

**Klinische und prognostische Bedeutung
einer Tumorbeteiligung von Harnröhre, Prostata
und Samenblasen beim
Urothelkarzinom der Harnblase**

Dissertation

**zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Wissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Robert Voita

geboren am 20.09.1967 in Magdeburg

Gutachter:

- 1. PD Dr. med. habil. Wunderlich**
- 2. Prof. Dr. med. Katenkamp**
- 3. PD Dr. med. habil. Werner**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.03.2008

Inhaltsverzeichnis

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| 1 Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Zusammenfassung | 5 |
| 3 Einleitung | 7 |
| 4 Das Harnblasenkarzinom – Allgemeiner Teil | 8 |
| 4.1 Ätiologie des Harnblasenkarzinoms | 8 |
| 4.2 Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms | 10 |
| 4.3 Symptomatik des Harnblasenkarzinoms | 12 |
| 4.4 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms | 12 |
| 4.5 Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms | 13 |
| 4.6 Therapie des Harnblasenkarzinoms bei oberflächlicher Beteiligung der prostatistischen Urethra | 14 |
| 4.7 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms | 15 |
| 4.8 Therapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms | 17 |
| 5 Zielstellung der Arbeit | 19 |
| 6 Material und Methode | 20 |
| 6.1 Arten der Harnableitung | 20 |
| 6.2 Auswahl der Patienten | 22 |
| 6.3 Ein- und Ausschlusskriterien | 23 |
| 6.4 Pathologische Untersuchung | 24 |
| 6.5 Datenbereitstellung | 24 |
| 6.6 Verwendete Computerprogramme | 25 |
| 6.7 Statistische Verfahren | 25 |
| 6.8 Klassifikation des Harnblasenkarzinoms | 25 |
| 6.8.1 Histologische Klassifikation des Harnblasenkarzinoms | 25 |
| 6.8.2 Ausbreitungsklassifikation der Harnblasenkarzinome | 26 |
| 6.8.3 Histopathologisches Grading | 26 |
| 6.8.4 Fakultative Parameter | 27 |
| 6.8.5 R-Klassifikation | 27 |
| 7 Ergebnisse | 28 |
| 7.1 Charakterisierung der Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase | 28 |
| 7.2 Symptome und Diagnosesicherungsdauer | 29 |
| 7.3 Indikation zur Zystektomie | 29 |

| | | |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 7.4 | Ergebnisse der transurethralen Resektionen | 30 |
| 7.4.1 | Anzahl der durchgeführten transurethralen Resektionen | 30 |
| 7.4.2 | Lage der Tumoren in der Harnblase | 31 |
| 7.4.3 | Häufigkeiten der T-Kategorien bei der transurethralen Resektion | 31 |
| 7.4.4 | Differenzierungsgrad der Urothelkarzinome (Grading) | 32 |
| 7.4.5 | Häufigkeit eines Carcinoma in situ | 33 |
| 7.4.6 | Indikationsstellung zur Zystektomie beim Urothelkarzinom in Auswertung der transurethralen Resektionen | 33 |
| 7.5 | Auswertung der Zystektomiepräparate | 35 |
| 7.5.1 | Tumorcharakterisierung in der Harnblase | 35 |
| 7.5.2 | Tumorbeteiligung der Urethra | 37 |
| 7.5.3 | Tumorbeteiligung der Prostata | 39 |
| 7.5.4 | Tumorbeteiligung der Samenblasen | 41 |
| 7.5.5 | Invasionswege des Urothelkarzinoms der Harnblase in Urethra, Prostata und Samenblasen | 43 |
| 7.5.6 | Ausbreitungsklassifikation und Befall der Lymphe | 44 |
| 7.5.7 | Urothelzell-Karzinome der oberen Harnwege und der Harnblase | 45 |
| 7.5.8 | Auftreten eines Prostatakarzinoms | 46 |
| 7.6 | Vergleich der Ergebnisse der transurethralen Resektionen mit den Ergebnissen der Zystektomien | 47 |
| 7.6.1 | Anzahl der durchgeführten transurethralen Resektionen und Tumorausdehnung | 47 |
| 7.6.2 | Anzahl der durchgeführten transurethralen Resektionen und Lymphknotenbefall | 47 |
| 7.6.3 | Vergleich der Tiefenausdehnung des Urothelkarzinoms (T-Kategorie) | 48 |
| 7.6.4 | Vergleich des Differenzierungsgrades der Urothelkarzinome (Grading) | 50 |
| 7.6.5 | Vergleich von L- und V-Klassifikation | 51 |
| 7.6.6 | Multifokalität des Tumors und Auftreten eines Carcinoma in situ bei transurethraler Resektion im Vergleich mit der T- Kategorie und dem Grading | 51 |
| 7.6.7 | Multifokalität des Tumors und Auftreten eines Carcinoma in situ bei der transurethraler Resektion im Vergleich zur Tumorbeteiligung von Samenblasen, Prostata und Urethra | 53 |
| 7.6.8 | Lage des Tumors bei der transurethralen Resektion und Infiltration von Urethra Prostata und Samenblasen | 54 |
| 7.7 | Vergleich der Überlebenszeiten und der progressionsfreien Zeiten | 56 |
| 7.7.1 | Überlebenszeiten | 56 |

| | | |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.7.2 | Progressionsfreie Zeiten | 59 |
| 7.8 | Harnableitung | 60 |
| 7.9 | Postoperative Komplikationen bei der „Jenaer Harnblase“ | 60 |
| 8 | Diskussion | 62 |
| 8.1 | Charakterisierung des Patientengutes und Indikation zur Zystektomie | 62 |
| 8.2 | Transurethrale Resektionen des Urothelkarzinoms | 62 |
| 8.3 | Ergebnisse der Zystektomie | 64 |
| 8.3.1 | TNM-Klassifikation und Grading | 64 |
| 8.3.2 | Beteiligung der prostatistischen Urethra | 66 |
| 8.3.3 | Beteiligung der Prostata | 67 |
| 8.3.4 | Beteiligung der Samenblasen | 68 |
| 8.3.5 | Beteiligung benachbarter Strukturen – Invasionswege des Urothelkarzinoms | 69 |
| 8.3.6 | Urothelzell-Karzinome der oberen Harnwege und der Harnblase | 71 |
| 8.3.7 | Das koinzidente Prostatakarcinom | 71 |
| 8.4 | Vergleich der Ergebnisse der transurethralen Resektionen mit den Ergebnissen der Zystektomien | 76 |
| 8.5 | Prognose des Urothelkarzinoms | 79 |
| 9 | Schlussfolgerungen | 85 |
| 10 | Literaturverzeichnis | 87 |
| 11 | Tabellenverzeichnis | 99 |
| 12 | Abbildungsverzeichnis | 101 |

Anhang

1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---------------------------------------------|
| A. | - Arteria |
| ALA | - Aminolävulinsäure |
| BCG | - Bacillus Calmette-Guérin |
| BPH | - Benigne Prostatahyperplasie |
| Ca | - Karzinom |
| CaP | - Prostatakarzinom |
| Cis | - Carcinoma in situ |
| HP | - Hemiprostatektomie |
| k.A. | - keine Angabe |
| n.e. | - nicht errechenbar |
| rZP | - radikale Zystoprostatektomie |
| Tis | - Carcinoma in situ |
| TNM | - Tumor-Nodus-Metastasis(-Klassifikation) |
| TUR-B | - transurethrale Tumorsektion der Harnblase |
| TUR-P | - transurethrale Prostataresektion |
| TUTUR | - transurethrale Tumorsektion |
| UICC | -Union Internationale Contre le Cancer |

2 Zusammenfassung

Das Urothelkarzinom der Harnblase ist einer der häufigsten malignen Tumoren des Mannes. Bei der Therapie stellt sich zunehmend die erreichbare Lebensqualität in das Interesse der onkochirurgischen Medizin. Ein Schritt in dieser Richtung ist die Anlage der Jena-Blase bei muskelinvasivem Harnblasenkarzinom. Diese Operationsmethode bringt durch die Erhaltung des Apex prostatae mit Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels die Möglichkeit einer verbesserten Kontinenz und Potenz, jedoch auch die Gefahr ungenügender Radikalität bezüglich des Urothelkarzinoms und des im höheren Alter häufigen Prostatakarzinoms.

In der Studie kamen die Daten von 148 Patienten zur Auswertung, die vom 1.1.1996 bis zum 31.12.2005 an der Urologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena bei bestehendem Urothelkarzinom zystektomiert wurden. Hierbei wurden die vorangegangenen transurethralen Resektionen, die histologischen Untersuchungen des Zystektomiepräparates und Überlebensdaten der Patienten ausgewertet. Ziel der Arbeit war die Beurteilung des eigenen Patientengutes, um Rückschlüsse auf die klinische Bedeutung einer Mitbeteiligung von Urethra, Prostata und Samenblasen zu gewinnen.

Bei der Wahl des Operationszeitpunktes stellt sich die Frage, ob häufigere transurethrale Resektionen mit fortgeschrittenen Tumoren einhergehen. Es ist im Patientengut sehr wohl festzustellen, dass die Anzahl von T4-Tumoren bei häufiger durchgeführten transurethralen Resektionen zunimmt. Nicht verglichen sind jedoch die Fälle von Urothelkarzinomen, die letztlich nicht invasiv wurden und daher nicht in die Studie aufgenommen wurden. Für Einzelfälle ist daher die letztlich ungünstigere Behandlung erkennbar und muss beachtet werden, eine allgemeine Aussage ist jedoch diesbezüglich nicht zu treffen.

Wie sicher ist das präoperative Staging? Bereits in der Literatur sind hohe Raten von Understaging beschrieben. Dies bestätigt sich in der Jenaer Population. So sind fast 40% aller Tumoren bei der transurethralen Resektion als zu gering invasiv eingeschätzt worden. Understaging betrifft insbesondere die vermuteten T1- und T2-Tumoren und findet sich bei geringer Differenzierung der Urothelkarzinome.

Die Urothelkarzinombeteiligung der prostatistischen Urethra ließ sich in 12,2% der Fälle nachweisen, die Prostata zeigte sich in ebenfalls in 12,2% befallen, die Samenblasen waren bei 2,7% der Patienten in das Tumorgeschehen involviert. Dies entspricht den Erwartungen in der Literatur, soweit die histologische Aufarbeitung entsprechend der Empfehlungen der Deutschen Urologischen Gesellschaft erfolgte. Bei intensiverer Untersuchung konnten in der Literatur jedoch wesentlich höhere Raten der Prostatabeteiligung erkannt werden, zum Teil bis 48%, so dass man die histologischen Aussagen bezüglich ihrer Sensitivität kritisch

einordnen muss. Dies hatte jedoch im Vergleich zu Literaturdaten keinen negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten.

Das Auftreten multifokaler Tumoren bei der transurethralen Resektion war statistisch signifikant häufiger bei den T4-Tumoren zu finden. Es bestehen ebenso Hinweise, dass vorliegende Carcinomata in situ gehäuft mit T4-Tumoren verbunden sind. Aufgrund zu niedriger Fallzahlen wird die statistische Signifikanz nicht erreicht. Bei der Wahl des Operationsverfahrens sind daher multifokale Tumoren und das Auftreten von Carcinomata in situ zu beachten.

Höhere Raten der Beteiligung von Urethra und Prostata finden sich bei Lage des Tumors bei der transurethralen Resektion in Urethra und Blasenauslass. Es bestehen Hinweise, dass auch die Lage des Tumors an Blasenboden und Blasen hinterwand zu einer erhöhten Beteiligung von Urethra und Prostata führen können.

Aufgrund der steigenden Operationszahlen zum Ende der Studie lassen sich in den geschätzten 5-Jahres-Überlebenskurven noch keine Unterschiede bei Befall der benachbarten Organstrukturen Urethra, Prostata und Samenblasen erkennen. Bereits festzustellen war jedoch eine zunehmende Verkürzung der progressionsfreien Intervalle bei Befall der Urethra, der Prostata bis zur Beteiligung der Samenblasen.

Die Möglichkeit, dass ein koinzidentes Prostata-Karzinom durch eine radikale Zystoprostatektomie de facto mitbehandelt wird und so eine Verbesserung des Überlebens der Patienten erreicht werden kann, ließ sich in der Studie nicht beweisen. In allen Fällen eines koinzidenten Prostata-Karzinoms war das Urothelkarzinom der entscheidende Tumor für die Prognose des Tumorgeschehens.

Die Einordnung des neuen Verfahrens der „Jenaer Harnblase“ als eine Form der Harnderivation sollte in weiterführenden Studien mit längerer Untersuchungsdauer an der Urologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität fortgeführt werden. Aufgrund der erhobenen Ergebnisse ist dieses Verfahren jedoch kontraindiziert, wenn ein Tumorbeteiligung von Prostata, Samenblasen oder Urethra nachgewiesen oder zu vermuten ist. Des Weiteren sollte die Zystektomie mit partiellem Erhalt der Prostata nicht angewendet werden, wenn der Harnblasentumor nahe dem Blasen Ausgang liegt, er multifokal ist oder ein großflächiges Carcinoma in situ vorliegt.

3 Einleitung

Das Harnblasenkarzinom zählt zu den häufigsten malignen Tumoren. In der Krebsstatistik Europas gilt es als der vierthäufigste Tumor des Mannes. Die Fortentwicklung der Diagnose- und Therapiestrategien dieses Tumors ist daher von großer Bedeutung.

Oberflächliche Tumoren, d.h. die auf das Urothel beschränkten oder maximal das subepitheliale Bindegewebe infiltrierende Karzinome, werden mittels transurethraler Tumorsektion diagnostiziert und therapiert. Es besteht jedoch eine hohe Rezidivrate von 40 bis 52% (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998, Rübben 1997) so dass weitere adjuvante Verfahren zum Einsatz kommen (Herr und Donat 1999). Das Problem ist das progrediente Rezidiv mit der Gefahr der Entwicklung invasiver Karzinome. Bei der Behandlung muskelinvasiver Tumoren gilt heute die radikale Zystektomie als das Standardverfahren (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998). Sie führt zu tumorspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten für auf die Muskulatur begrenzte Tumoren (pT2, pN0) von 70-80% (Malkowitz et al. 1990, Miller 1994) und bei weiter fortgeschrittenen Tumoren (pT3, pN0) zu Überlebensraten von 20-36% (Roehrborn et al. 1991, Miller 1994). Das Überleben des Patienten wird jedoch durch einen letztlich verstümmelnden Eingriff erkauft.

Die zu erzielende Lebensqualität stellt sich bei medizinischen Maßnahmen zunehmend in das Interesse der ärztlichen Kunst. Die radikale Zystektomie ist als Behandlungsverfahren aufgrund der Auswirkungen auf das eigene Körperbild und Sexualfunktion eine besonders traumatische Krebsoperation (Manson und Manson 1999). Trotz der Tatsache, dass sich die Patienten effektiv an die postoperativen Probleme nach Zystektomie und Harnderivation adaptieren und die Zufriedenheit der Patienten mit den erreichbaren Ergebnissen gut ist (Hart et al. 1999), sind diese Probleme für die Lebensqualität von erheblicher Bedeutung. So hätten in einer schwedischen Studie 2001 zumindest theoretisch 12% der Betroffenen eine bessere Lebensqualität einer Lebensverlängerung vorgezogen (Henningssohn et al. 2001).

Mit organsparenden Operationsmethoden, wie der „Jenaer Harnblase“, kann ein Schritt in Richtung einer besseren postoperativen Zufriedenheit der Patienten erreicht werden. Es ist jedoch den Anforderungen der notwendigen Radikalität der Tumorbehandlung Rechnung zu tragen.

4 Das Harnblasenkarzinom – Allgemeiner Teil

4.1 Ätiologie des Harnblasenkarzinoms

Aufgrund der langen Latenzzeit der Karzinomentwicklung sind Untersuchungen zur Pathogenese am Menschen schwierig und werden durch tierexperimentelle Untersuchungen unterstützt. Es wird übereinstimmend die Kombination einer genetischen Prädisposition und die Einwirkung kanzerogener Noxen als krankheitsverursachend eingestuft. In einem multifaktoriellen und mehrstufigen Schritt wird durch komplette oder inkomplette Karzinogene die Transformation der Urothelzelle angenommen. Es folgt die Promotion, bei der proliferationsstimulierende Kokarzinogene das Tumorwachstum realisieren. Genetisch werden Veränderungen mit Chromosom-9-Verlust als frühes genetisches Ereignis dargestellt, offenbar liegt hier ein Tumorsuppressorgen. Weiterhin sind Alterationen auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 und dem Retinoblastom-Gen auf Chromosom 13 beobachtet worden (Interdisziplinäres Tumorzentrum Klinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen 2000).

Zwei Wege führen zur Entstehung eines manifesten Urothelkarzinoms.

Der häufigere Fall ist die Proliferation des Urothels zu einem gutartigen Papillom. Anschließend erfolgt die Entdifferenzierung mit möglicher späterer Invasion. Diesem Weg, der auch als „low-grade pathway“ bezeichnet wird, folgen etwa 70% der Transitionalzellkarzinome. Die Rezidivrate ist häufig und multipel, es kommt jedoch seltener (10-15%) zur Muskelinvasion (De Vita et al 2001).

Beim zweiten Weg erfolgt eine Entdifferenzierung in flachen Läsionen (Carcinoma in situ). Eine papilläre Wuchsform zeigt sich nicht. Die Tumoren dieses „high-grade pathway“ haben eine deutlich höhere Potenz zur Invasion (Rübber 1997, Knowles 1999).

Als Kanzerogene werden für das Blasenkarzinom besonders aromatische Amine und Nitrosamine angesehen.

Der Metabolismus, der aromatische Amine zu urothelialen Karzinogenen verändert, ist heute eindeutig bekannt. Folgende aromatische Amine gelten als Karzinogene: 2-Naphthylamin, Benzidin, 4-Aminobiphenyl, Fuchsin, Auramin, Dichlorbenzidin, Orthodianisidin, Orthotolidin, Phenazitin, Chlornaphazin, Cyclophosphamid.

