jahr in Erwägung gezogen werden, muss jedoch spätestens bei auftretenden Symptomen wie Harnstau, Infektionen oder Makrohämaturie erfolgen.

# Summary

In this investigation the urinary diversions in 44 high-volume departments of urology in Germany since 1970 and all further diagnosed secondary tumors in these different types of urinary diversion have been analysed.

The relation of the registered secondary tumors and the number of different urinary diversions allows the comparison of the tumor prevalence, in different forms of urinary diversions. The tumor risk in ureterosigmoidostomies ( 2,58% ) and ileocystoplasties ( 1,17% ) is significantly higher than in all other forms of urinary diversion. The difference between ureterosigmoidostomies and ileocystoplasties is not significant (  $p=0,46$  ).

Furthermore our data confirm, that after ureterosigmoidostomies most tumors develop at the ureterointestinal anastomosis. In other forms of urinary diversion the secondary tumor develops more often at the anastomosis than in the intestinal part of the diversion, the difference being statistically not significant.

The tumor risk in continent diversion via ileum, e.g. ilealneobladders ( 0,048% ) was not significantly higher than in incontinent ileal urinary diversion, e.g. ilealconduits ( 0,023% /  $p=0,09$  ). This observation is not in accordance to literature published so far. The tumor risk in different urinary diversions via isolated intestinal segments were significantly different. Ileal diversions showed the lowest risk ( 0,031% ) followed by ileocoecal ( 0,25% ) and colonic diversions ( 0,4% ) – apart from ileocystoplasties. Ileocystoplasties and ureterosigmoidostomies have the highest tumor risk for secondary tumors. The tumor risk comparing continent colonic versus continent ileal diversions was significant (  $p=0,001$  ) – the comparison between ileal conduits and colonic conduits whereas showed no significance (  $p=0,27$  ).

In accordance with the literature the difference between continent and incontinent urinary diversion was significant (  $p=0,0009$  ). The difference between ileal

neobladders and ileocecal neobladders was significant (  $p=0,0045$  ), the difference between ileal neobladders and ileocecal pouches however was not significant (  $p=0,84$  ). It is difficult to draw a conclusion concerning this fact due to the small number of registered ileocecal neobladders (  $n=239$  ) and ortotopic coecal neobladders (  $n=70$  ) in comparison to ileal neobladders (  $n=4190$  ) and ileocecal pouches (  $n=2181$  ).

Because of missing follow-up of the 17.758 patients an exact comparison of the tumor risk in urinary diversions and the colon tumor risk of the general population is not possible. On the other hand high tumor rates following ureterosigmoidostomies and ilealcystoplasties suggest an increased tumor risk compared to the general population. The high tumor risk following ileocystoplasties in contrast to the other ileal urinary diversions can not be explained by our data. Whether the higher tumor rates following ileocecal or colonic diversions in comparison to ileal diversions is the result of a specifically increased tumor risk or just the result of the generally increased tumor incidence between colon and ileum can not be answered yet. The prevalence of secondary tumor in ileal neobladders and ileal conduits was so low suggesting no increased risk to the general population.

Our data lead to specific recommendations for follow-up investigations in urinary diversion. Regular lifelong annual endoscopic controls from the fifth postoperative year on are recommended for ureterosigmoidostomies and ilealcystoplasties. Routine endoscopy following ileal neobladders or ileal conduits is not necessary. Following ileal colonic pouches, ileal colonic neobladders or ortotopic colonic neobladders endoscopic control is mandatory in case of symptoms as haematuria, hydronephrosis or infection. In alternative regular endoscopic controls from the fifth postoperative year on can be taken into account.

# Anlagen

## Anlage 1

Formblatt zur Erfassung der Harnableitungen

Anzahl der durchgeführten Harnableitungen											
Jahr	Ileum-Neoblasen	Ileocoecal-Pouch	Ileocoecale-Neoblasen	Ileum-Conduit	Ureterocutaneostomie	Ureterosigmoideostomie	orthotope Colon-Ersatzblase	Ileocystoplastik	Colocystoplastik	Colon-Conduit	Gesamt
1970											
1971											
1972											
1973											
1974											
1975											
1976											
1977											
1978											
1979											
1980											
1981											
1928											
1983											
1984											
1985											
1986											
1987											
1988											
1989											
1990											
1991											
1992											
1993											
1994											
1995											
										Seite 1 von 2	