So entsteht beim Nikotinabusus nach Lebersynthese sekundär das Beta-2-Naphtylamin, welches über den Urin ausgeschieden wird. Rauchen stellt heute das Hauptrisiko der Harnblasenkarzinombildung dar. Etwa 50-70% dieser Karzinome werden durch Nikotin verursacht, wobei längerer Abusus und erhöhte Rauchmenge das Risiko erhöhen. Bei Männern erhöht sich das Risiko an einem Urothelkarzinom zu erkranken bei Rauchern auf einen Wert von 3,6 bis 6,1. Man nimmt an, dass 50% der durch einen Harnblasentumor bei

Männern verursachten Todesfälle in Deutschland vermeidbar wären (Becker und Warendorf 1997, Golka et al. 2007).

Aromatische Amine wurden in zahlreichen Berufen verwendet, und das Harnblasenkarzinom ist in einigen Fällen als Berufskrankheit nach der Nummer 1301 anerkannt worden. Die Beschäftigten folgender Industriezweige gelten als besonders gefährdet: Farbindustrie, Gummiverarbeitende Industrie, Gasproduktion in der Kohleindustrie, Kammerjäger, Laboratoriumsangestellte, Aluminiumindustrie, Textilfärbung, Textilindustrie, Druckindustrie, Kimonomaler, Friseure (Rübben 1997, Liedl et al. 2003). Die Karenzzeit nach Exposition bis zu Auftreten des Tumors kann viele Jahre betragen, es werden Zeiträume bis 40 Jahre angegeben (Golka et al 2006, Rübben 1997). Die lange Karenzzeit, die unerkannten Belastungen am Arbeitsplatz und wohl auch die unzureichende Erhebung der Arbeitsanamnese führen zu Verkennung der auslösenden Noxen. So repräsentieren die als Berufskrankheit anerkannten Fälle nur einen geringen Anteil der durch berufliche Einwirkung hervorgerufenen Tumorleiden. Der Anteil beruflich bedingter Harnblasenkarzinome wird für Männer mit 10%, für Frauen mit 5% geschätzt. Die Verwendung der Kanzerogene im Arbeitsprozess ist in den letzten Jahren jedoch weitgehend eliminiert worden. Wahrscheinlich wird das berufliche Harnblasenkarzinomrisiko durch Rauchen weiter erhöht (Golka et al. 2006)

Die Medikamente Phenacetin, Azathioprin und Chlonaphzamin, welches nicht mehr eingesetzt wird, haben ebenfalls kanzerogenes Potential. Eine Senkung der Kanzerogenität ist für die Cyclophosphamidtherapie bei gleichzeitigem Einsatz von Mesna bekannt.

Zweitmalignome können sich in der Harnblase nach Strahlentherapie des kleinen Beckens bilden, was insbesondere bei Frauen mit strahlenbehandeltem Zervixkarzinomen mehr als 10 Jahre nach der Behandlung auftrat (Golka et al. 2006).

Chronische Infektionen, insbesondere die von *Schistosoma haematobium* verursachte Bilharziose und die Balkanephritis, aber auch Dauerkatheterträger und Patienten mit Blasensteinleiden haben ein gestiegenes Risiko für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Harnblase (Liedl et al. 2003, Jost 2003, Rübben 1997).

Die hohe Trinkmenge von Kaltgetränken und regelmäßige Laxantieneinnahme werden als Risikofaktoren diskutiert (Helmert et al. 2000), gleiches gilt für einen hohen Kaffeekonsum. Die Aufnahme von künstlichen Süßstoffen, Tee und Alkohol steigern das Risiko für das Harnblasenkarzinom nicht. Häufiger Obstverzehr kommt als protektiver Faktor in Erwägung (Golka et al. 2006).

Auch die Normalbevölkerung ist, wenn auch in geringerem Maße, den o.g. kanzerogenen aromatischen Aminen ausgesetzt. So ist die Inzidenz der Erkrankung in Ballungsgebieten höher als im Ländlichen. Ein weiterer umweltassoziierter Faktor besteht in der Desinfektion des Trinkwassers mit Chlor. Es finden sich positive, wenn auch nur schwache Korrelationen, so dass das Erkrankungsrisiko nur um den Faktor 1,2 erhöht sein soll. Die theoretische Vermutung, dass auch Nitrat im Trinkwasser ein Urothelkarzinom begünstigt, hat sich nicht bestätigt (Golka et al. 2006).

Das seltene Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer-Syndrom ist mit Urothelkarzinomen assoziiert (Jost 2003).

Erfolg versprechende Maßnahmen zur Vermeidung des Harnblasenkarzinoms sind aus der Nichtverwendung oben genannte Risikostoffen abzuleiten. Das größte präventive Potential hat sicherlich die Senkung des Tabakkonsumes. Nach 20 Jahren Nichtrauchens, entspricht das Risiko für das Urothelkarzinom der Harnblase wieder der Normalbevölkerung (Golka et al. 2007). Gefahrenstoffe am Arbeitsplatz können vermieden werden. Sichere Empfehlungen für eine spezifische Diät zur Prophylaxe des Urothelkarzinoms sind derzeit nicht möglich.

4.2 Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms

In Europa ist das Harnblasenkarzinom der vierthäufigste Tumor bei Männern und die fünfhäufigste Todesursache bei Krebspatienten. Es handelt sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters, nur 1% der Blasenkarzinome finden sich im Alter unter 40 Jahren, und der höchste Anteil wird in der siebten Lebensdekade diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter beim Mann beträgt 70, bei der Frau 73 Jahre (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006, siehe Abbildung 1).

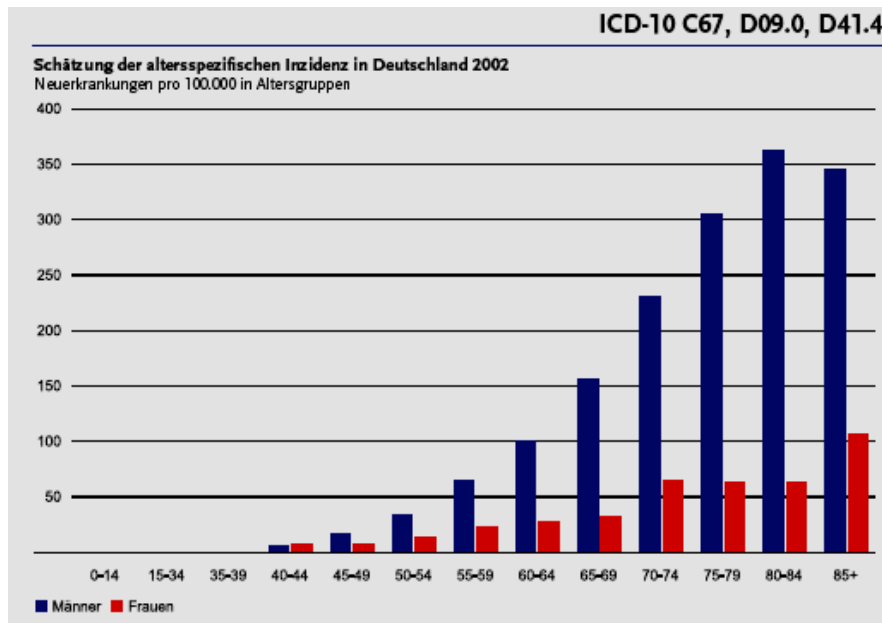


Abbildung 1: Altersspezifische Inzidenz in Deutschland

In Deutschland erkranken jährlich etwa 25.950 Menschen an einer nicht gutartigen Neubildung der Harnblase. Hierbei sind Männer etwa zweieinhalb Mal häufiger betroffen als Frauen. So beträgt die Inzidenz bei Männern 46,8, die Mortalität 8,5 pro 100.000/Jahr. Die Mortalitätsrate ist vor allem bei den Männern seit zehn Jahren etwas rückläufig (siehe Abbildung 2). Mit dem steigenden Durchschnittsalter der Bevölkerung ist absolut mit einer steigenden Anzahl von Krankheitsfällen zu rechnen.

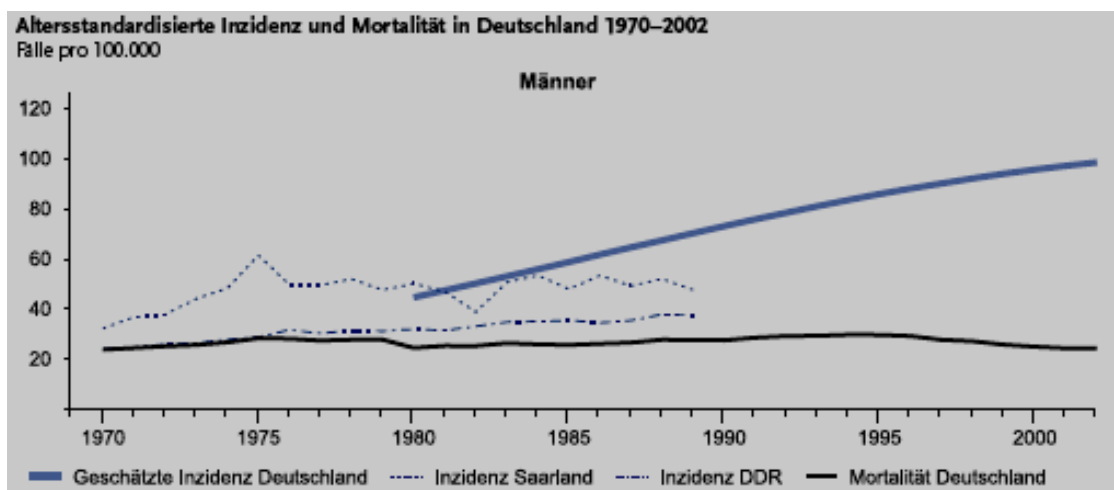


Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland

Das bedeutet für Thüringen eine Anzahl von 836 gemeldeten Erkrankungen bei Männern in den Jahre 2002 und 2003 (Thüringer Tumorzentrum, 2005).

4.3 Symptomatik des Harnblasenkarzinoms

Das Erstsymptom beim Harnblasenkarzinom ist häufig die Makrohämaturie, die oft schmerzlos verläuft. Kollikartige Schmerzen können durch Blutkoagel hervorgerufen werden, eine akute Harnstauung ist durch diese Koagel möglich. Als Zufallsbefund führen Mikrohämaturien zu weitergehenden Untersuchungen und zur Diagnosestellung.

Anamnestisch gehen transurethrale Resektionen von papillären nichtinvasiven Urothelveränderungen dem invasiven Tumorgeschehen oft voraus.

Muskelinvasive Tumoren können irritative Blasensymptome mit gehäuften Miktionen verursachen. Gewichtsverlust, Fieber, Leuko- und Thrombozytose finden sich dagegen erst in den späteren Phasen des invasiven Tumorleidens, ebenso durch Metastasen verursachte Knochenschmerzen (Jost 2003, Rübben 1997).

4.4 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms

Die klinische Untersuchung umfasst die Suche nach einer Hydronephrose, einem Tumor im Unterbauch oder eine Infiltration des Beckens und seiner Organe. Es erfolgt die Palpation der Ampulla recti und der Prostata. Die Laboruntersuchung des Harns, eine Blutuntersuchung zur Einschätzung der Nierenfunktion und eine Gerinnungsanalyse sind notwendig.

Bei der Sonographie lassen sich Blasentumoren ab etwa 1 cm Größe erkennen, falsch positive Befunde können durch Blutkoagel und die Blasentrabekulierung entstehen (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998). Die Sonographie ist für die Detektion von Lebermetastasen gut geeignet.

CT und MRT sind zuverlässig beim Auffinden einer Tumordinfiltration benachbarter Organe. Die Szintigraphie wird bei Knochenmetastasierung angewendet.

Die Diagnosestellung des Harnblasenkarzinoms erfolgt letztlich durch die Urethro-Zystoskopie. Bei 95% der Patienten kann die Diagnose bereits endoskopisch gestellt werden (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998). Eine Sensitivitätssteigerung von 25% bei der Tumordetektion ist insbesondere für kleine, flach papilläre Karzinome und Dysplasien mittels der Fluoreszenzzystoskopie möglich, wobei 5-Aminolevulinsäure (5-ALA) vesikal appliziert wird, durch welches Protoporphyrin IX (PPIX) in veränderten Schleimhautzellen angereichert wird und eine Fluoreszenz nach Blaulichtbestrahlung bewirkt (Interdisziplinäres Tumorzentrum, Klinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen 2000).

Die Urinzytologie hat ihre Domäne im Nachweis hoch dysplastischer Zellen, schwieriger ist die Befundung hochdifferenzierter (G1) und oberflächlicher Tumoren. Falsch positive

Befunde können auch bei Steinleiden, vorliegender Zystitis oder nach intravesikaler Zytostatikatherapie auftreten (Interdisziplinäres Tumorzentrum, Klinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen 2000, Liedl et al 2003).

Die Urographie dient dem Ausschluss von Tumoren des oberen Harntraktes (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998).

4.5 Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

Die transurethrale Elektroresektion stellt beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom sowohl einen diagnostischen als auch den therapeutischen Eingriff dar. Bei Vorliegen eines Tumors erfolgt die differenzierende transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B) nach folgendem Schema: Der sichtbare Tumor wird komplett bis auf das Schleimhautniveau abgetragen. Es folgen die Randschnitte bei 3, 6, 9 und 12 Uhr, anschließend die Resektion des Tumorgrundes, evtl. mit geplanter Perforation der Harnblase um Hinweise auf Infiltrationstiefe und den Befall von Blutgefäßen und Lymphbahnen, zu erhalten (Interdisziplinäres Tumorzentrum, Klinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen 2000). Es wird die vollständige Entfernung des Tumors im Gesunden angestrebt. Einige Autoren empfehlen ein Mapping mit Probeentnahmen aus dem Trigonum, dem Fundus, der Seitenwände, der Vorderwand, der Hinterwand und aus der prostatistischen Harnröhre (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998). Andere Autoren führen an, daß eine Biopsie aus unauffällig wirkender Schleimhaut keinen zusätzlichen prognostischen Gewinn bewirkt (Kiemeneij et al. 1994). So ist das Mapping obligat bei zystoskopisch verdächtiger Schleimhaut und bei Tumoren, bei denen die Infiltrationstiefe nicht eingeschätzt werden kann (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998)

Eine weitere Option ist die Tumorabtragung mittels Nd-YAG-Laser, wobei hierbei keine Histologie gewonnen werden kann. Die photodynamische Therapie ist derzeit noch kein sicheres Therapieverfahren (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998, Liedl et al. 2003).

Anhand prognostischer Faktoren wird die Indikation zur adjuvanten Instillationstherapie gestellt. Als prognostische Faktoren haben sich herausgestellt: ein multifokales Tumorstadium, eine Tumorgröße über 5 cm, begleitende Urotheldysplasien und Carcinoma in situ. Eine adjuvante Instillationstherapie ist demnach nicht erforderlich, wenn es sich um ein histologisch gesichertes nicht-invasives papilläres Karzinom bei Erstbefund handelt (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998). Bei allen anderen Stadien und bei Rezidiven sollte die adjuvante Therapie erfolgen. Hierbei können Chemotherapeutika wie Doxorubicin und

Mitomycin C als auch eine Immuntherapie mit dem Bacillus Calmette-Guérin (BCG) eingesetzt werden. Die BCG-induzierten Nebenwirkungen sind wesentlich häufiger und in der Regel stärker ausgeprägt als nach intravesikaler Chemotherapie. BCG hat jedoch bei Tumoren mit einem hohen Progressionsrisiko, also bei G3-Tumoren und Carcinoma in situ, eine bessere Wirksamkeit.

Wird die Organerhaltung mittels adjuvanter BCG-Therapie angestrebt, sollte bei auftretendem Rezidiv innerhalb von 3-6 Monaten die radikale Zystektomie erfolgen. Ist diese Operation dem Patienten nicht zuzumuten oder lehnt er diese ab, ist die adjuvante Radiotherapie der Harnblase mit 50 Gy alternativ möglich (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998).

Das Carcinoma in situ hat eine besonders hohe Rezidiv- und Progressionsneigung von bis zu 80%. Die adjuvante BCG-Therapie ist obligat und erreicht eine Vollremission von 70% über 5 Jahre. (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998, Liedl et al. 2003).

4.6 Therapie des Harnblasenkarzinoms bei oberflächlicher Beteiligung der prostatichen Urethra

Hillyard et al beschreiben 1988 die Wirksamkeit der intravesikalen Therapie mit Bacillus Calmette-Guerin auf eine rein muköse Beteiligung der prostatichen Harnröhre bei oberflächlichem Übergangskarzinom der Harnblase. Die Wirksamkeit war nachweisbar, obwohl das BCG nicht für längere Zeit in der prostatichen Urethra verweilt. Diskutiert wird daher entweder eine Wirkung auch in nur sehr kurzer Zeit bei Instillation und Entfernung des BCG, wofür die granulomatösen Entzündungen bei der später durchgeführten Biopsie sprechen, oder auch eine systemische Immunantwort, die sich im Umschlagen vom negativen in den positiven Hauttest nach durchgeführter Behandlung häufig nachweisen lässt. Auch sind IL-2 und INF, zwei Faktoren mit Anti-Tumor-Aktivität, im Serum erhöht. Eine Beteiligung von Ductus, Acini oder Prostatastroma sehen die Autoren als Kontraindikation für eine solche BCG-Behandlung.

Herr und Donat beschreiben eine dauerhafte Heilung bei 33% ihrer mit transurethraler Resektion und BCG-Instillation therapierten Patienten mit nicht invasiven Tumoren der Blase und der Prostata (Herr und Donat 1999).

4.7 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Das Standardverfahren beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom der T-Kategorien T2 bis T4a ohne Metastasierung ist die Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie (radikale Zystektomie). Weitere Behandlungsoptionen bestehen in der transurethralen Resektion, der Radiotherapie und Chemotherapie. Kombinationen der Behandlungen werden eingesetzt und unterliegen stetigen studiengestützten Verbesserungen, was sowohl an den Überlebenszeiten als auch an der Verträglichkeit der Therapien gemessen wird (Liedl et al. 2003).

Bei der radikalen Zystektomie erfolgt beim Mann die Entfernung der Harnblase, der Prostata und der Samenblasen und der distalen Harnleitern. Weiterhin führt man die pelvine Lymphadenektomie mit primär diagnostischer Zielsetzung durch. Die Lymphknoten werden in der Fossa obturatoria und entlang der Vasa iliaca externa bis zum Abgang der A. iliaca interna entfernt, mitunter kann der Eingriff bis zur Aortenbifurkation fortgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Urologe 1998). Eine Verbesserung der Heilungsraten durch die Lymphadenektomie wird diskutiert (Stöckle et al. 2007). Leissner und Mitarbeiter beschreiben einen kurativen Effekt der erweiterten Lymphadenektomie. Diese Autoren entfernen bei erweiterter Lymphadenektomie mit kurativer Zielsetzung die Lymphknoten von der Höhe der A. mesenterica inferior bis zum Beckenboden, das heißt, die Lymphknotengruppen in der Fossa obturatoria, entlang der A. iliaca externa und interna, der A. iliaca communis, die präsaacralen und die unteren paraaortalen Lymphknoten (Leissner et al. 2000).

Fakultativ wird der Versuch der Potenz- und Kontinenserhaltung durch Erhalt des neurovaskulären Bündels und Schonung der versorgenden Blutgefäße unternommen (Deutsche Gesellschaft für Urologe 1998, Liedl 2003).

Das Mortalitätsrisiko liegt bei der radikalen Zystektomie bei 1,5%, hat sich demnach in den vergangenen Jahren deutlich verbessert. Die Zystektomie kann somit auch älteren Patienten zugemutet werden (Deutsche Gesellschaft für Urologe 1998, Otto und Rübber 2003, Miller 1994, Game 2001).

Eine transurethrale Resektion eines solitären Tumors (<pT3a, Ro-Resektion) kann mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 80% erfolgreich sein. Das Problem dieser Behandlungsoption besteht in der sicheren Selektion der Patienten.

Bei solitärem, muskelinvasivem Harnblasenkarzinom am Blasendach ohne begleitendes Carcinoma in situ kann eine Blasenteilresektion erfolgen. Die pelvine Lymphadenektomie ist hierbei mit durchzuführen. (Deutsche Gesellschaft für Urologe 1998).

Ahlering beschreibt 1984 die Indikationen zur Urethrektomie (Ahlering et al. 1984). Diese Einschätzung wird auch in der aktuellen Literatur bestätigt (Elmajian 2001). Demnach sollte die primäre Urethrektomie erfolgen, wenn eine offensichtliche Beteiligung der proximalen oder distalen Urethra vorliegt. Weiterhin ist sie bei Prostatabeteiligung (T4) und einem Carcinoma in situ der prostatistischen Urethra en bloc oder verzögert innerhalb von zwei Monaten durchzuführen. Bei einem Carcinoma in situ der befallenen Harnblase sollte nach Zystektomie die urethrale Zytologie durchgeführt werden und bei positivem Befund die Urethrektomie erfolgen. Letztlich besteht ebenfalls die Indikation bei blutigem urethralem Ausfluss nach Zystektomie.

Die definitive Radiotherapie kann bei Patienten, die inoperabel sind oder die Operation ablehnen, erfolgen. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird für T2-Tumoren mit 20-60% und für T3-Tumoren mit 10-50% angegeben (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998). Patienten mit kompletter transurethraler R0-Resektion vor Radiotherapie haben bessere Prognosen, für T2-Tumoren etwa 60% und für T3-Tumoren etwa 45%. Eine makroskopisch komplette TUR ist also vor der Radiotherapie immer anzustreben, invasive Rezidive sollten mit Salvage-Zystektomie behandelt werden. Nach Meinung der Radioonkologen besteht die Indikation zur Radiotherapie bei folgenden Konstellationen: prophylaktisch nach R0-TUR bei T1G3-Tumoren und bei T2-3-Tumoren, wenn der Patient die Zystektomie ablehnt, weiterhin bei Inoperabilität des Patienten und generell bei T4-Tumoren. Bei makroskopischen Tumorresten vor Beginn der Radiotherapie kann eine simultane Chemotherapie insbesondere mit Cisplatin eine Verbesserung der Remissionsrate und eine bessere Tumorkontrolle bewirken, eine verbesserte Überlebensrate wird nicht erreicht. Die prä- oder postoperative Strahlentherapie bei Durchführung der radikalen Zystektomie bringt keinen Vorteil bezüglich des Langzeitüberlebens der Patienten und wird außerhalb von Studien nicht durchgeführt (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998).

Bei der neoadjuvanten Polychemotherapie erfolgt die primäre Polychemotherapie, die eine komplette klinische Remission von 11-51% erreicht, und nachfolgend die radikale Zystektomie. In den pathologischen Untersuchungen liegen die kompletten Remissionen jedoch nur bei 33% (versus 51% klinische Komplettremission). Die neoadjuvante Monotherapie mit Cisplatin hat keinen Effekt auf die 2-Jahres-Überlebensrate. Daher ist eine Chemotherapie vor radikaler Zystektomie nicht zu empfehlen (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998).

Für die Harnableitung nach radikaler Zystektomie bestehen mehrere Möglichkeiten. Ihr Einsatz wird durch den Allgemeinzustand und Willen des Patienten, eventuelle

Vorbestrahlung und Ausmaß des Tumors bestimmt. Das Ureterhautstoma zeigt eine hohe Rate von ischämiebedingten Strikturen im Hautniveau und bleibt Risikopatienten vorbehalten, wenn eine Darmoperation nicht möglich erscheint. Eine weitere inkontinente Harnableitung ist über ein intestinales Conduit unter Verwendung von Ileum, Colon sigmoideum oder Colon transversum möglich. Kontinente Harnableitungen können über einen orthotopen Blasenersatz (Neoblase), einen Pouch (supravesikale Harnableitung) oder eine Ureterosigmoideostomie erreicht werden (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998). Nach radikaler Zystektomie ist ein Lokalrezidiv relativ selten im Vergleich mit den häufig vorkommenden Fernmetastasen. Die großzügigere Anwendung der Harnableitung mittels Neoblase auch bei regionaler lymphogener Metastasierung wird daher diskutiert (Otto und Rübber 2003).

4.8 Therapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms

Im metastasierten Stadium der Tumorerkrankung ($N>0$ oder $M1$) und bei T4b-Tumoren erfolgt eine adjuvante Therapie zumeist als Chemotherapie, die Radiotherapie ist bei lokalen Befunden ebenfalls eine sinnvolle Behandlungsoption.

Die systemische Chemotherapie wird bei Fernmetastasen zumeist als Polychemotherapie durchgeführt. Die Substanzen Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin wurden bisher im MVAC-Schema kombiniert. Im deutschsprachigen Raum wurde dabei häufig Adriamycin durch Epirubicin ersetzt. Mittels dieses Schemas werden Remissionsraten von 33% erreicht. Die mediane Überlebenszeit beträgt 12,6 Monate. Die Behandlungserfolge sind jedoch mit hoher Toxizität verbunden. Die oft den Behandlungszyklus limitierende Knochenmarksdepression mit schweren Leukopenien wird mit dem Granulocyte Colony-Stimulating Factor vermindert. 10-30% der Patienten können so zu einer kompletten Remission gebracht werden, die bei 13% länger andauert. Die hohe Toxizität der Behandlung ist jedoch so stark, dass der nur mäßige Gewinn keinen generellen Einsatz unter dieser Indikation erlaubt (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998). Die progressionsfreien Intervalle und die kompletten Remissionsraten lassen sich bei M-VAC-Therapie mittels High-dose-Gaben von Cisplatin und Doxorubicin verbessern, wobei gleichzeitig die Toxizität der Behandlung sinkt (Liedl et al. 2003). Ähnliche Ergebnisse liefert auch die Behandlung nach dem CMV-Schema (Cisplatin, Methotrexat, Vinblastin).

Ein neues Chemotherapeutikum ist Gemcitabine, ein Hemmer der DNA-Synthese, welches mit Cisplatin in der First-line-Therapie angewendet wird. Es sind gleiche Überlebenszeiten

wie mit dem M-VAC-Schema erreichbar. Die Toxizität der Behandlung ist jedoch deutlich gesunken (Von de Maas et al. 2000).

Weitere neue Chemotherapeutika sind die Substanzgruppe der Taxane (Paclitaxel und Docetaxel). Sie stören die Mitosen durch Aufbau insuffizienter Spindelapparate und wirken radiosensitivierend, antiangiogenetisch und immunmodulativ. Auch hier werden die Kombinationen mit verschiedenen anderen Chemotherapeutika wie Gemcitabine, Cisplatin/ Carboplatin und Ifosfamid getestet. Es wurden Überlebenszeiten bis 20 Monate angegeben, abschließende Empfehlungen können jedoch noch nicht gegeben werden.

Die Radiotherapie kann bei fortgeschrittenem Tumorleiden als hypofraktionierte Strahlenbehandlung mit Applikation von 35 Gy innerhalb 14 Tage durchgeführt werden. Es ist dabei ein guter palliativer Effekt beschrieben worden (Liedl e al. 2003).

Bei systemtherapierefraktären Filiae ist die Metastasenchirurgie zur symptomatischen Behandlung gerechtfertigt (Otto und Rübber 2003).

5 Zielstellung der Arbeit

Die Anlage eines Ileumkonduits ist eine bewährte Methode der Harnableitung nach radikaler Zystektomie, bei der die Harnblase, die Samenblasen und die Prostata entfernt werden. Diese Ableitungsform hat derzeit relativ geringe Probleme bei der Stomaversorgung, führt jedoch neben der zystektomiebedingten Impotenz zu einem gestörten „body image“ (Manson und Manson 1999, Hart et al. 1999). Eine Lösung kann durch die Anlage einer Ileum-Neoblase erreicht werden (Hautmann et al. 2007, Lee et al 1998). Diese stellt heute die Standardform der Harnableitung nach Zystektomie beim Mann dar, auch wenn derzeit noch zahlreiche Probleme bestehen, wie vor allem die nächtliche Inkontinenz, die Strikturbildung, die Schleimverhaltung und die Impotenz (Varol et al. 2004). Die „Jenaer Harnblase“ stellt eine gewebesparende Operation mit Erhalt von Prostatakapsel und Samenblasen und so eine Schonung der für die Kontinenz und Potenz wichtigen Nervenstrukturen dar. Bei Erhalt dieser Strukturen ist es erforderlich, Sicherheit bezüglich der Tumorfreiheit dieser Gewebe zu besitzen. Ein wichtiger Schritt ist die Aufarbeitung der eigenen bisherigen Operationsergebnisse bezüglich der Tumorbeteiligung der Harnröhre, der Samenblasen und der Prostata und der Vergleich mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand.

Daraus ergeben sich zahlreiche Fragen:

- Welche Korrelationen besteht zwischen der Prognose und der Anzahl der vor Zystektomie durchgeführten transurethralen Resektionen?
- Wie sicher ist das präoperativ erreichte Staging?
- Wie häufig ist das Auftreten einer Tumorbeteiligung von Harnröhre, Prostata und Samenblasen im eigenen Patientengut?
- Gibt es gehäufte Beteiligungen von Harnröhre, Prostata und Samenblasen bei bestimmten Tumorlokalisationen oder multifokalem Auftreten?
- Werden die Überlebenszeiten durch eine Beteiligung der untersuchten Strukturen verkürzt oder gibt es hier keine Korrelation, so dass man die Indikation zum Organerhalt großzügiger stellen kann?
- Wie häufig besteht ein begleitendes Prostatakarzinom oder ein Zweittumor der Vorsteherdrüse, und welcher Einfluss ergibt sich dadurch auf die Prognose?

Mit dieser retrospektiven Studie, die die Ergebnisse über den Zeitraum eines Jahrzehntes erfasst, sollen Antworten auf diese Fragen gefunden werden.

6 Material und Methode

6.1 Arten der Harnableitung

Wenn die Indikation zur Zystektomie gestellt ist, ergibt sich die Frage der künftigen Harnderivation.

Das Ureterhautstoma zeigt eine hohe Rate von ischämiebedingten Strikturen im Hautniveau und bleibt Risikopatienten vorbehalten, wenn eine Darmoperation nicht möglich erscheint.

Eine weitere inkontinente Harnableitung ist über ein intestinales Conduit unter Verwendung von Ileum, Colon sigmoideum oder Colon transversum möglich. Die Anlage eines Ileum-Conduits ist derzeit ein häufig angewandtes Verfahren und birgt die Vorteile eines Niederdrucksystems, ist unkompliziert zu operieren und macht keine metabolischen Störungen.

Kontinente Harnableitungen können über einen orthotopen Blasenersatz (Neoblase), einen Pouch (supravesikale Harnableitung) oder eine Ureterosigmoideostomie erreicht werden (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998). All diese Möglichkeiten wurden in zahlreichen Varianten und Variationen durchgeführt und bergen Vor- und Nachteile in sich.

Die Anlage einer orthotopen Neoblase wird seit vielen Jahren propagiert und konnte sich trotz zahlreicher Komplikationsmöglichkeiten als Standardverfahren durchsetzen. Der größte Vorteil dieses Derivationsverfahrens ist, dass es der natürlichen Harnableitung am nächsten kommt und per se eine gute Akzeptanz findet.

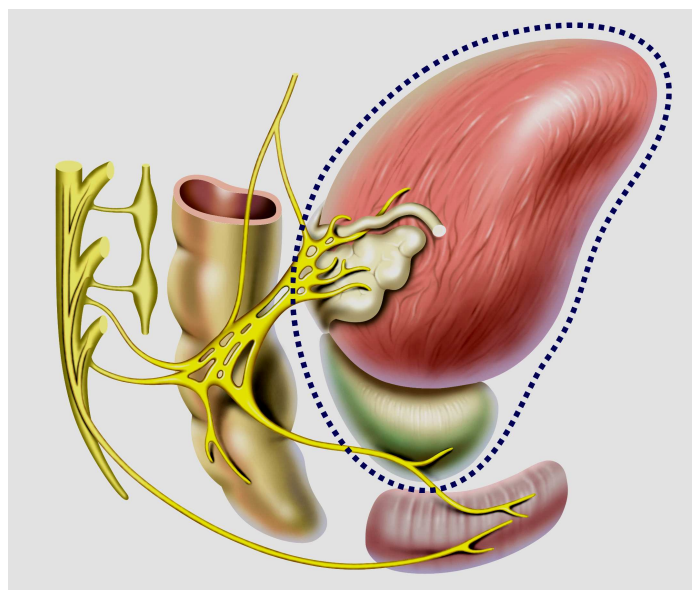


Abbildung 3: Darstellung der konventionellen Op-Technik der radikalen Zystektomie
(Grafik Jens Geiling, Institut für Anatomie der FSU Jena)

Zu möglichen Komplikationen zählen insbesondere die subneovesikalen Obstruktionen und funktionelle Blasenentleerungsstörungen. Ursache können Strikturen des neovesiko-urethralen Überganges, Urethrastrikturen, Lokalrezidive, obstruktive Schleimhautsegel und Neoblasensteine sein (Simon et al, 2004). Mit der „Jenaer Harnblase“ könnten einige dieser Probleme durch einen weiten Übergang von Blase zur Harnröhre gelöst werden.

Nach konventioneller radikaler Zystektomie sind 91-94% der Patienten impotent, was zu einer sexuellen Unzufriedenheit von nahezu 50% der Patienten führt (Henningsohn et al. 2001, Hart et al. 1999). Nach „nervenschonender“ Zystektomie mit Prostataerhalt ergeben sich Potenzraten bis zu 80% (Vallancien et al. 2002, Meinhardt and Horenblas 2003).

Bei der Operationstechnik der „Jenaer Harnblase“ werden der Apex prostatae, die Samenblasen und das neurovaskuläre Bündel erhalten, wobei eine distale Adenomextirpation erfolgt.

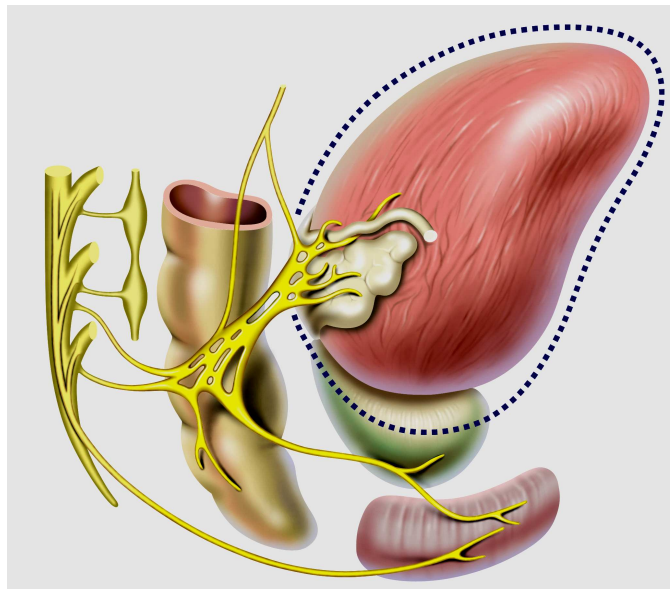


Abbildung 4: Nervenschonende Zystektomie bei der „Jenaer Harnblase“
(Grafik Jens Geiling, Institut für Anatomie der FSU Jena)

Es resultiert eine Neoblase (siehe Abbildung 5), die breit auf der Prostatakapsel aufsitzt und daher Strikturen im neovesiko-urethralen Übergang vermindert. Durch die Schonung des Nervenbündels kann die Potenz erhalten bleiben. Diskutiert wird derzeit eine mögliche Minderung der Operationsradikalität bei einem potentiell letalen tumorösen Prozess. Aus diesem Grunde gibt es auch kontroverse Meinungen zu dieser neuen Technik (Frohneberg 2007, Hautmann 2007). In der vorliegenden Arbeit soll daher am eigenen Patientengut die lokale Ausdehnung des Urothelkarzinoms der Harnblase, die Mitbeteiligung der angrenzenden Organe und die Metastasierungs- und Rezidivneigung untersucht werden.