Seite 2 von 2											
Jahr	Ileum- Neoblasen	Ileocoecal- Pouch	Ileocoecale Neoblasen	Ileum- Conduit	Ureterocutaneo- stomie	Ureterosigmoideo- stomie	orthotope Colon- Ersatzblase	Ileocysto- plastik	Colocysto- plastik	Colon- Conduit	Gesamt
1996											
1997											
1998											
1999											
2000											
2001											
2002											
2003											
2004											
2005											
2006											
2007											
										Sind in dieser Zeit Harnableitungscarcinome aufgetreten? ( Details Siehe 2. Auswertungsbogen)	
										JA	NEIN



# Anlage 2

## Fragebogen zur Erfassung des Zweitcarcinoms

Aufgetretene Tumore in Harnableitungen			
bitte für jeden Patient mit Harnableitungstumor einen eigenen Bogen ausfüllen			
Patientendaten:			
Geschlecht	männlich	<input type="checkbox"/>	
	weiblich	<input type="checkbox"/>	
Alter bei Anlage der Harnableitung:		<input type="text"/>	Jahre
Grunderkrankung (Ursache der Harnableitung)			
maligne:			
	Blasen-Carcinom	<input type="checkbox"/>	
	Rektum-Carcinom	<input type="checkbox"/>	
	gynäkologisches Carcinom	<input type="checkbox"/>	
benigne:			
			(Freitext)
Harnableitung:			
OP-Datum	der Harnableitung	<input type="text"/>	
Art der Harnableitung:			
	Ileum-Neoblase	<input type="checkbox"/>	
	Ileocoecale Neoblase	<input type="checkbox"/>	
	orthotope Colonsatzblase	<input type="checkbox"/>	
	Ureterosigmoideostomie	<input type="checkbox"/>	
	Ileocoecal-Pouch	<input type="checkbox"/>	
	Mainz-Pouch II	<input type="checkbox"/>	
	Ileocystoplastik	<input type="checkbox"/>	
	Colocystoplastik	<input type="checkbox"/>	
	Ileum-Conduit	<input type="checkbox"/>	
	Colon-Conduit	<input type="checkbox"/>	
	Ureterocutaneostomie	<input type="checkbox"/>	
	Sonstige	<input type="checkbox"/>	
			(Freitext)
Ort der primären Harnableitungs-OP			
	eigene Klinik	<input type="checkbox"/>	
	andere Klinik	<input type="checkbox"/>	
			(Name der Klinik)
1 von 2			

Histologie	des Grundleidens				
		Urothelcarcinom			
		Adenocarcinom			
		Plattenepithelcarcinom			
		sonstige			
					(Freitext)
Histologie	des TU in der Harnableitung				
		Urothelcarcinom			
		Adenocarcinom			
		Plattenepithelcarcinom			
		Adenom			
		Juveniler Polyp			
					(Freitext)
Harnableitungstumor:					
	Datum der Diagnosestellung des Harnableitungstumors				
	Symptome bei Auftreten				
		Makrohämaturie			
		Harnstauung			
		keine			
		sonstige			
					(Freitext)
	Tumorkalisation				
		Urointestinale Anastomose			
		Ureterointestinale A.			
		Vesicointestinale A. bei Cystoplastik			
		Stoma/Haut Anastomose bei Cystoplastik			
		im intestinalen Anteil			
		im Blasenanteil			
		Sonstige			
					(Freitext)
2 von 2					

# Anlage 3

## Liste der teilnehmenden Kliniken

<u>Name des Klinikleiters</u>	<u>Stadt</u>	<u>Kontakt</u>	<u>Krankenhaus</u>
Prof. Dr. R. Harzmann	Augsburg		Klinikum Augsburg
PD Dr. K. Weingärtner	Bamberg	H. Mestan	Urologische Klinik Bamberg
Dr. A. Knipper	Bonn		Malteserkrankenhaus Bonn
Prof. Dr. C. Müller	Bonn	Dr. P. Bastian	Medizinische Einrichtungen der Universität Bonn
PD Dr. W. Strohmaier	Coburg	M.Schäfer	Klinikum Coburg
PD Dr. M. Truß	Dortmund		Klinikum Dortmund
Prof. Dr. P. Albers	Düsseldorf		Univeritätsklinikum Düsseldorf
Prof. Dr. B. Ulshöfer	Erfurt		Helios Kliniken Erfurt
Prof. Dr. J. Steffens	Eschweiler		St. Antonius Hospital
Prof. Dr. H. Rübben	Essen	Dr. vom Dorp	Urologische Onkologie
Prof. Dr. med. E. Becht	Frankfurt		Nordwestkrankenhaus
Prof. Dr. T. Kälble	Fulda		Klinikum Fulda
PD Dr. S. Müller	Gelsenkirchen		Knappschafts Krankenhaus Bergmannsheil
Prof. Dr. M. Fisch	Hamburg		Asklepios Klinik Harburg
PD Dr. med. S. Conrad	Hannover		Ev. Diakoniewerk Friederikenstift
Prof. Dr. W.F. Thon	Hannover		Klinikum Region Hannover-Siloah
Dr. U. Wenderoth	Heidenheim		Kreiskrankenhaus Heidenheim
Prof. Dr. J.Noldus	Herne		Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. B. Kopper	Kaiserslautern		West-Pfalz-Kliniken
Prof. Dr. D.Frohneberg	Karlsruhe		Urologische Klinik
Prof. Dr. K.-P. Jünemann	Kiel	Dr.S.Hautmann	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Prof. Dr. D. Leusmann	Köln		St. Hildegardis Krankenhaus
PD. Dr. M. Waldner	Köln		St. Elisabeth-Krankenhaus
Prof. Dr. P. Walz	Lüdenscheid		Klinikum Lüdenscheid
Prof. Dr. J. W. Thüroff	Mainz	Dr. Stein	Universitätsklinikum Mainz
Prof. Dr. P. Alken	Mannheim	Dr. Bolenz	Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Prof. Dr. med. H.-J. Piechota	Minden		Klinikum Minden
Prof. Dr. J. Gschwend	München	Dr.K.Herkommer	Klinikum rechts der Isar
Prof. Dr. A. Schilling	München	Dr. A. Friesen	Universitätsklinikum München
Prof. Dr. C. G. Stief	München	Dr. A. Karl	Klinik für Urologie
Prof. Dr. L. Hertle	Münster	Dr. C. Wülfing	Klinik für Urologie
Prof. Dr. T. Otto	Neuss		Städtisches Klinikum Neuss
Prof. Dr. J.Fichtner	Oberhausen	Dr. B. Flath	Johanniter Klinikum
Prof. Dr. W. Rösch	Regensburg		Klinik St. Hedwig
Dr. H.Schwaibold	Reutlingen		Kreiskliniken Reutlingen
Dr. P. Bub	Schwerin		Helios Kliniken Schwerin
Prof. Dr. U. Humke	Stuttgart		Katharinenhospital Klinikum Stuttgart
Prof. Dr. A. Stenzl	Tübingen	Dr. Wagner	Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Prof. Dr. R.Hautmann	Ulm	Dr. B.Volkmer	Klinikbereich Michelsberg
Prof. Dr. A. Lampel	Villingen-Schwenningen		Kliniken Schwenningen
Dr. W. Merkle	Wiesbaden		Deutsche Klinik für Diagnostik
PD Dr. K. Kleinschmidt	Wiesbaden		Horst-Schmidt-Kliniken
Prof. Dr. S. Roth	Wuppertal	Dr. F. von Rundstedt	Klinikum Wuppertal Standort Barmen
Prof. Dr. H. Riedmiller	Würzburg	Dr. Vergho	Universitätsklinik Zentrum Operative Medizin

# Literaturverzeichnis

1. Akkad T, Gozzi C, Deibl M, Müller T, Pelzer AE, Pinggera GM, Bartsch G, Steiner H.

Tumor recurrence in the remnant urothelium of females undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results from a single center.

J Urol. 2006; 175:1268-71; discussion 1271.

2. Ali-El-Dein B, El-Tabey N, Abdel-Latif M, Abdel-Rahim M, El-Bahnasawy MS.

Late uro-ileal cancer after incorporation of ileum into the urinary tract.

J Urol. 2002; 167:84-8.

3. Austen M, Kälble T.

Secondary malignancies in different forms of urinary diversion using isolated gut.

J Urol. 2004; 172:831-8.

4. Berberian JP, Goeman L, Allory Y, Abbou CC, Salomon L.

Adenocarcinoma of ileal neobladder 20 years after cystectomy.

Urology. 2006; 68:1343.e9-10.

5. Cao Y, Prescott SM.

Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer.

J Cell Physiol. 2002; 190:279-86.

6. DeFoor WR, Heshmat S, Minevich E, Reddy P, Koyle M, Sheldon C.

Long-term outcomes of the neobladder in pediatric continent urinary reconstruction.