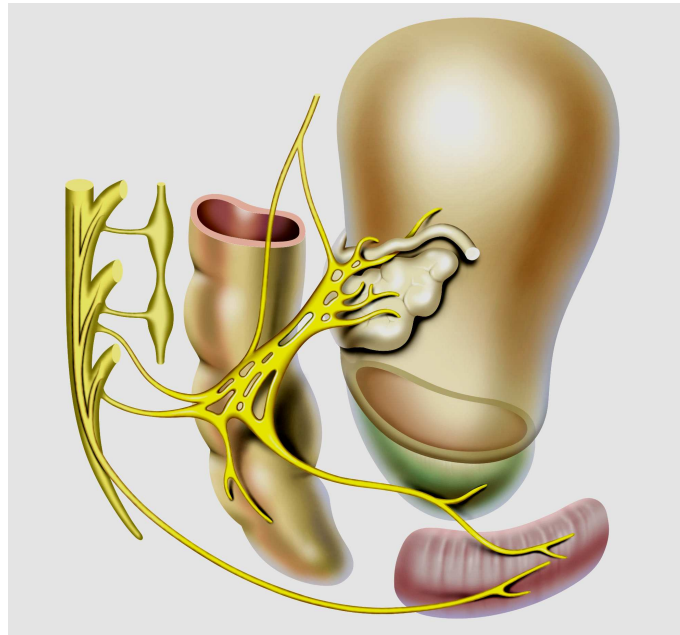


Abbildung 5: „Jenaer Harnblase“
(Grafik Jens Geilich, Institut für Anatomie der FSU Jena)

6.2 Auswahl der Patienten

Für die Untersuchung der Tumorbeteiligung von Harnröhre, Prostata und Samenblasen beim Urothelkarzinom erfolgte eine retrospektive Datenauswertung. Es wurden die stationären und ambulanten Akten der Patienten ausgewertet, die im Zeitraum vom 1.1.1996 bis zum 31.12.2005 an der Urologischen Klinik der Friedrich Schiller Universität Jena zystektomiert wurden. Es erfolgte die Erfassung der Tumordaten aus den Operationsberichten der vorangegangenen transurethralen Resektionen und den entsprechenden Befunden des Institutes für Pathologie der FSU Jena. Soweit die transurethralen Resektionen nicht im Hause erfolgten, wurden die vorhandenen Befunde der zuweisenden Kliniken und ambulant tätigen Urologen genutzt.

Die Daten der Zystektomien wurden aus den Operationsberichten erhoben, die Befundung des Zystektomiepräparates durch das Institut für Pathologie der FSU Jena wurde ausgewertet.

Die Rezidiv- und Überlebenszeiten konnten zu großem Teil in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum Jena e.V. erfasst werden. Bei Patienten, die außerhalb des Erfassungsbereiches des Tumorzentrums wohnen, wurden die behandelnden Urologen oder Hausärzte zum Follow up befragt.

6.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In der Zeit vom 1.1.1996 bis 31.12.2005 wurden an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Friedrich Schiller Universität Jena unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Schubert 169 männliche Patienten zystektomiert. Im beobachteten Zeitraum nahm die Anzahl der durchgeführten Operationen stark zu. So wurden im Jahr 1996 elf Zystektomien durchgeführt, im Jahre 2005 bereits 48. Insbesondere ist ab dem Jahr 2003 dieser Trend deutlich zu erkennen.

Die Indikation zur Zystektomie war überwiegend (88%) das Urothelkarzinom der Harnblase (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Indikation zur Zystektomie

| | |
|---------------------------------------|-----|
| Primäre Harnblasentumoren | |
| Urothel-Karzinom | 148 |
| Adeno-Karzinom | 2 |
| Plattenepithel-Karzinom | 4 |
| Neuroendokrines Harnblasenkarzinom | 1 |
| Leiomyosarkom | 1 |
| Blasenbeteiligung bei anderen Tumoren | |
| Sigma-Karzinom | 1 |
| Rectum-Karzinom | 2 |
| Prostata-Karzinom | 5 |
| Schrumpfbhase nichttumoröser Genese | 3 |
| Inkontinenz nach TUR-P | 1 |
| Neurogene Blasenentleerungsstörung | 1 |
| Gesamt | 169 |

In 3 Fällen hatten rezidivierenden Zystitiden zu einer Schrumpfbhase geführt. Ein Patient wurde wegen vollständiger Inkontinenz nach transurethraler Resektion bei benigner Prostatahyperplasie zystektomiert. Ein weiterer Patient litt an einer neurogenen Blasenentleerungsstörung bei congenitaler Hirnfehlbildung.

Das in die Blase durchgebrochene Adenokarzinom machte in 2 Fällen eines Rectumkarzinoms und in einem Fall eines Sigmakarzinoms die Zystektomie erforderlich. Bei einem Patient fand sich ein in die Blase infiltrierte Prostatakarzinom. Nach tumorbedingter Prostatachirurgie trat in 2 Fällen absolute Inkontinenz und in einem Fall eine Rectumfistel zur Harnblase auf. Die Zystektomie erfolgte bei einem Patienten bei strahlenbedingter Schrumpfbhase bei bestehendem Prostatakarzinom.

Bei den 156 primären Harnblasenkarzinomen liegt in der Mehrheit von 148 Fällen ein Urothelkarzinom vor, dass sind 94,8%. Weiterhin waren in 2 Fällen Adenokarzinome

nachweisbar (1,3%). Der Anteil der Plattenepithelkarzinome betrug 2,6% (n=4). Es fand sich je ein neuroendokrines Harnblasenkarzinom und ein Leiomyosarkom (je 0,6%).

Alle Patienten, bei denen andere Erkrankungen als das Urothelkarzinom zur Zystektomie führten, wurden aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossen.

6.4 Pathologische Untersuchung

Es erfolgte zunächst die makroskopische Beschreibung des Präparates und die Festlegung der histologischen Schnitte. Die histologische Aufarbeitung wurde, da es sich um eine retrospektive Studie handelt von mehreren Pathologen vorgenommen. Die Untersuchung umfasste die Harnblasenwand in 3 Schnitten je kranial, mittig und kaudal auf rechter und linker Seite, beidseits die Ureterostien/Ureterabsetzungsrand beidseits, die Samenblasen soweit im Präparat enthalten je rechts und links, den prostatatischen Absetzungsrand, perivesikales und pelvines Fettgewebe insbesondere der lymphknotenverdächtigen Strukturen. Die Prostata und Urethra wurden zumeist in drei horizontalen Schnittstufen je rechts und links, teilweise auch im Längsschnitt mit der Harnblase untersucht.

Die durchgeführten histopathologischen Untersuchungen entsprachen den Leitlinien zu Diagnostik des Harnblasenkarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Urologie von 1998.

6.5 Datenbereitstellung

Die Erfassung der Daten erfolgte mit einem Datenprotokoll, um eine vergleichbare Datenstruktur zu erhalten (siehe Anlage). Das Protokoll lehnt sich an die „Organspezifische Tumordokumentation“ von Wagner und Hermanek (1995) an. Neben anamnestischen Angaben wurden begleitende Allgemein- und Tumorerkrankungen, die Datumsangaben und Anzahl der durchgeführten transurethralen Resektionen, die TNM-Klassifikation der Tumoren und ihre Lage entsprechend der Angaben der Operateure erfasst. Die bei der Zystektomie entfernten Gewebe wurden erfasst und ihre Tumorbeteiligung anhand des Pathologiebefundes dokumentiert. Das Auftreten von Rezidiven, Metastasen und Todesfällen mit Zuordnung zum Tumorgeschehen wurden aufgezeichnet.

6.6 Verwendete Computerprogramme

Zur Erfassung, Aufarbeitung und Auswertung der vorhandenen Daten kam Software zur Anwendung, die neben der Texterstellung eine Analyse der Daten durch Tabellenkalkulation und statistische Testverfahren ermöglichte.

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------------------|
| ▪ tabellarische Datenerfassung: | EXCEL 97 |
| ▪ statistische Auswertung | SPSS 13.0 für Windows |
| ▪ Textverarbeitung | Microsoft Word 2002 |
| ▪ graphische Aufarbeitung | SPSS 13.0 für Windows MS Power Point 97 |

6.7 Statistische Verfahren

Bei der Nachkontrolle des Patientengutes wurde der Tag der letzten Datenerfassung mit dem 1.1.2006 festgelegt. Darüber hinaus werden die Fälle betrachtet, bei denen der Tod des Patienten erfasst wurde und nach diesem Datum stattfand.

Als statistische Verfahren kommen der Chi-Quadrat-Test, der Fisher-Test, die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier und zum Vergleich der Überlebenszeiten der log-rank-Test zum Einsatz.

6.8 Klassifikation des Harnblasenkarzinoms

6.8.1 Histologische Klassifikation des Harnblasenkarzinoms

Mehr als 90% der epithelialen Harnblasentumoren sind Urothelkarzinome. Andere Tumorarten (Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und undifferenzierte Karzinome) werden in Europa selten beobachtet.

Maligne mesenchymale Harnblasentumoren (Leiomyosarkom, Fibrosarkom, Rhabdomyosarkom, retikuloendotheliale Tumoren, Karzinosarkome) kommen nur in Ausnahmefällen vor.

In weniger als einem Prozent kommt es zur Infiltration der Blase durch benachbarte Tumoren der weiblichen Genitale, der Prostata und des Kolons (Liedl et al. 2003).

6.8.2 Ausbreitungsklassifikation der Harnblasenkarzinome

Die aktuelle Stadieneinteilung nach dem TNM-System der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) stammt von 2002 (Sobin et al. 2002, siehe Tabelle 2). Zur Unterscheidung der klinischen Klassifikation von der pathologisch-histologischen gesicherten Diagnose erhält diese den Index „p“. Der Zusatz „m“ steht für das Auftreten multipler Läsionen.

Tabelle 2: Primärtumor

| | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| Tx | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ |
| Ta | Nicht-invasives papilläres Karzinom |
| T1 | Infiltration subepithelial |
| T2 | Invasion der Blasenmuskulatur |
| T2a | Infiltration der oberflächlichen Muskulatur |
| T2b | Infiltration der tiefen Muskulatur |
| T3 | Infiltration des perivesikalen Gewebes |
| T3a | Mikroskopisch |
| T3b | Makroskopisch |
| T4 | Infiltration von Prostata oder Uterus, Vagina, Becken- oder Bauchwand |
| T4a | Infiltration von Prostata oder Uterus, Vagina |
| T4b | Infiltration von Becken- oder Bauchwand |

Tabelle 3: Regionäre Lymphknotenbeteiligung

| | |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nx | Lymphknotenstatus unbekannt |
| N0 | Keine regionalen Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Befall eines Lymphknotens ≤ 2 cm im größten Durchmesser |
| N2 | Befall eines Lymphknotens von 2-5 cm oder mehrerer Lymphknoten ≤ 5 cm im größten Durchmesser |
| N3 | Befall eines Lymphknotens > 5 cm im größten Durchmesser |

Tabelle 4: Fernmetastasen

| | |
|----|-----------------------------------------------------------------|
| Mx | Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen vorhanden |

6.8.3 Histopathologisches Grading

Das histopathologische Grading der einzelnen Tumoren wird anhand der folgenden Tabelle vorgenommen:

Tabelle 5: Histopathologisches Grading

| | |
|----|--------------------------------------------------|
| Gx | Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden |
| G1 | Gut differenziert |
| G2 | Mäßig differenziert |
| G3 | Schlecht differenziert/ undifferenziert |

6.8.4 Fakultative Parameter

Neben der TNM-Klassifikation können fakultative Parameter beschrieben werden (Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998).

1. der Invasionsstyp als tentakulär oder en bloc
2. die peritumoröse Entzündung als fehlend oder ausgeprägt (überwiegend lymphozytär, mit deutlicher plasmazellulärer Komponente, mit starker eosinophiler Komponente)
3. eine auffällige Stromareaktion als pseudosarkomatös oder granulomatös
4. die Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation):

Tabelle 6: Lymphgefäßinvasion

| | |
|----|--------------------------|
| L0 | keine Lymphgefäßinvasion |
| L1 | Lymphgefäßinvasion |

5. die Veneninvasion (V-Klassifikation):

Tabelle 7: Veneninvasion

| | |
|----|-----------------------------|
| V0 | keine Veneninvasion |
| V1 | Veneninvasion mikroskopisch |
| V2 | Veneninvasion makroskopisch |

6.8.5 R-Klassifikation

Für die weitere Therapie ist es wichtig, ob der Tumor bei der Operation vollständig entfernt wurde.

Tabelle 8: Residualtumor

| | |
|----|--------------------------------------------|
| RX | Residualtumor nicht beurteilbar |
| R0 | Kein Residualtumor |
| R1 | Mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor |
| R2 | Makroskopisch nachgewiesener Residualtumor |

7 Ergebnisse

7.1 Charakterisierung der Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase

Im beobachteten Zeitraum nahm die Anzahl der durchgeführten Operationen stark zu. So wurden im Jahr 1996 zehn Zystektomien durchgeführt, im Jahre 2005 bereits 49. In Tabelle 9 ist ab dem Jahr 2003 dieser Trend deutlich zu erkennen.

Tabelle 9: Verteilung der Zystektomien auf die Jahre

| Jahr | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Prozente |
|--------|------------|---------|------------------------|
| 1996 | 10 | 6,8 | 6,8 |
| 1997 | 3 | 2,0 | 8,8 |
| 1998 | 2 | 1,4 | 10,1 |
| 1999 | 10 | 6,8 | 16,9 |
| 2000 | 8 | 5,4 | 22,3 |
| 2001 | 10 | 6,8 | 29,1 |
| 2002 | 10 | 6,8 | 35,8 |
| 2003 | 16 | 10,8 | 46,6 |
| 2004 | 30 | 20,3 | 66,9 |
| 2005 | 49 | 33,1 | 100 |
| gesamt | 148 | 100 | |

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung reichte von 45 bis 89 Jahren. Der Mittelwert des Alters beträgt 65,6 Jahre, der Median 66 Jahre. Nur 4,8% der Patienten waren jünger als 50 Jahre, nur 2,1% älter als 80 Jahre. Am häufigsten war die Altersgruppe der über 60 bis 70jährigen vertreten (siehe Abbildung 6).

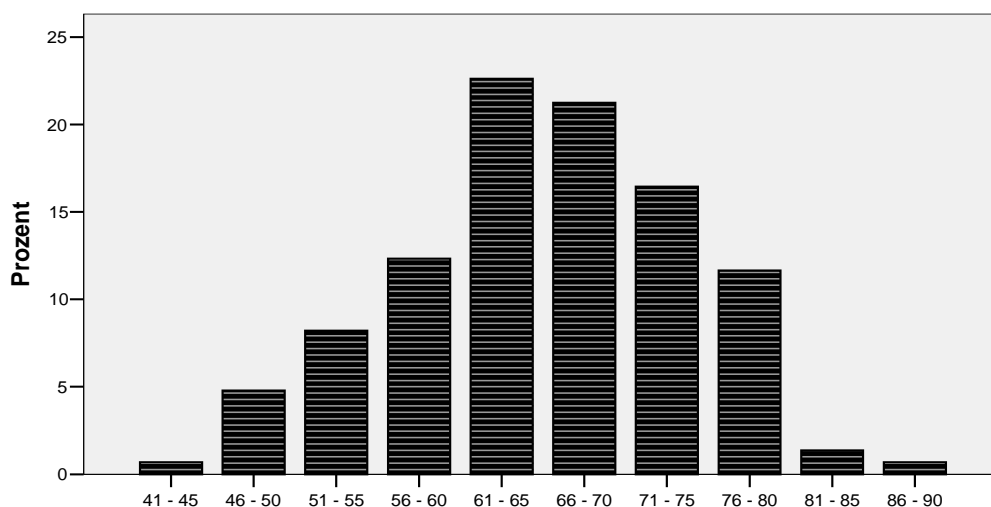


Abbildung 6: Alter der Patienten bei Diagnosestellung (n=148)

Die Auswertung der Patientenakten erbrachte keine Hinweise auf einen dauernden Kontakt der Betroffenen mit karzinogenen Chemikalien. Ein Betroffener war von Beruf Chemiker, aber auch hier wurde kein weiterer Hinweis auf Umgang mit den karzinogenen aromatischen Aminen beschrieben. So besteht bei keinem der zystektomierten Patienten eine anerkannte Berufskrankheit.

Ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms ist das Rauchen. Eine Unterteilung in derzeitige und ehemalige Raucher erfolgte nicht. Unter den 148 zystektomierten Männern mit einem primären Transitionalzell-Karzinom der Harnblase waren 58 Raucher (das entspricht 46,8% der Befragten) und 66 Nichtraucher (das sind 53,2% der Befragten). 24 Patienten wurden nicht befragt.

7.2 Symptome und Diagnosesicherungsdauer

Das Auftreten einer zumeist schmerzlosen Hämaturie war in der Mehrzahl der Fälle (58,8%) das erste Zeichen des vorliegenden Urothelkarzinoms der Harnblase. In 8,8% bestanden Dysurien oder Pollakisurie, in 4,7% führte die Mikrohämaturie zu weiterer Diagnostik. In 18,9% fehlen entsprechende Angaben.

In etwa der Hälfte der dokumentierten Fälle erfolgte die Diagnosesicherung innerhalb eines Monats (51%). Nach dieser Zeit bis zu einem Jahr wurde bei weiteren 40 % der Patienten die Diagnose gesichert. Nur 5% der Patienten geben eine Symptombdauer von über 2 Jahren an. Allerdings waren diesbezüglich Daten lediglich bei 53,4% der Patienten erfasst.