J Urol. 2009; 181:2689-93; discussion 2693-4.

7. Deutz FJ, Rübber H, Küpper W, Hofstädter F.

Morphological changes of urothelial and intestinal mucosa after ureterosigmoidostomy during experimental urogenic carcinogenesis.

Urol Res. 1989; 17:223-7.

8. Dixon BP, Chu A, Henry J, Kim R, Bissler JJ.

Increased cancer risk of augmentation cystoplasty: possible role for hyperosmolal microenvironment on DNA damage recognition.

Mutat Res. 2009; 670:88-95.

9. Feeney D, Quesada ET, Sirbasku DM, Kadmon D.

Transitional cell carcinoma in a tuberculous kidney: case report and review of the literature.

J Urol. 1994; 151:989-91.

10. Fichtner J.

Follow-up after urinary diversion.

UrolInt. 1999; 63:40-5. Review.

11. Filipe MI, Branfoot AC.

Mucin histochemistry of the colon.

Curr Top Pathol. 1976;63:143-78.

12. Filmer RB, Spencer JR.

Malignancies in bladder augmentations and intestinal conduits.

J Urol. 1990; 143:671-8.

13. Gennaro AR, Villanueva R, Sukonthaman Y, Vathanophas V, Rosemond GP.

Chemical carcinogenesis in transposed intestinal segments.

Cancer Res. 1973; 33:536-41.

14. Gobet R, Weber D, Renzulli P, Kellenberger C.

Long-term follow up (37-69 years) of patients with bladder exstrophy treated with ureterosigmoidostomy: uro-nephrological outcome.

J Pediatr Urol. 2009; 5:190-6.

15. Serhat Gurocak, Jody Nuininga, Iyimser Ure, Robert P. E. De Gier, Mustafa Ozgur Tan, and Wouter Feitz

Bladder augmentation: Review of the literature and recent advances

Indian J Urol. 2007; 23: 452–457.

16. Haddad FS.

Re: Transitional cell carcinoma in a tuberculous kidney: case report and review of the literature.

J Urol. 1994; 152:2105.

17. Hammer E.

Cancer du colon sigmoïde dix ans après implantation des ureteres d'une vessie extropiée

Journal d'Urologie Médicale et Chirurgicale 1929; 28:260-3.

18. Han S, Starling JR, Jarrard DF.

Indiana pouch urinary diversion for adenocarcinoma developing after ureterosigmoidostomy.

J Urol. 2001; 166:1391-2.

19. Hara I, Hara S, Miyake H, Kawabata G, Okada H, Kamidono S.

Carcinoma in situ spread to mucosa of sigmoid colon neobladder.

Urology. 2003; 62:145.

20. Harzmann R, Schubert GE, Gericke D, Altenähr E, Bichler KH.

Morphology of the urinary bladder following long-term experimental irritation of the urothelium.

Urol Int. 1983; 38:166-72.

21. Harzmann, R.

Blader extrophie and induction of carcinoma

Akt. Urologie 15 (1984); 116: 732- 735.

22. Harzmann R, Weckermann D.

Problem of secondary malignancy after urinary diversion and enterocystoplasty.

Scand J Urol Nephrol Suppl. 1992;142:56.

23. Hautmann RE, Simon J.

Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: patterns of failure and impact on function in men.

J Urol. 1999; 162:1963-6.

24. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG.

Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate.

J Urol. 2010; 184:990-4;



25. Huang A, McPherson GA.

Colonic carcinoma after ureterosigmoidostomy.

Postgrad Med J. 2000; 76:579-81.

26. Husmann DA, Rathbun SR.

Long-term follow up of enteric bladder augmentations: the risk for malignancy.

J Pediatr Urol. 2008; 4:381-5; discussion 386.

27. Juaneda Castell B, Angerri Feu O, Caffaratti SJ, Garat Barredo JM, Villavicencio Mavrich H.

Adenocarcinoma in a ileal conduit after cystectomy for bladder exstrophy

Actas Urol Esp. 2008; 32:937-9; discussion 940.

28. Kälble T, Tricker AR, Friedl P, Waldherr R, Hoang J, Staehler G, Möhring K.

Ureterosigmoidostomy: long-term results, risk of carcinoma and etiological factors for carcinogenesis.

J Urol. 1990; 144:1110-4.