7.3 Indikation zur Zystektomie

Klinisch stellte sich bei den Urothelkarzinomen die Indikation zur Zystektomie wie folgt: Die radikale Zystektomie erfolgte in 77 Fällen bei muskelinvasivem Tumor, das sind 52,0%. Ein High-risk-Tumor (T1, G3) führte in 34 Fällen (23,0%) zur radikalen Operation, eine Papillomatose, die mittels der transurethralen Resektion nicht beherrschbar war, war bei 18 Patienten (12,2%) Operationsindikation. Zur Durchführung der radikalen Zystektomie zwang in 7 Fällen die hohe Rezidivneigung eines T1-Tumors (4,7%), in 8 Fällen eine nahezu vollständige Harninkontinenz nach mehrfachen transurethralen Resektionen bei vorbestehendem Transitionalzell-Karzinom (5,4%), in einem Fall eine Trabekelblase mit entdifferenziertem papillärem Tumor. Bei einem Patienten bestand ein Urinom nach Fornixruptur bei einem Zustand nach auswärts durchgeführter transurethraler Resektion bei

vorhandenem Urothelkarzinom. Im Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Urothelkarzinoms des Nierenbeckens oder der Urethra wurde bei bestehendem Urothelkarzinom der Blase bei 2 weiteren Patienten die Harnblase entfernt.

7.4 Ergebnisse der transurethralen Resektionen

7.4.1 Anzahl der durchgeführten transurethralen Resektionen

Da das Harnblasenkarzinom eine hohe Rezidivneigung besitzt, gehen der Zystektomie oft mehrere transurethrale Resektionen (TUTUR) voraus, bevor die Indikation zur harnblasenentfernenden Operation gestellt wird. Die Frage, ob gehäufte transurethrale Resektionen zu einem ungünstigeren Tumorstadium und zu schlechteren Überlebenszeiten führen, ist für die Therapieentscheidung zur Zystektomie von starker Bedeutung und soll untersucht werden. Im vorliegenden Patientengut konnten in nur 8 Fällen, das sind 5,4%, die Anzahl der transurethralen Resektionen nicht festgestellt werden. Es handelt sich um Patienten, die ihren Wohnsitz außerhalb Thüringens haben und bei denen die einweisenden Kollegen nur die operationsrelevanten Befunde mitgaben. In 85 Fällen wurden bereits bei der ersten transurethralen Resektion ein muskelinvasiver oder ein mittels transurethraler Resektion nicht mehr beherrschbarer Tumor festgestellt. Bei 22 Patienten erfolgten zwei Resektionen, in 12 Fällen 3 Resektionen. In seltenen Fällen erfolgte die TUTUR bis zu 11mal (siehe Tabelle 10). Der Mittelwert liegt bei 7,42, der Median jedoch bei nur 1,0.

Tabelle 10: Anzahl der transurethralen Resektionen vor Zystektomie

| Anzahl | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Prozente | Durchschnitts- alter bei Diagnose | Mittleres Überleben in Monaten |
|--------------|------------|---------|------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | 85 | 57,4 | 57,4 | 66 | 79 |
| 2 | 22 | 14,9 | 72,3 | 65 | 81 |
| 3 | 12 | 8,1 | 80,4 | 64 | 55 |
| 4 | 4 | 2,7 | 83,1 | 67 | 82 |
| 5 | 2 | 1,4 | 84,5 | 64 | 10 |
| 6 | 4 | 2,7 | 87,2 | 68 | 13 |
| 7 | 5 | 3,4 | 90,5 | 64 | 63 |
| 8 | 2 | 1,4 | 91,9 | 64 | n.e. |
| 9 | 2 | 1,4 | 93,2 | 64 | n.e. |
| 11 | 2 | 1,4 | 94,6 | 71 | n.e. |
| Keine Angabe | 8 | 5,4 | 100 | 63 | 34 |
| gesamt | 148 | 100 | | | |

7.4.2 Lage der Tumoren in der Harnblase

Zur Untersuchung, ob die verschiedenen Lokalisationen des Harnblasenkarzinoms zu einer verstärkten Infiltration in Nachbarstrukturen tendieren, wurden bei allen durchgeführten transurethralen Resektionen eines Patienten die Tumorkategorien zusammengefasst. Bei einem Befall über ein Areal hinaus wurde jedes Areal einzeln erfasst. Dies machte sich erforderlich, da die Hauptlokalisationsorte der Tumoren bei der TUTUR nicht immer eindeutig festzulegen waren. Diese Tumoren wurden unter dem Begriff „mehrere Areale betreffende Tumoren“ aufgeführt. Unabhängig davon werden die interessanten multifokalen Tumoren beschrieben, die zeitgleiche aber räumlich getrennte Tumoren bezeichnen. Auffallend ist, dass die Harnblasenkarzinome in 37% multifokal auftraten (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Lokalisation und Anzahl der Urothelkarzinome bei den transurethralen Resektionen

| Lokalisation | Anzahl* |
|------------------------------------|---------|
| Dach | 34 |
| Rechte Seitenwand | 53 |
| Linke Seitenwand | 63 |
| Hinterwand | 54 |
| Vorderwand | 23 |
| Blasenboden | 53 |
| Trigonum | 30 |
| Auslaß | 41 |
| Divertikel | 4 |
| Multifokale Tumoren | 56 |
| Mehrere Areale betreffende Tumoren | 81 |

*Die Summe ergibt mehr als 148, da bei Multifokalität und mehreren befallenen Arealen die Tumorlokalisierungen jeweils einzeln aufgeführt sind.

7.4.3 Häufigkeiten der T-Kategorien bei der transurethralen Resektion

Die Sicherheit der Aussage der transurethralen Resektionen bezüglich der Tiefenausdehnung des Harnblasenkarzinoms ist von Interesse, da hiervon die Operationsindikation ganz wesentlich bestimmt wird. Daher soll die Aussage zur T-Kategorie mit der histologischen Aufarbeitung nach Zystektomie verglichen werden. Nachfolgend die Häufigkeiten der verschiedenen T-Kategorien bei der letzten transurethralen Resektion, die die Indikationsstellung zur Zystektomie erbrachte (siehe Tabelle 12). Eigenständig werden die

Fälle benannt, bei denen die Muskelinvasivität bereits bei der TUTUR festgestellt und auf eine tiefere Resektion verzichtet wurde.

Tabelle 12: T-Kategorie bei der letzten transurethralen Resektion

| | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Prozente |
|--------------|------------|---------|------------------------|
| Kein Tm. | 9 | 6,1 | 6,1 |
| pTa | 9 | 6,1 | 12,2 |
| pT1 | 48 | 32,4 | 44,6 |
| mind. pT2 | 20 | 13,5 | 58,1 |
| pT2a | 53 | 35,8 | 93,9 |
| pT2b | 2 | 1,4 | 95,3 |
| pT3a | 1 | 0,7 | 96,0 |
| Nur Tis | 1 | 0,7 | 96,7 |
| Keine Angabe | 5 | 3,4 | 100* |
| gesamt | 148 | 100* | |

*Die mathematische Rundung auf Zehntel führt bei Summation zu einem Ergebnis von 100,1.

Zusammenfassend fanden sich in 39,2% nicht muskelinvasive Tumoren, in 50,7% muskelinvasive Karzinome und 0,7 % die Muskulatur überschreitende Urothelkarzinome. Bei 9,5% war kein Tumornachweis zu führen oder es lagen dazu keine Angaben vor.

7.4.4 Differenzierungsgrad der Urothelkarzinome (Grading)

In Zusammenfassung aller durchgeführten transurethralen Resektionen fanden sich bei 94 Patienten (63,5%) G3-Tumoren. In 46 Fällen (31,1%) lag ein G2-Tumor vor.

Bei einem Patienten mit lediglich G1-Tumoren der Blase bestand eine Schrumpfbilase bei schweren rezidivierenden Entzündungen. Anamnestisch lagen bei diesem Patienten Urothelkarzinome des linken Nierenbeckens und des Ureters vor.

Bei einem Patienten mit einem G3-Tumor der Urethra war ein Blasentumor bei der transurethralen Resektion nicht nachgewiesen, aber vermutet worden. Dysplasien und ein Carcinoma in situ wurden bei der späteren Zystektomie gefunden.

Bei 6 Patienten fehlen die notwendigen Angaben.

7.4.5 Häufigkeit eines Carcinoma in situ

Das Carcinoma in situ ist wegen seines häufigen Vorkommens, aber auch wegen seiner makroskopisch schlechteren Erkennbarkeit und seines Einflusses auf Rezidive bedeutend.

Mittels der ALA-Diagnostik ist das Auffinden verbessert worden, weshalb diese Untersuchung zur Routine an der Urologischen Klinik der FSU gehört.

Bei 12 Patienten wurde in mindestens einer TUTUR ein Carcinoma in situ gefunden. Da bei 6 Patienten hierzu keine Aussagen vorliegen, entspricht das einer Häufigkeit von mindestens 8,1% der untersuchten 148 Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase.

7.4.6 Indikationsstellung zur Zystektomie beim Urothelkarzinom in Auswertung der transurethralen Resektionen

Nachfolgend werden die höchst erreichten T-Kategorien und der schlechteste Differenzierungsgrad der Harnblasenkarzinome dargestellt (siehe Tabelle 13). Die Invasivität der Tumoren in die Muskulatur und die schwere Entdifferenzierung stellen den Hauptanteil der Indikation zur Blasenentfernung.

Tabelle 13: Höchste T-Kategorie versus höchstes Grading über alle TUTURes

| | Kein Tm | G1 | G2 | G3 | keine Angabe | gesamt |
|--------------|---------|----|----|----|--------------|--------|
| kein Tm | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| pTa | 0 | 1 | 9 | 1 | 0 | 11 |
| pT1 | 0 | 0 | 11 | 42 | 0 | 53 |
| mind. pT2 | 0 | 0 | 5 | 17 | 0 | 22 |
| pT2a | 0 | 0 | 21 | 31 | 0 | 52 |
| pT2b | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| pT3a | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| nur Tis | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| keine Angabe | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| gesamt | 1 | 1 | 47 | 93 | 6 | 148 |

Bei 77 Patienten (52,0%) waren bei der histologischen Untersuchung der Resektionsspäne muskelinvasive Karzinome festgestellt worden. In 42 Fällen besteht ein pT1-High-Risk-Tumor (28,4%).

Ohne Tumornachweis in der Harnblase wurde bei einem Patienten mit nachgewiesenem Urethratumor mit Verdacht der Blasenbeteiligung operiert.

Bei den 11 nachgewiesenen papillären Tumoren war der Tumor 4mal durch die transurethrale Resektion nicht beherrschbar, 3mal bestand eine ausgeprägte Rezidivneigung, 2mal waren die

Inkontinenz bei Schrumpfblass, einmal eine Trabekelblase mit G3-Tumor und einmal eine begleitendes Urothelkarzinom des Nierenbeckens und des Ureters Indikation zur Zystektomie. Bei Tumoren der Kategorie pT1,G2 wurde in 11 Fällen operiert, davon 4 Fälle mit ausgeprägter Rezidivneigung, 4 Fälle mit transurethral nicht zu beherrschenden Tumoren und 3 mit Schrumpfblass und Dysurie.

Ein Patient hatte lediglich ein Carcinoma in situ, die OP-Indikation stellte sich aus Pollakisurie und Nykturie bei Schrumpfblass.

5 Patienten wurden mit einem muskelinvasiven Tumor zur Operation eingewiesen.

7.5 Auswertung der Zystektomiepräparate

7.5.1 Tumorcharakterisierung in der Harnblase

Bei der histologischen Aufarbeitung (siehe Tabelle 14) zeigt sich in 15,5% der Fälle, dass die TUTUR zu einer vollständigen Entfernung des Tumors aus der Blase geführt hat. In 81,8% lag ein invasives Wachstum (pT1 oder höher) vor, in 67,6% ließ sich eine Muskelinvasion feststellen. 39,2% der Tumoren waren organüberschreitend, 14,2% infiltrierte benachbarte Organe.

Ein Befall der regionalen Lymphknoten konnte in 122 Fällen ausgeschlossen werden (82,4%). Insbesondere fand sich bei keinem der Fälle eine Lymphknotenmetastasierung, bei denen eine vollständige Resektion des Tumors durch die transurethrale Resektion erfolgt war. Der Befall nur eines solitären Lymphknotens wurde in 8 Präparaten (5,4%) nachgewiesen, eine N2-Kategorie lag in 18 Fällen (12,2%) vor. Es wurde keine N3-Kategorie beschrieben.

Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten konnte den Histologien in 144 Fällen entnommen werden. Es wurden bis 44 Lymphknoten untersucht, der Mittelwert lag bei 13,98, der Median bei 11 Lymphknoten.

Die Anzahl der tumorinfiltrierten Lymphknoten lag maximal bei 15, der Mittelwert bei 0,52 und der Median bei 0.

Bei einem Patienten fand sich bei der Operation eine Infiltration der parietalen Serosa und wurde vom Pathologen als Stadium M1 klassifiziert. Ein Patient mit bestehender Symptomatik wurde bei bekannter Metastase im Os sacrum operiert.

Ein Carcinoma in situ fand sich im Zystektomiepräparat in 7 Fällen, das entspricht 4,7%. In 4 Fällen wurde lediglich ein Carcinoma in situ gefunden, in 2 Präparaten zeigte sich zusätzlich ein pT1-Tumor, in einem Präparat fand sich das Carcinoma in situ bei vorliegendem pT3a-Tumor.

Ein multifokaler Tumor ist in 22 Fällen beschrieben, das sind 14,9%.

Nur bei 2 Patienten fand sich im Zystektomiepräparat ein G1-Tumor (1,4%). G2-Tumoren zeigten sich in 38 Fällen (25,7%). Am häufigsten mit 81 Fällen ließen sich G3-Tumoren nachweisen (54,7%). In 27 Fällen lag kein Tumor oder nur ein Carcinoma in situ vor.

In 137 Fällen (92,6%) konnte mit der Zystektomie eine vollständige Resektion des Tumorgewebes erreicht werden. Bei 10 Patienten (6,8%) ist eine R1-Resektion erfolgt, bei einem Patienten war bereits makroskopisch keine vollständige Resektion zu erreichen.

Zur Tumorinvasion in venöse und Lymphgefäße liegen nur bei 93 Patienten Angaben vor, da es sich um eine fakultative Beschreibung handelt. Eine Invasion in Blutgefäße der Harnblase

wurde bei 16 Präparaten (17%) beschrieben. In 77 Fällen waren diese Untersuchungen negativ (83%). Die Beteiligung der Lymphgefäße der Harnblase ist bei 37 Präparaten (40%) beschrieben. In 56 Fällen (60%) sind die Lymphgefäße tumorfrei.

Tabelle 14: Resttumor der Urothelkarzinome am Zystektomiepräparat (n=148)

| | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Prozente |
|---------------------------|------------|---------|------------------------|
| T-Kategorie | | | |
| Kein Tumor | 23 | 15,5 | 15,5 |
| Nur Tis | 4 | 2,7 | 18,2 |
| pTa | 10 | 6,8 | 25,0 |
| pT1 | 11 | 7,4 | 32,4 |
| pT2a | 26 | 17,6 | 50,0 |
| pT2b | 16 | 10,8 | 60,8 |
| pT3a | 28 | 18,9 | 79,7 |
| pT3b | 9 | 6,1 | 85,8 |
| pT4a | 18 | 12,2 | 98,0 |
| pT4b | 3 | 2,0 | 100 |
| N-Kategorie | | | |
| N0 | 122 | 82,4 | 82,4 |
| N1 | 8 | 5,4 | 87,8 |
| N2 | 18 | 12,2 | 100 |
| N3 | 0 | 0 | 100,0 |
| M-Kategorie | | | |
| M0 | 146 | 98,6 | |
| M1 | 2 | 1,4 | |
| Grading | | | |
| G1 | 2 | 1,4 | 1,4 |
| G2 | 38 | 25,7 | 27,1 |
| G3 | 81 | 54,7 | 81,8 |
| Kein Tm/Cis | 27 | 18,2 | 100,0 |
| R-Kategorie | | | |
| R0 | 137 | 92,6 | |
| R1 | 10 | 6,8 | |
| R2 | 1 | 0,7 | |
| Veneninvasion | | | |
| V0 | 77 | 82,8 | |
| V1 | 16 | 17,2 | |
| Keine Angabe | 55 | | |
| Lymphgefäßinvasion | | | |
| L0 | 56 | 60,2 | |
| L1 | 37 | 39,8 | |
| Keine Angabe | 55 | | |
| Multifokaler Tumor | | | |
| multifokal | 22 | 14,9 | |

7.5.2 Tumorbeteiligung der Urethra

Eine Beteiligung der prostatistischen Harnröhre (siehe Tabelle 15) findet sich in 18 Zystoprostektomiepräparaten, das entspricht 12,2% des Patientengutes. In 130 Fällen ist die prostatistische Urethra nicht vom Harnblasenkarzinom infiltriert.

Bei Beteiligung der Prostata ist die prostatistische Harnröhre 13mal mitbeteiligt (8,7%), in 5 Präparaten (3,4%) befallt der Tumor nur die prostatistische Urethra.

In 5 Präparaten (3,4%) ist eine Beteiligung des distalen Resektionsrandes der Urethra beschrieben. Bei der primär bei einem Patienten mit durchgeführten Urethrektomie bestätigte sich der Befall der distalen Urethra nicht. Bei 2 sekundären Urethrektomien ließen sich ebenfalls keine Tumorstrukturen der distalen Urethra feststellen. Bei 2 Patienten wurde keine sekundäre Urethrektomie durchgeführt, da ein Patient Metastasen und der andere bei N2-Erkrankung einen reduzierten Allgemeinzustand aufwies und inoperabel war.

Bei der erforderlichen sekundären Urethrektomie nach blutigem Ausfluss aus der verbliebenen Harnröhre, ohne primären Nachweis einer Beteiligung der Harnröhre, ließ sich ein Tumor der distalen Urethraanteile in 2 Fällen nachweisen, das entspricht 1,4%. Ein Patient war wegen einer Schrumpfblase mit begleitendem Carcinoma in situ operiert worden, wobei sich letztlich ein pT4a-Tumor mit direkter Infiltration der Prostata durch die Muskularis ohne Urethrabeteiligung darstellte. Die Histologie nach sekundärer Urethrektomie erbrachte eine angische Karzinose der distalen Urethra. Der andere Patient hatte einen pT3a-Tumor mit Beteiligung von Blasendach und rechter Seitenwand. Hier fand sich bei der sekundären Urethrektomie ein pT1G2-Tumor in der distalen Urethra. Bei beiden Patienten war wegen des Harnblasenkarzinoms eine radikale Zystoprostektomie mit Ileumkonduit erfolgt.

Bei 18 Beteiligungen der prostatistischen Urethra fanden sich gleichzeitig 2 Fälle mit Samenblasenbeteiligung.

Ein Carcinoma in situ der Harnblase bei ebenfalls befallener prostatistischer Urethra fand sich in einem Fall (0,7%).

Ein multifokaler Tumor der Harnblase ließ sich bei gleichzeitigem Befall der prostatistischen Harnröhre in 3 Fällen nachweisen (2,0%).

Bei der Tumorbeteiligung der prostatistischen Harnröhre zeigten 11 Fälle (61%) keinen Befall der regionalen Lymphknoten, die N1-Kategorie trat 2mal (11%) und N2-Kategorie 5mal (28%) auf.

Das Tumorgrading bei Befall der prostatistischen Urethra zeigte 4mal die Kategorie G2 (22%) und 14mal die Kategorie G3 (78%).

Die Resektion im Gesunden zeigte sich in 15 Fällen (83%), in 3 Präparaten ließ sich histologisch eine unvollständige Resektion erkennen (17%).

Der Tumoreinbruch in Venen der Harnblase fand sich bei Beteiligung der prostatistischen Urethra in 2 Fällen, in 9 nicht. Der Befall der Lymphgefäße der Harnblase ist bei 7 Patienten positiv, bei 4 Patienten sind diese Lymphgefäße frei.

Tabelle 15: Tumorbeteiligung der prostatistischen Urethra

| | Häufigkeit | Prozent | gesamt |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|---------|--------|
| Beteiligung der prostatistischen Harnröhre | | | n=148 |
| Tumorbefall | 18 | 12,2 | |
| Kein Tumorbefall | 130 | 87,8 | |
| Beteiligung von Prostata bei Befall der prostatistischen Harnröhre | | | n=148 |
| Befall Prostata und Harnröhre | 13 | 8,7 | |
| Befall nur Harnröhre ohne Prostata | 5 | 3,4 | |
| Beteiligung des distalen Resektionsrandes der Urethra | | | n=148 |
| Beteiligung | 5 | 3,4 | |
| Carcinoma in situ der Harnblase und Befall der prostatistischen Urethra | | | n=148 |
| Cis der Blase | 1 | 0,7 | |
| Multifokaler Tumor der Harnblase und Befall der prostat. Urethra | | | n=148 |
| Multifokaler Tumor der Harnblase | 3 | 2,0 | |
| Regionaler Lymphknotenbefall bei Befall der prostatistischen Urethra | | | n=18 |
| N0 | 11 | 61 | |
| N1 | 2 | 11 | |
| N2 | 5 | 28 | |
| N3 | 0 | 0 | |
| Differenzierungsgrad | | | n=18 |
| G1 | 0 | 0 | |
| G2 | 4 | 22 | |
| G3 | 14 | 78 | |
| R-Kategorie | | | n=18 |
| R0 | 15 | 83 | |
| R1 | 3 | 17 | |
| R2 | 0 | 0 | |
| Tumorbeteiligung der Venen der Harnblase bei Befall der Urethra | | | n=11 |
| V0 | 9 | 82 | |
| V1 | 2 | 18 | |
| Tumorbeteiligung der Lymphgefäße der Harnblase bei Befall der | | | n=11 |
| L0 | 4 | 36 | |
| L1 | 7 | 64 | |

Die distale Urethra war in nur 2 Fällen betroffen. Bei einem Patienten wurde wegen rezidivierender Harnröhrenblutungen nach radikaler Zystoprostatektomie die Urethrektomie mit Nachweis eines Carcinoma in situ und eines pT1,G2,R0-Tumors durchgeführt. Bei einem zweiten Patienten erfolgte die sekundäre Urethrektomie planmäßig bei Beteiligung der

prostatistischen Urethra im Zystoprostatektomiepräparat. Es wurde eine kleinherdige angische Karzinose mit mäßig differenziertem Urothelkarzinom im proximalen und auch im distalen Anteil der Urethra beschrieben. Die Beteiligung der distalen Urethra beträgt demnach im Patientengut 1,4%.

7.5.3 Tumorbeteiligung der Prostata

Im untersuchten Patientengut fanden sich 18 Fälle einer Infiltration der Prostata durch das Urothelkarzinom der Harnblase (12,2%, siehe Tabelle 16).

Ein Befall der Ductus und Acini der Prostata war in 11 Fällen nachweisbar, das waren 7,4% aller Patienten. Das Prostatastroma weist in 13 Fällen eine Infiltration auf, entsprechend 8,8% aller Patienten.

Die Infiltration der Ductus und Acini bei Vorliegen einer Beteiligung der prostatistischen Urethra ließ sich in 10 Fällen nachweisen. Die Infiltration der Ductus und Acini der Prostata erfolgte also entlang des Urothels aus der prostatistischen Harnröhre. Eine Infiltration der Ductus und Acini ohne urethralen Befall fand sich nur einmal. In diesem Fall ist jedoch ebenso eine Ausbreitung über das Urothel wahrscheinlich, da das Stroma unbeteiligt war.

Ein gleichzeitiger Befall von prostatistischer Urethra, Ductus, Acini und Prostatastroma wurde bei 6 Patienten gefunden. Ein Fortschreiten des Tumors aus der Harnblase über das Urothel bis zur Infiltration des Stromas fand sich demnach lediglich in 4,1% des Patientengutes.

In 7 Fällen besteht eine Beteiligung des Stromas ohne Infiltration der Ductus und Acini der Prostata. Eine Infiltration der Prostata unter Beteiligung des perivesikalen Fettgewebes ist in 6 Fällen beschrieben. Bei einem Patienten ist keine Infiltration des perivesikalen Fettgewebes beschrieben. Eine Infiltration direkt durch die Blasenmuskulatur in die Prostata ist daher möglich, kann aber nicht beweisend dargestellt werden, da bei der histologischen Aufarbeitung keine „whole mount sectioning“ durchgeführt wurde. Es ist ebenso die Ausbreitung über die Urethra möglich, da Anteile derselben bei der TUTUR entfernt wurden. Es fand sich zu diesem Zeitpunkt jedoch nur ein Carcinoma in situ in den Spänen.

Regionale Lymphknoten waren bei Prostatabeteiligung in 10 Fällen (56%) tumorfrei ($n_{\text{gesamt}}=18$). Die Kategorie N1 trat 2mal (11%) auf. Bei 6 Patienten zeigte sich die Kategorie N2 (33%). In 44% führte demnach eine Beteiligung der Prostata auch zu einer Infiltration regionaler Lymphknoten. Bei Infiltration der Ductus und Acini der Prostata ($n_{\text{gesamt}}=11$) fand sich in 7 Fällen (64%) eine N0-, in einem Fall (9%) eine N1- und in 3 Fällen (27%) eine N2-

Kategorie. N3 trat nicht auf. Bei Stromabefall ($n_{\text{gesamt}}=13$) zeigte sich bei 7 Patienten (54%) die N0-, bei 2 Patienten die N1- (15%) und bei 4 Patienten (31%) die N2-Kategorie.

Ein begleitendes Carcinoma in situ der Harnblase wurde im Zystektomiepräparat nur in einem Fall bei Vorliegen einer Prostatabeteiligung ($n_{\text{gesamt}}=18$) gefunden, das sind 7,1%.

Eine Multifokalität des Urothelkarzinoms in der Harnblase bei Prostatabeteiligung konnte in 2 Fällen gesichert werden, in 16 Fällen war der Tumor als nicht multifokal beschrieben.

Bei Prostatabeteiligung ($n_{\text{gesamt}}=18$) fand sich in keinem Fall ein G1-Tumor, in 4 Fällen (22%) ein G2-Tumor und 13 Fällen (72%) ein G3-Tumor. In einem Fall fehlte die Angabe bei tumorfreier Harnblase. In der Histologie der transurethralen Resektionen war aber ein G2-Tumor beschrieben worden.

Der Einbruch in venöse Gefäße der Harnblase fand sich bei Prostatabeteiligung ($n_{\text{gesamt}}=18$) in 3 Fällen, in 11 Fällen nicht. In 4 Fällen fehlte diese Angabe. Die Lymphgefäße der Blase waren gleichzeitig bei 10 Patienten infiltriert, bei 4 Patienten nicht. In 4 Fällen fehlte diese Angabe wiederum. Bei Befall der Ductus und Acini ($n_{\text{gesamt}}=11$) trat die Lymphgefäßinvasion 4mal auf, 4mal nicht. In 3 Fällen fehlte diese Angabe. Venöse Gefäße waren 1mal involviert, 7mal nicht, in 3 Fällen keine Angabe. Bei Befall des Prostatastromas ($n_{\text{gesamt}}=13$) zeigte sich die Lymphgefäßinvasion in 8 Fällen, in 2 Fällen keine Invasion, die Venen waren 2mal beteiligt, 8mal unbeteiligt. Die Angaben zur Invasion der Venen und Lymphgefäße fehlte in je 3 Fällen.

Bei 31 durchgeführten transurethralen Resektionen und Oktantenbiopsien der Prostata vor geplanter prostataspärender Operation wurden 2 Urothelkarzinome und ein Adenokarzinom der Prostata gefunden. Es erfolgte jeweils die radikale Zystoprostatektomie mit Befundbestätigung. In einem Fall mit negativen Oktantenbiopsien fand sich jedoch ein Prostatakarzinom pT1a, Gleason 6 (3+3) (falsch negativer Wert) in den entfernten Prostataanteilen.

Tabelle 16: Tumorbeteiligung der Prostata

| | Häufigkeit | Prozent | gesamt |
|--------------------------------------------------|----------------|------------------|--------|
| Beteiligung der Prostata | | | n=148 |
| Befall der Prostata | 18 | 12,2 | |
| Befall der Ductus/Acini | 11 | 7,4 | |
| Befall des Stromas | 13 | 8,8 | |
| pagetoide Tumorausbreitung über die Urethra | | | n=148 |
| Befall von Ductus/Acini und Urethra | 10 | 6,8 | |
| Befall von Ductus/Acini ohne Urethra | 1 | 0,7 | |
| Befall von Ductus/Acini und Stroma | 6 | 4,1 | |
| extraurethrale Stromainfiltration | | | n=148 |
| über perivesikales Fettgewebe | 6 | 4,1 | |
| fraglich direkt durch die Muskularis | 1 | 0,7 | |
| regionale Lymphknotenbeteiligung | | | |
| bei Prostatabefall | | | n=18 |
| N0 / N1 / N2 / N3 | 10 / 2 / 6 / 0 | 56 / 18 / 33 / 0 | |
| bei Befall von Ductus/Acini | | | n=11 |
| N0 / N1 / N2 / N3 | 7 / 1 / 3 / 0 | 64 / 9 / 27 / 0 | |
| bei Stromabefall | | | n=13 |
| N0 / N1 / N2 / N3 | 7 / 2 / 4 / 0 | 54 / 15 / 31 / 0 | |
| Carcinoma in situ der Harnblase | | | n=18 |
| Cis | 1 | 6 | |
| Multifokaler Tumor der Harnblase | | | n=18 |
| Multifokales TCC | 2 | 11 | |
| Differenzierungsgrad | | | n=18 |
| G1 | 0 | 0 | |
| G2 | 5 | 28 | |
| G3 | 13 | 72 | |
| Invasion in venöse und Lymphgefäße der Harnblase | | | |
| bei Prostatabefall | | | n=18 |
| L0 / L1 / keine Angabe | 4 / 10 / 4 | | |
| V0 / V1 / keine Angabe . | 11 / 3 / 4 | | |
| bei Befall von Ductus/Acini | | | n=11 |
| L0 / L1 / keine Angabe | 4 / 4 / 3 | | |
| V0 / V1 / keine Angabe | 7 / 1 / 3 | | |
| bei Stromabefall | | | n=13 |
| L0 / L1 / keine Angabe | 2 / 8 / 3 | | |
| V0 / V1 / keine Angabe | 8 / 2 / 3 | | |

7.5.4 Tumorbeteiligung der Samenblasen

Die Untersuchung der Samenblasen (siehe Tabelle 17) oder von Anteilen derselben erfolgte in 143 Fällen. In 5 Präparaten fanden sich dagegen keine Samenblasenanteile. Hier war die prostatasparende Zystektomie durchgeführt worden.

In 4 Histologien ist eine Samenblasenbeteiligung beschrieben (2,8% aller untersuchten Samenblasen).

Hierbei fand sich in zwei Präparaten auch eine Infiltration der prostatistischen Urethra. Die Invasion der Samenblase erfolgte in allen Fällen über das perivesikale Fettgewebe, wobei der

Tumor in 3 Fällen ebenfalls das Stroma der Prostata infiltriert hatte.

In 3 Fällen fanden sich bei den vorangegangenen transurethralen Resektionen multifokale Tumoren. Jeweils war die rechte Seitenwand involviert, zusätzlich fanden sich Tumoren an Hinterwand, Auslass und Urethra. Im vierten Fall zeigt der histologische Befund der letzten transurethralen Resektion im eigenen Haus eine Tumorage im Auslass an.

Bei 2 der Patienten zeigte sich ein Mitbefall der regionalen Lymphknoten der Kategorie N2, in einem Fall lag Kategorie N1 vor. Der vierte Patient hatte keine nachgewiesene Lymphnotenbeteiligung, jedoch einen weit lokal fortgeschrittenen Tumor mit Adhäsion zur Bauchwand.

Alle 4 Patienten hatten einen G3-Tumor.

Der Harnblasentumor war in einem Fall der Samenblasenbeteiligung multifokal, ein begleitendes Carcinoma in situ ließ sich im Präparat nicht nachweisen.

In allen Fällen der Samenblasenbeteiligung ist auch ein Einbruch in Lymphgefäße der Harnblase beschrieben, bei 3 Patienten zeigte sich ebenfalls ein Einbruch in venöse Gefäße.

Die Resektion erfolgte in 2 Fällen im Gesunden, histologisch waren 2mal befallene Schnittländer beschrieben.

Tabelle 17: Samenblasenbeteiligung im Zystektomiepräparat

| | Häufigkeit | Prozent | gesamt |
|----------------------------------------------------|------------|---------|--------|
| Samenblasenbeteiligung | | | |
| Untersuchte Samenblasen | 143 | | 143 |
| befallene Samenblasen | 4 | 2,7 | |
| Invasion benachbarter Organe bei Samenblasenbefall | | | 4 |
| Prostatische Urethra | 2 | 50,0 | |
| Ductus und Acini | 0 | 0 | |
| Prostatastroma | 3 | 75,0 | |
| Perivesikales Fettgewebe | 4 | 100 | |
| Lymphknotenbeteiligung bei Samenblasenbefall | | | 4 |
| N0 | 1 | 25,0 | |
| N1 | 1 | 25,0 | |
| N2 | 2 | 50,0% | |
| N3 | 0 | 0 | |
| Carcinoma in situ der Harnblase | | | 4 |
| Cis | 0 | | |
| Multifokalität des Blasentumors | | | 4 |
| multifokal | 1 | | |
| nicht multifokal | 3 | | |
| Invasion in venöse und Lymphgefäße der Harnblase | | | 4 |
| L0 / L1 | 0 / 4 | | |
| V0 / V1 | 1 / 3 | | |

7.5.5 Invasionswege des Urothelkarzinoms der Harnblase in Urethra, Prostata und Samenblasen

Wie von Donat et al 2001 beschrieben, gibt es mehrere Möglichkeiten zur Tumordinfiltration in die Prostata. In Auswertung der histologischen Untersuchungsbefunde nach Zystektomie ist folgende Tumorausbreitung zu erwarten (siehe Abbildung 7):

- a. In 5 Fällen lag eine kontinuierliche Tumorausbreitung ausschließlich bis zum Urothel der Harnröhre vor. In 4 Fällen bestand zusätzlich ein Befall von weiteren Anteilen der Prostata oder Samenblasen (siehe unten).
- b. In 11 Fällen erfolgte die Invasion der Prostata pagetoid entlang des Urothels der prostatistischen Harnröhre.

In 5 Fällen wurden nur Ductus und Acini erreicht. Ein Patient hatte hierbei jedoch keinen nachgewiesenen Befall der prostatistischen Urethra, jedoch auch keinen Befall von Stroma oder perivesikalem Fettgewebe.

Bei weiteren 6 Fällen wurde auch das Stroma erreicht. In einem Fall unter diesen war eine Beteiligung der Ductus und Acini nicht beschrieben, es fand sich aber auch keine Fettgewebsinfiltration.

- c. Bei 2 Patienten ist ein Durchwachsen des Tumors direkt durch die Muskularis der Harnblase in das Stroma der Prostata beschrieben. In einem Fall war der Tumor jedoch so groß, dass er auch die angrenzenden Teile der prostatistischen Urethra und die Ductus und Acini mit erfasste. Der Ausbreitungsweg ist in diesem Fall strittig.
- d. In 2 Fällen infiltrierte der Tumor die Prostata über das perivesikale Fettgewebe. Die Ductus und Acini waren nicht beteiligt. In einem Fall bestand gleichzeitig ein Befall der prostatistischen Urethra.
- e. Der Tumor infiltrierte bei 3 Patienten über das perivesikale Fettgewebe sowohl Anteile der Samenblasen als auch die Prostata.
In einem Fall lag gleichzeitig ein Befall der prostatistischen Harnröhre vor.
- f. Bei einem Patienten wurden organüberschreitend das Fettgewebe und Samenblasenanteile infiltrierte, die Prostata aber nicht erreicht. Gleichzeitig zeigte sich ein Befall der prostatistischen Urethra.