29. Kälble T1, Tricker AR, Berger M, Amelung F, Waldherr R, Hothorn L, Möhring K, Staehler G.

Tumor induction in a rat model for ureterosigmoidostomy without evidence of nitrosamine formation.

J Urol. 1991; 146:862-6.

30. Kälble T.

Karzinogenese nach Ureterosigmoideostomie im Vergleich zu anderen Ureterointestinalen Harnableitungen.

1991.

31. Koo HP, Avolio L, Duckett JW Jr.

Long-term results of ureterosigmoidostomy in children with bladder exstrophy.

J Urol. 1996; 156:2037-40.

32. Large MC, Katz MH, Shikanov S, Eggener SE, Steinberg GD.

Orthotopic neobladder versus Indiana pouch in women: a comparison of health related quality of life outcomes.

J Urol. 2010; 183:201-6.

33. Lavelle J, Shenot P, Smith C, Chancellor MB.

Re: secondary malignancies in different forms of urinary diversion using isolated gut.

J Urol. 2005; 173:1831; author reply 1831-2.

34. Leonardo C, De Nunzio C, Rondoni M, Leonardo F.

Gross hematuria 10 years after radical cystectomy: adenomatous polyp.

Minerva Urol Nefrol. 2004; 56:325-6.

35. Lisle D, Cataldo P, Bibawi SE, Wood M.

Colonic adenocarcinoma occurring in an Indiana pouch: report of a case and review of the literature.

Dis Colon Rectum. 2000; 43:864-7.

36. Mehta RS, Ennis P, Whitten J.

Ureterosigmoidostomy Associated Signet Ring Colon Cancer Presenting as Hip Pain.

J Gastrointest Cancer. 2012 ;43(1):122-7.

37. Miersch WD, Vogel J.

Induction of carcinoma at ureterosigmoid anastomosis-with and without faecal stream.

Br J Urol. 1992; 69:499-506.

38. Moudouni SM, Ennia I, Turlin B, Patard JJ, Guille F, Lobel B.

Carcinomatous degeneration on augmentation ileocystoplasty for tuberculous bladder

Ann Urol (Paris). 2003; 37:33-5.

39. Nagele U, Anastasiadis AG, Stenzl A, Kuczyk M.

Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long-term oncological, functional, and quality of life results.

World J Urol. 2012; 30(6):725-32.

40. Nitkunan T, Leaver R, Patel HR, Woodhouse CR.  
Modified ureterosigmoidostomy (Mainz II): a long-term follow-up.  
BJU Int. 2004; 93:1043-7.
41. Nurse DE, Mundy AR.  
Assessment of the malignant potential of cystoplasty.  
Br J Urol. 1989; 64:489-92.
42. North AC, Lakshmanan Y.  
Malignancy associated with the use of intestinal segments in the urinary tract.  
Urol Oncol. 2007; 25:165-7. Review.
43. Pickard R.  
Tumour formation within intestinal segments transposed to the urinary tract.  
World J Urol. 2004; 22:227-34. .
44. Redondo Martínez E1, Rey López A.  
Nephrogenic adenoma in intestinal mucosa. A case in urethro-sigmoid anastomosis.  
Arch Esp Urol. 1998; 51:284-6.
45. Sendt W, Wurst C, Settmacher U, Altendorf-Hofmann A.  
Adenocarcinoma of small bowel. An underdiagnosed disease].  
Chirurg. 2012; 83:374-80.

46. Shands C 3rd, McDougal WS, Wright EP.  
Prevention of cancer at the urothelial enteric anastomotic site.  
J Urol. 1989; 141:178-81.
47. Shaw J, Lewis MA.  
Bladder augmentation surgery--what about the malignant risk?  
Eur J Pediatr Surg. 1999; 9 Suppl 1:39-40.
48. Shokeir AA, Shamaa M, el-Mekresh MM, el-Baz M, Ghoneim MA.  
Late malignancy in bowel segments exposed to urine without fecal stream.  
Urology. 1995; 46:657-61.
49. Smeulders N, Woodhouse CR.  
Neoplasia in adult exstrophy patients.  
BJU Int. 2001; 88:647-8.
50. Smeulders N, Sudhakaran N, Wilcox DT, Ransley PG.  
Adenocarcinoma at the ureterosigmoidostomy site in a 16-year-old demonstrates the importance of screening in children.  
J Pediatr Urol. 2008; 4:234-5.

51. Soergel TM, Cain MP, Misseri R, Gardner TA, Koch MO, Rink RC.

Transitional cell carcinoma of the bladder following augmentation cystoplasty for the neuropathic bladder.