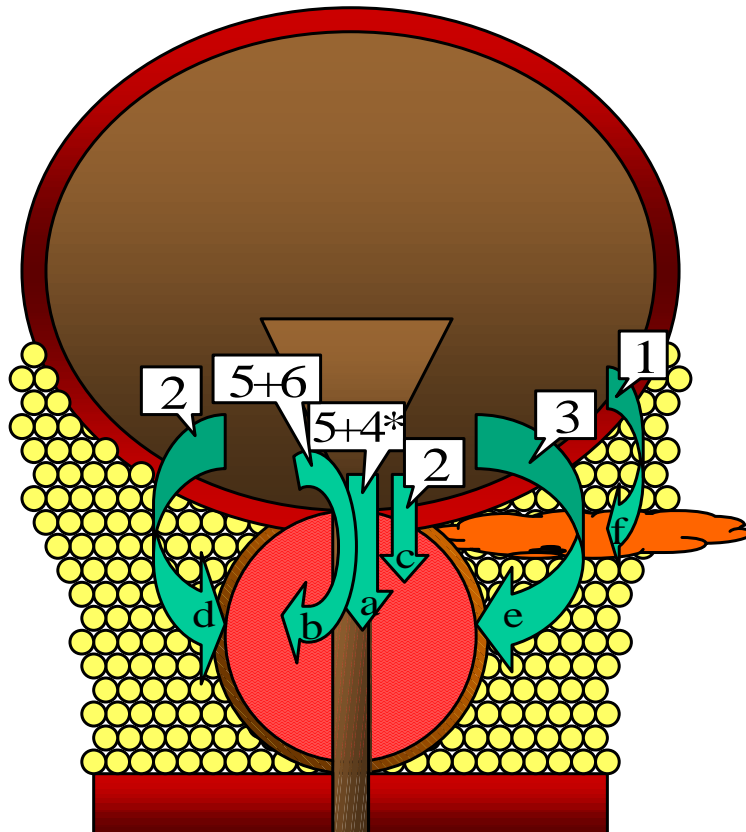


Abbildung 7: Invasionswege des Harnblasenkarzinoms in Nachbarorgane

7.5.6 Ausbreitungsklassifikation und Befall der Lymphe

Tabelle 18: T-,N- und L-Kategorie im Zystektomiepräparat

| | N0 (n) | N+ (n) | L0 (n*) | L1 (n*) | N+ (%) | L+ (%*) |
|-----------------------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|------------|
| Kein Resttumor | 23 | 0 | 24 | 0 | 0 | 0 |
| Nur Cis | 4 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| pTa | 10 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| pT1 | 10 | 1 | 2 | 2 | 10 | 18 |
| pT2 | 35 | 7 | 11 | 5 | 20 | 12 |
| pT3 | 28 | 9 | 7 | 17 | 32 | 46 |
| pT4 | 12 | 9 | 4 | 13 | 75 | 62 |
| bei Urethrabefall | 11 | 7 | 4 | 7 | 64 | 39 |
| bei Prostatabefall | 10 | 8 | 4 | 10 | 80 | 56 |
| bei Samenblasenbefall | 1 | 3 | 0 | 4 | 75 | 100 |

*Die L-Kategorie wurde lediglich in 93 Fällen dokumentiert

Die Gegenüberstellung der lokalen Ausbreitung des Tumors und des Befalls des lymphatischen Systems (siehe Tabelle 18) zeigen erwartungsgemäß einen vermehrten Befall der lokalen Lymphknoten und auch der Lymphgefäße bei steigender Invasivität.

Der Befall der Lymphknoten ist am stärksten bei Befall der Prostata und der Samenblasen. Die Invasion in die Urethra zeigt weniger Lymphknotenbefall. Hierbei ist insbesondere zu beachten, dass in zahlreichen Fällen ein gleichzeitiger Befall von prostaticher Urethra und Prostatagewebe vorliegt (n=13) und nur in 5 Fällen die prostatiche Urethra allein befallen ist. In 3 dieser 5 Fälle zeigte sich keine Lymphknotenbeteiligung, bei 2 Patienten jedoch eine N2-Kategorie.

7.5.7 Urothelzell-Karzinome der oberen Harnwege und der Harnblase

Das Transitionalzell-Karzinom tritt häufig multifokal und auch zeitlich versetzt im Urothel des Harntraktes auf. Neben dem Harnblasenkarzinom fand sich in folgenden Fällen ein zweiter oder gar dritter Tumor im Urogenitaltrakt (siehe Abbildung 8). So waren je 2 Fälle mit anamnestisch bestehenden Urothelkarzinomen von Nierenbecken und Harnblase und von Ureter und Harnblase beschrieben. In 3 Fällen waren Nierenbecken, Ureter und Harnblase vom Tumor befallen.

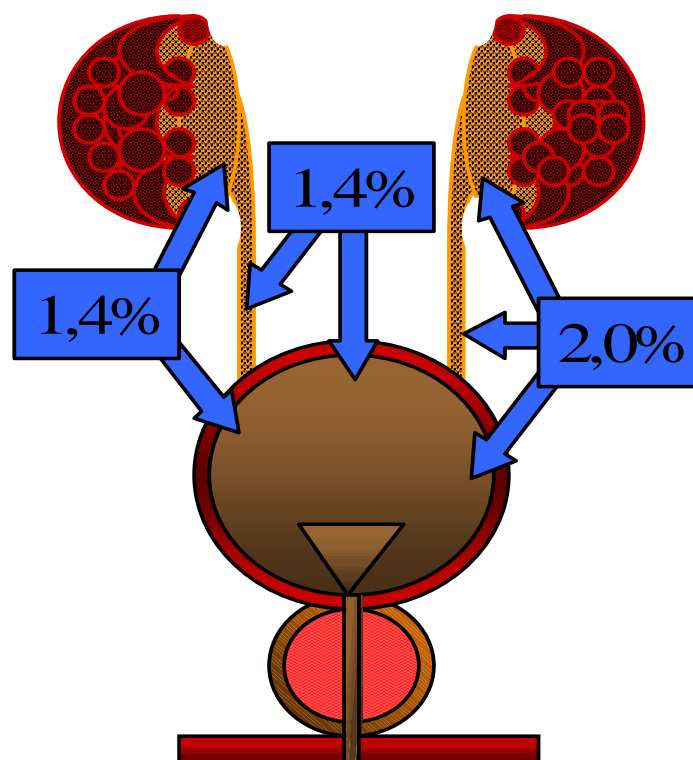


Abbildung 8: Verteilung der Urothelkarzinome im Harntrakt

7.5.8 Auftreten eines Prostatakarzinoms

Bei nur einem Patienten war vor der Zystektomie ein inzidentielles Prostatakarzinom bekannt. Im Zystoprostatektomiepräparat konnten jedoch weitere 10 Prostatakarzinome diagnostiziert werden, das entspricht 7,1% (siehe Tabelle 19).

In einem Fall wurde ein Rezidivtumor (*) eines Prostatakarzinoms 7 Monate nach erfolgter radikaler Zystoprostatektomie diagnostiziert, obwohl in der histologischen Aufarbeitung des Zystoprostatektomiepräparates kein Prostatakarzinom nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 19: Klassifikation der Prostatakarzinome

| Lfd. Nr. | TNM-Prostata-Ca Klassifikation | Malignitätsgrad nach Helpap | Gleason- Score | Gesamt-TNM Harnblasen-Ca | Operation |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------|
| 1 | pT1a, N0, M0 | | 6=3+3 | T1, N0, M0 | HP |
| 2 | pT2a, N0, M0, R0 | | | T2a, M0, N0 | rZP |
| 3 | pT2a, N0, M0, R1 | 1b | 3=1+2 | T2b, M0, N0 | rZP |
| 4 | pT2a, N0, M0, | | 5=2+3 | Ta, M0, N0 | rZP |
| 5 *** | pT2a, N0, M0, | 2b | 5=2+3 | T2a, M0, N2 | rZP |
| 6 | pT2a, N0, M0, | 2b | 5=2+3 | T3b, N1, M1 | rZP |
| 7 | pT2a, N0, M0, R0 | 1b | 4=2+2 | T1, N0, M0 | rZP |
| 8 | pT2a, N0, M0, R0 | 2a | 4=2+2 | T2a, M0, N0 | rZP |
| 9 *** | pT2b, N0, M0, R0 | | 5=2+3 | T1, N0, M0 | rZP |
| 10 | pT2c, N0, M0, R1 | 2a | 5=3+2 | T2a, M0, N0 | rZP |
| Rezidiv-Tm* | pT3a, Nx, Mx, R0 | | 8=3+5 | T1, N0, M0 | rZP |
| Präoperativ bekannter Tumor** | pT1a | 1b | 4=2+2 | Ta, N0, M0 | rZP |

** Im Zystoprostatektomiepräparat sind keine Reste des Prostatakarzinoms beschrieben.

*** Patienten im Beobachtungszeitraum infolge Tumormetastasen des Urothelkarzinoms verstorben.

HP = Hemiprostatektomie rZP = radikale Zystoprostatektomie

Therapeutisch erfolgte bei dem Patienten mit laufender Nr. 1 mit Gleason-Score 6 die Nachresektion, die keinen Resttumor zeigte. Ein Patient erhielt bei pT2c-Tumor eine Radiatio.

7.6 Vergleich der Ergebnisse der transurethralen Resektionen mit den Ergebnissen der Zystektomien

7.6.1 Anzahl der durchgeführten transurethralen Resektionen und Tumorausdehnung

Die Frage, ob mehrfache transurethrale Resektionen zu einer ungünstigeren Tiefenausdehnung des Tumors führen, lässt sich anhand unten angeführter Kreuztabelle diskutieren (Tabelle 20). Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich je auf die Fallanzahl in den Gruppen der ein- bis zweimal durchgeführten und der mehrfach durchgeführten transurethralen Resektionen. Von 8 Patienten bestehen keine Angaben über die Anzahl der durchgeführten transurethralen Resektionen, dies trifft jedoch etwa gleich verteilt für alle T-Kategorien zu.

Es ist zu erkennen, dass T2- und T3-Tumoren besonders bei Patienten gefunden werden, die nur eine geringe Anzahl von transurethralen Resektionen erhalten hatten. Hingegen hatten 27,3% der Patienten mit mehr als zwei TUTURes fortgeschrittene T4-Tumoren. Der Vergleich zur T4Gruppe bei Zystektomie nach einer oder zwei transurethralen Resektionen war statistisch signifikant ($p=0,015$). Es besteht die Gefahr, dass die Tumoren trotz der engmaschiger Kontrollen und transurethraler Resektionen weiter fortschreiten.

Tabelle 20: Anzahl der transurethralen Resektionen und lokale Tumorausbreitung

| Anzahl TUTUR | Gesamt-T-Kategorie in % | | | | | | k.A. | Gesamt n |
|-----------------|-------------------------|------|------|------|------|------|------|-------------|
| | pT0 | pTa | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 | | |
| 1-2 | 0,9 | 1,9 | 12,1 | 45,1 | 31,8 | 10,3 | 0 | 107 |
| 3-11 | 0 | 12,1 | 39,4 | 27,3 | 6,1 | 27,3 | 0 | 33 |
| Keine Angabe | 0 | 12,5 | 25,0 | 12,5 | 25,0 | 12,5 | 12,5 | 8 |

*Bei einem Patienten erfolgte bei Z.n. mehrfachen Blasentumoren und einem distalen Uretertumor mit nachfolgender Nephrektomie nach Jahren bei Schrumpfblase und absoluter Inkontinenz die Zystoprostektomie. Ein Tumor in der Schrumpfblase fand sich nicht, die genaue T-Kategorie der Blasentumoren ist nicht bekannt, war jedoch sicher nicht muskelinvasiv.

7.6.2 Anzahl der durchgeführten transurethralen Resektionen und Lymphknotenbefall

Dieselbe Frage steht auch bezüglich des Lymphknotenbefalls (siehe Tabelle 21). Wiederum fehlen in 8 Fällen die Angaben.

Ein positiver Lymphknotenbefall findet sich in 15,9% der Patienten mit 1-2 transurethralen Resektionen und in 24,2% der mehrfachen TUTURs. Ein signifikanter Unterschied lässt sich weder beim Vergleich der N+-Gruppe noch der N2-Gruppe nachweisen. Es besteht anhand der Daten kein sicherer Hinweis darauf, dass mehrfache transurethrale Resektionen den Lymphknotenstatus verschlechtern. Das kann jedoch Ausdruck zu kleiner Fallzahlen sein.

Tabelle 21: Anzahl der transurethralen Resektionen und Lymphknotenbefall

| Anzahl TUTUR | Befund bei Zystektomie | | | | | Gesamt % |
|-----------------|------------------------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| | pN0 % | pN1 % | pN2 % | pN3 % | pN+ % | |
| 1-2 | 84,1 | 6,5 | 9,3 | 0 | 15,9 | 107 |
| 3-11 | 75,8 | 3,0 | 21,2 | 0 | 24,2 | 33 |
| Keine Angabe | 87,5 | 0 | 12,5 | 0 | 12,5 | 8 |

7.6.3 Vergleich der Tiefenausdehnung des Urothelkarzinoms (T-Kategorie)

Bei der transurethralen Tumorsektion erfolgt die Einschätzung der Tiefenausdehnung der Tumoren. Diese ist entscheidend für die weitere Behandlung. Insbesondere stellt sich die Indikation zur Zystektomie bei Invasion in die Muskulatur. Von besonderem Interesse ist die Frage, ob hierbei die wahre Tumorausdehnung unterschätzt wird.

Ebenfalls ist der Anteil der vollständigen Tumorsektionen durch die TUTUR interessant, was sich in der Tumorfreiheit des Zystektomiepräparates zeigt.

Die Tabelle 22 zeigt die Verteilung der größten Tiefenausdehnung bei den durchgeführten transurethralen Resektionen im Verhältnis zur T-Kategorie am Zystektomiepräparat. Bei 5 Patienten sind die vorhandenen Daten unvollständig.

Tabelle 22: T-Kategorie bei TUTUR versus T-Kategorie im Zystektomiepräparat

| T-Kategorie TUTUR | T-Kategorie des Zystektomiepräparates | | | | | | | |
|---------------------------|---------------------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|--------|
| | pT0 | pTis | pTa | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 | gesamt |
| pT0 | 0 | 1* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| pTis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1** | 1 |
| pTa | 4 | 0 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 11 |
| pT1 | 12 | 2 | 3 | 7 | 12 | 8 | 9 | 53 |
| pT2a | 6 | 1 | 3 | 2 | 17 | 16 | 7 | 52 |
| pT2b | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| mind. pT2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 10 | 10 | 0 | 22 |
| pT3a | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| gesamt | 24 | 4 | 10 | 11 | 41 | 36 | 17 | 143 |
| unvollständige Angaben | 5 | | | | | | | 148 |

* Patient mit TCC der Urethra, war als fortgeschrittener Blasentumor vermutet

** Patient mit Pollakisurie bei Schrumpfblase bei chronischer Zystitis

Eine vollständige transurethrale Tumorsektion mit tumorfreiem Zystektomiepräparat war 24mal gelungen (16,8%), in 4 Fällen findet sich ein verbliebenes Carcinoma in situ (2,8%).

Wird während der transurethralen Resektion die Tiefe des Transitionalzellkarzinoms als sicher muskelinvasiv eingeschätzt und besteht daher die zwingende Indikation zur Zystektomie, erfolgt häufig die Beschreibung „mindestens T2-Tumor“ und die Resektion wird abgebrochen. Im vorliegenden Patientengut kam der Operateur in 22 Fällen zu dieser Entscheidung. Ein „Understaging“ ist in diesen Fällen nicht beschreibbar. In 2 Fällen war der Tumor im Zystektomiepräparat jedoch nicht muskelinvasiv, d.h. der muskelinvasive Bereich war bereits bei der transurethralen Resektion entfernt worden.

In 36 Fällen (25,2%) fand sich im Zystektomiepräparat eine günstigere Tiefenausdehnung als in der transurethralen Resektion beschrieben, das heißt, der Tumor wurde bei der transurethralen Resektion verkleinert oder entfernt. In 49 Zystektomiepräparaten (34,4%) wurde die T-Kategorie bestätigt. In 57 Fällen musste eine die stärkere Tiefenausdehnung des Tumors festgestellt werden. Von allen diesbezüglich auswertbaren Fällen waren demnach 39,9% in der transurethralen Resektion unterbewertet worden!

Waren die Tumoren bei der transurethrale Resektion als nicht muskelinvasiv eingeschätzt worden (pTa, pTis und pT1), zeigte sich in 21 Fällen eine günstigere Tiefenausdehnung und in 11 Fällen eine Bestätigung. In 33 von 65 Fällen war der Tumor dennoch muskelinvasiv, das entspricht 51%. Bei der Bewertung dieser Aussage ist jedoch zu beachten, dass innerhalb dieser 33 Fälle in 9 Fällen eines T1-Tumors (und in 2 Fällen eines T2-Tumors) die Indikation zur Zystektomie aus der Nichtbeherrschbarkeit des Karzinoms durch die transurethrale Resektion gestellt wurde. Es bleiben demnach mindestens 24 Fälle (37%) eines echten Understaging in der Gruppe der vermuteten, nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome!

Die 24 unterbewerteten, vermutet nicht muskelinvasiven Fälle fallen nicht durch besonders häufig durchgeführte transurethrale Resektionen auf. 19 Patienten erhielten nur eine oder 2 transurethrale Resektionen und nur bei 5 Patienten waren häufigere Resektionen erfolgt. 21 der 24 Patienten hatten jedoch einen G3-Tumor (88%). Das heißt, dass besonders bei den gering differenzierten Tumoren mit „Understaging“ zu rechnen ist.

Es besteht jedoch ebenfalls die Möglichkeit, dass der zeitliche Abstand zwischen der letzten transurethralen Resektion und dem Operationszeitpunkt zu lang ist. Die Zystektomien bei den beschriebenen 24 Fällen wurden in einem Zeitraum bis maximal 73 Tagen nach letzter transurethraler Resektion durchgeführt (Mittelwert: 30 Tage, Median: 27 Tage) durchgeführt. Wie hoch ist der Anteil der Unterbewertung der organüberschreitenden Tumoren, wenn eine Organbegrenzung des Tumors in der transurethralen Resektion beschrieben wurde?