J Urol. 2004; 172:1649-51; discussion 1651-2.

52. Spencer JR, Steckel J, May M, Marion D, Hernandez K, Vaughan ED Jr.

Histological and bacteriological findings in long-term ileocystoplasty and colocystoplasty in the rat.

J Urol. 1993; 150:1321-5.

53. Starling JR, Uehling DT, Gilchrist KW.

Value of colonoscopy after ureterosigmoidostomy.

Surgery. 1984; 96:784-90.

54. Stone EA.

Urogenital tumors.

Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1985; 15:597-608.

55. Tollefson MK, Elliott DS, Zincke H, Frank I.

Long-term outcome of ureterosigmoidostomy: an analysis of patients with >10 years of follow-up.

BJU Int. 2010; 105:860-3.

56. Treiger BF, Marshall FF.

Carcinogenesis and the use of intestinal segments in the urinary tract.

Urol Clin North Am. 1991; 18:737-42.

57. Triantafyllidis A, Rombis V, Papatsoris AG, Papathanasiou A, Kalaitzis C, Touloupidis S.

Sigmoidorectal (Mainz II) pouch for continent urinary diversion in bladder cancer.

Int J Urol. 2005; 12:599-602.

58. Tuffaha H, Shaw GL, Briggs T.

Augmented cecal mucosa appears pink under hexylaminolevulinate "blue light" fluorescence cystoscopy.

J Endourol. 2010; 24:943-4.

59. Turedi S, Incealtin O, Hos G.

Complications associated with ureterosigmoidostomy--colon carcinoma and ascendens infection resulting in nephrectomy: a case report.

Acta Chir Belg. 2009; 109:531-3.

60. Wielding S, Fineron P, Driscoll PJ, Anderson DN.

Late malignant change in an ileal conduit.

Int J Urol. 2008; 15:99-101.

61. Wilhelm TJ, Knoll T, Weisser G, Grobholz R, Köhrmann KU, Post S.  
Urothelial carcinoma of the ureter, giant rectal stone and sigmoid carcinoma 55 years  
after ureterosigmoidostomy.  
Scand J Urol Nephrol. 2006; 40:172-3.
62. Williamson RC, Davies PW, Bristol JB, Wells M.  
Intestinal adaptation and experimental carcinogenesis after partial colectomy.  
Increased tumour yields are confined to the anastomosis.  
Gut. 1982; 23:316-25.
63. Woodhouse CRJ.  
Guidelines for monitoring of patients with ureterosigmoidostomy.  
Gut 2002; 51:v15-6.
64. Woodhouse CRJ.  
Adolescent urology: A challenge for adult urologists.  
Indian J Urol. 2007; 23: 340–346.
65. Yamada Y, Fujimura T, Takahashi S, Takeuchi T, Takazawa Y, Kitamura T.  
Tubulovillous adenoma developing after urinary reconstruction using ileal segments.  
Int J Urol. 2006; 13:1134-5.



# Danksagung

Herrn Professor Dr. T. Kälble möchte ich für die Bereitstellung des Themas und seine Motivation, die regen Diskussionen über die Ergebnisse, seine Begeisterung, Unterstützung jeder Art und seine Geduld danken.

Ebenfalls danke ich Frau Dr. Imme Haubitz, die mir bei kniffligen Statistikfragen zur Seite gestanden hat.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der teilnehmenden Kliniken für ihr Interesse an dem Thema und Hilfestellung, vom Heraussuchen der OP-Bücher, über Terminvereinbarungen und selbst erhobene Daten ( bzw. ausgefüllte Fragebögen ) bis hin zur konstruktiven und interessierten Diskussion.

Ich danke auch meiner Familie für Ihre Unterstützung, allen voran meiner Mutter, die stets die richtigen Worte fand und mir immer geholfen hat meine Ziele zu erreichen.



# Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren in Marburg:

Arnold	Klenk
Barth	Krieg
Basler	Kroll
Baum	Lammel
Becker	Lang
Beyer	Moll
Cetin	Mutters
Christiansen	Oertel
Czubayko	Renz
Daut	Renschmidt
Eilers	Suske
Gerdes	Schäfer
Gotzen	Schmidt
Griss	Schneyer
Gudermann	Stiletto
Happle	Werner
Hellinger	Westermann
Hesse	Wulf
Hofmann	
Jungclas	
Kern	