In 120 Fällen war die Organbegrenzung vermutet worden (\leq pT2b). Bei 43 Patienten davon zeigte sich jedoch eine Organüberschreitung, das entspricht einem Understaging von 35,8%. 54 Patienten zeigten bei transurethraler Resektion einen muskelinvasiven Tumor (nur pT2a+pT2b, Angabe „mindestens T2-Tumor“ ausgeschlossen). Darunter fanden sich 24 Fälle eines organüberschreitenden Tumors. Demnach sind 44,4% dieser Gruppe unterbewertet.

7.6.4 Vergleich des Differenzierungsgrades der Urothelkarzinome (Grading)

Die günstigeren Differenzierungsgrade im Zystektomiepräparat widerspiegeln den Anteil der Tumorreduktion bei der transurethralen Resektion (siehe Tabelle 23).

In 14 Fällen (9,9%) fand sich im Zystektomiepräparat eine schlechtere Differenzierung des Tumors als nach der transurethralen Resektion erwartet. Bei der TUTUR waren unter diesen Fällen 2 als mindestens T2-Tumor beschrieben, 6 als T2a-Tumor, 5 als T1-Tumor und nur einer als papillärer Tumor. Im Zystektomiepräparat zeigten alle diese Tumoren, außer dem papillären, zusätzlich eine ungünstigere Tiefenausdehnung als in der TUTUR beschrieben.

Bei den T1-Tumoren zeigten sich im Zystoprostatektomiepräparat ein T4b-Tumor, 2 T4a-Tumor, ein T3b-Tumor und ein T2a-Tumor. In 3 Fällen erfolgte jedoch die Zystektomie aufgrund mangelnder Beherrschbarkeit des Tumors mittels transurethraler Resektion und in 2 Fällen aufgrund der starken Rezidivneigung (4 und 7 transurethrale Resektionen vor Zystektomie).
In 6 Fällen sind die Daten unvollständig.

Tabelle 23: Ungünstigstes Grading bei TUTUR versus Grading im Zystektomiepräparat

| Grading TUTUR | Grading Zystektomiepräparat | | | | |
|---------------|-----------------------------|----|----|----|--------|
| | G0 | G1 | G2 | G3 | gesamt |
| G0 | 1 (Tis) | 0 | 0 | 0 | 1 |
| G1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| G2 | 8 | 2 | 22 | 14 | 46 |
| G3 | 16 | 0 | 15 | 63 | 94 |
| Keine Angabe | 1 | 0 | 1 | 4 | 6 |
| gesamt | 27 | 2 | 38 | 81 | 148 |

7.6.5 Vergleich von L- und V-Klassifikation

Bei der fakultativen Beschreibung des Lymphgefäßbefalles wurden bei der transurethralen Resektion 8 positive Fälle beschrieben, im Zystektomiepräparat ließen sich 37mal befallene Lymphgefäße feststellen. Von den 8 positiven Fällen der transurethralen Resektion bestätigten sich 4. Unter diesen fand sich nur 1 Patient mit nachgewiesener Lymphknotenbeteiligung. 2 der 8 positiven zeigten im Zystektomiepräparat keinen Lymphgefäßbefall und auch die Lymphknoten waren tumorfrei. Bei den 2 Patienten fehlte diese Beschreibung in der Histologie, jedoch hatte einer eine N1-Erkrankung.

Tumoreinbrüche in venöse Gefäße finden sich bei transurethralen Resektionen in lediglich 2 Fällen. Einer von beiden bestätigt sich im Zystektomiepräparat. In der entfernten Harnblase lassen sich insgesamt 16mal befallene Gefäße finden.

7.6.6 Multifokalität des Tumors und Auftreten eines Carcinoma in situ bei transurethraler Resektion im Vergleich mit der T- Kategorie und dem Grading

Sind das multifokale Wachstum des Tumors oder das Auftreten eines Carcinoma in situ mit einem verstärkten Tiefenwachstum des Tumors verbunden (siehe Tabelle 24)?

Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Fälle je Gruppe. Es fehlen die Angaben bei 7 Patienten zur Multifokalität und bei 2 zum Auftreten eines Carcinoma in situ.

Tabelle 24: Lokale Tumorausbreitung bei multifokalem Tumor und Carcinoma in situ

| Tumor bei TUTUR | Finale T-Kategorie nach TUTUR und Zystektomie | | | | Gesamt n |
|-----------------|-----------------------------------------------|-------|-------|-------|----------|
| | pTis+a+1 % | pT2 % | pT3 % | pT4 % | |
| unifokal | 13 | 44 | 34 | 9 | 85 |
| multifokal | 34 | 32 | 12 | 21 | 56 |
| Keine Angabe | 43 | 14 | 28 | 14 | 7 |
| gesamt | 22,3 | 37,8 | 25,7 | 14,2 | 148 |
| kein Cis | 19,4 | 40,1 | 28,4 | 11,9 | 134 |
| Cis | 50 | 17 | 0 | 33 | 12 |
| Keine Angabe | 50 | 0 | 0 | 50 | 2 |
| gesamt | 22,3 | 37,8 | 25,7 | 14,2 | 148 |

Im Vergleich der T4-Tumoren zeigt sich, dass statistisch signifikant mehr T4-Tumoren beim Vorliegen multifokaler Tumoren bei der transurethralen Resektion auftraten als bei unifokalen Karzinomen ($p=0,045$). Auffallend ist weiterhin, dass bei multifokalem Tumor nahezu doppelt so viele T4- wie T3-Tumoren nachweisbar waren. Es ließ sich statistisch jedoch nicht beweisen, dass die Multifokalität des Tumors im Vergleich zu Unifokalität zu einem gehäuften Auftreten von organüberschreitenden Tumoren (T3 und T4) führte. Und es fand sich sogar ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten muskelinvasiver Tumoren (T2, T3 und T4) in der Gesamtklassifikation bei unifokalem Tumor in der transurethralen Resektion (versus multifokal).

Das Auftreten eines Carcinoma in situ bei der transurethralen Resektion war nicht mit einem gehäuften Auftreten muskelinvasiver Tumoren verbunden. Stattdessen zeigte sich eine höhere Anzahl muskelinvasiver Tumoren, wenn kein Carcinoma in situ vorhanden war ($p= 0,014$). Ein Zusammenhang zu organüberschreitenden Tumoren fand sich nicht. Ein statistischer Nachweis, dass ein T4-Tumor mit einem Cis in der transurethralen Resektion verbunden ist, gelingt aufgrund niedriger Fallzahlen nicht (Fisher Test $p=0,062$).

Ob die Multifokalität der Urothelkarzinome oder das begleitende Carcinoma in situ den Differenzierungsgrad der Tumoren beeinflusst, untersucht Tabelle 25. Es besteht kein Hinweis, dass es einen solchen Zusammenhang gibt.

Tabelle 25: Tumorgrading bei multifokalem Tumor und Carcinoma in situ

| Tumor bei TUTUR | Grading nach TUTUR und Zystektomie | | | | |
|-----------------|------------------------------------|------|------|------|----------|
| | G0+Tis % | G1 % | G2 % | G3 % | Gesamt n |
| monofokal | 2 | 0 | 21 | 77 | 86 |
| multifokal | 0 | 0 | 25 | 75 | 56 |
| Keine Angabe | 0 | 17 | 33 | 50 | 6 |
| gesamt | 1,4 | 0,7 | 23,0 | 74,3 | 148 |
| kein Cis | 1,5 | 0,7 | 23,0 | 74,8 | 135 |
| Cis | 0 | 0 | 17 | 83 | 12 |
| Keine Angabe | 0 | 0 | 100 | 0 | 1 |
| gesamt | 1,4 | 0,7 | 23,0 | 75,0 | 148 |

7.6.7 Multifokalität des Tumors und Auftreten eines Carcinoma in situ bei der transurethraler Resektion im Vergleich zur Tumorbeteiligung von Samenblasen, Prostata und Urethra

Weist die Multifokalität des Tumors oder der Nachweis eines Carcinoma in situ bei der transurethralen Resektion auf eine Mitbeteiligung von Samenblasen, Prostata oder Urethra hin?

18 Patienten, das sind 12,2% aller Untersuchten, hatten eine Tumorbeteiligung der prostatistischen Urethra im Zystoprostektomiepräparat. Bei 8 Fällen lag eine Multifokalität des Tumors bei der transurethralen Resektion vor, bei 9 Unifokalität (fehlende Angabe: 1).

Eine Beteiligung der Prostata im Präparat fand sich in 18 Fällen (12,2%). Hierbei lag eine Multifokalität bei den transurethralen Resektionen bei 10, bei Unifokalität bei 7 Fällen vor (fehlende Angabe: 1).

Von den 4 Fällen einer Samenblasenbeteiligung fand sich Multifokalität bei den transurethralen Resektionen in 3 Fällen, Unifokalität bei nur einem Patienten.

Ein Carcinoma in situ wurde bei 3 Patienten bei den transurethralen Resektionen nachgewiesen, wenn im Zystoprostektomiepräparat eine Tumorbeteiligung der prostatistischen Harnröhre vorlag. In 14 Fällen war das Cis nicht beschrieben (fehlende Angabe: 1).

Ein Carcinoma in situ fand sich bei Prostatabeteiligung ebenfalls bei 3 Patienten, bei 14 nicht (fehlende Angabe: 1).

Bei beteiligter Samenblase war das Carcinoma in situ in einem Fall bei den transurethralen Resektionen beschrieben worden, in 3 nicht.

Statistisch lassen sich bezüglich der oben gestellten Frage keine Korrelationen zwischen dem Auftreten von multifokalen Tumoren oder Carcinomata in situ und der Beteiligung von prostaticher Urethra, Prostata oder Samenblasen nachweisen.

7.6.8 Lage des Tumors bei der transurethralen Resektion und Infiltration von Urethra Prostata und Samenblasen

Es ist zu erwarten, dass Tumoren, die in der Nähe des Auslasses liegen, eher zu Infiltrationen der benachbarten Organe Urethra, Prostata und der Samenblasen führen. Die Lagen der Tumoren bei mindestens einer durchgeführten transurethralen Resektion werden untersucht und ihrem Anteil an der Infiltration benachbarter Organe in Tabelle 26 gegenübergestellt. Da Patienten auch zystektomiert wurden, bei denen die Resektionen in anderen Häusern erfolgten, sind bei 25 Fällen die Daten unvollständig.

Tabelle 26: Lage des Tumors bei TUR und Beteiligung benachbarter Organe am Zystektomiepräparat

| Transurethrale Resektionen | | Beteiligung laut Zystektomiepräparat | | |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Lage des Tumors bei mind. einer TUTUR | Anzahl der Patienten | Urethra-beteiligung in % | Prostata-beteiligung in % | Samenblasen-beteiligung in % |
| Blasendach | 34 | 9 | 6 | 0 |
| re. Seitenwand | 53 | 11 | 9 | 6 |
| li. Seitenwand | 63 | 11 | 10 | 0 |
| Hinterwand | 54 | 15 | 15 | 2 |
| Vorderwand | 23 | 9 | 4 | 0 |
| Blasenboden | 53 | 15 | 19 | 0 |
| Trigonum | 30 | 10 | 7 | 0 |
| Auslaß | 41 | 10 | 7 | 5 |
| Urethra | 16 | 25 | 44 | 6 |
| Divertikel | 4 | 0 | 0 | 0 |

Es ist zu erkennen, dass ein Tumor der Urethra, der in der TUTUR festgestellt wurde, auch mit vermehrtem Befall von Urethra und Prostata im Zystoprostatektomiepräparat einherging. Da der Tumor der Urethra in 11 von 16 Fällen bei der zuletzt durchgeführten transurethralen Resektion nachweisbar war, handelt es sich bei mindestens 69% dieser Fälle eher um Resttumoren als um Rezidive.

Interessanter Weise zeigten ebenfalls der Befall von Hinterwand und Blasenboden bei den transurethralen Resektionen deutlich höhere Koinzidenzen mit Urethra- und Prostatabefall im

Zystektomiepräparat als andernorts lokalisierte Tumoren, jedoch ohne statistische Signifikanz. Ein Tumor an Blasendach und Vorderwand hatte den geringsten Anteil einer Infiltration in Urethra und Prostata. Die Zahl der Infiltrierung der Samenblase ist mit 4 Fällen zu klein, um zu vergleichenden Aussagen zu kommen.

Statistisch signifikant im Chi-Quadrat-Test waren nur der Zusammenhang des Befalles der Urethra bei der transurethralen Resektion mit der Infiltration der Urethra ($p < 0,001$) und der Prostata im Zystektomiepräparat ($p < 0,001$). Ebenfalls war die Beteiligung des Auslasses in der TUTUR mit dem Befall der Urethra im Zystektomiepräparat statistisch bedeutsam ($p = 0,032$).

Die Fallzahlen sind insgesamt zu gering.

7.7 Vergleich der Überlebenszeiten und der progressionsfreien Zeiten

7.7.1 Überlebenszeiten

Zum Ende des Erfassungszeitraumes lebten 105 der wegen des Urothelkarzinoms der Harnblase zystektomierten Patienten. 43 Patienten waren verstorben, davon 33 tumorbedingt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 23,2 Monate (min=0, max=118 Monate).

Die perioperative Sterblichkeit, festgelegt als Eintritt des Todes bis 30 Tage nach dem Operationszeitpunkt, trat in 1,4% (2 Fälle) auf. Die Krankenhausletalität lag bei 3,4% (5 Fälle).

Das errechnete 5-Jahres-Überleben aller Patienten nach Kaplan-Meier-Methode lag bei 52,4%. Das Tumorspezifische Überleben lag bei 65,0%, das tumorspezifische Überleben ohne Klinikmortalität bei 67,4% (siehe Abbildung 9).

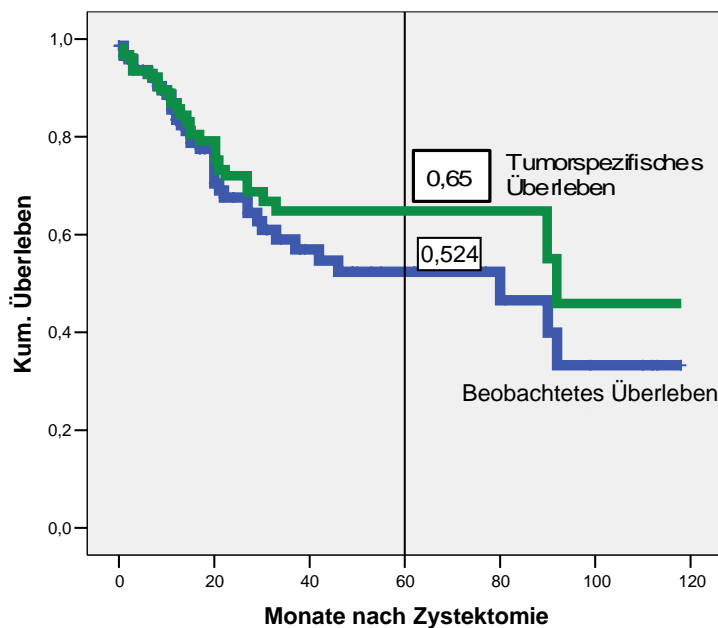


Abbildung 9: Überleben und Tumorspezifisches Überleben

Das Überleben der Patienten mit Tumoren der Kategorien pT3 oder pT4 war signifikant schlechter als das derer mit den Kategorien pTa/T1 oder pT2 ($p=0,004$ bis $0,024$) (siehe Abbildung 10). Zwischen den Kategorien pTa/pT1 und pT2 bzw. pT3 und pT4 waren keine Unterschiede nachweisbar. Das errechnete 5-Jahres-Überleben ohne Klinikletalität liegt bei den Ta/T1-Tumoren bei 95%, bei den T2-Tumoren bei 83,2%, bei den T3-Tumoren bei 47,2% und bei T4-Tumoren bei 40,1%.

Ein Patient, der wegen eines T1G3-Tumors zystektomiert worden war, verstarb 6 1/2 Jahre nach der Operation an Spätmetastasen in der Lunge. Ein weiteres Spätrezidiv trat bei einem Patienten mit einem T3-Tumor nach 6 Jahren mit Befall von cervikalen Lymphknoten auf, er verstarb wenig später.

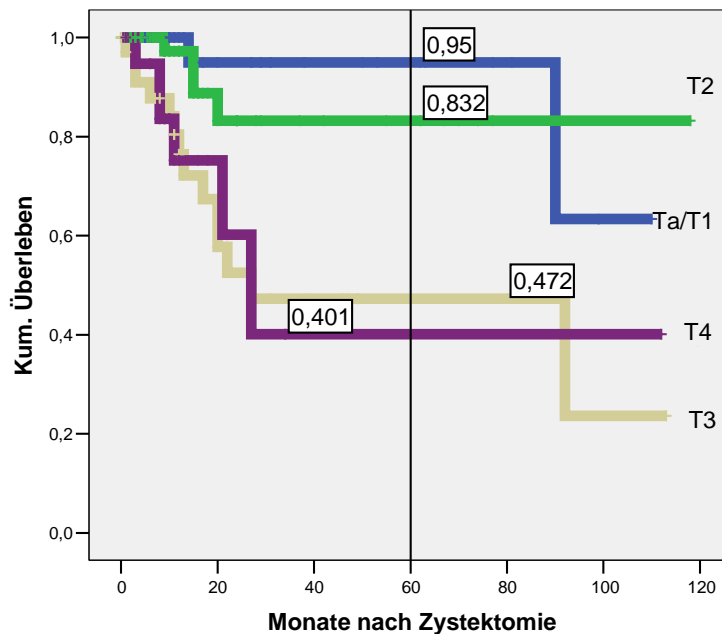


Abbildung 10: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier entsprechend der T-Kategorie

Bezüglich des Überlebens lassen sich keine signifikanten Unterschiede bei Vergleich der Differenzierungsgrade der Tumoren feststellen, wobei 98% der Tumoren den Grad 2 oder 3 aufwiesen.

Patienten ohne Lymphknotenbefall hatten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit N2-Tumoren ($p < 0,01$). Der Vergleich von N1- mit N0- oder N2-Tumoren erbrachte keine statistische Signifikanz.

Es lassen sich hinsichtlich des Überlebens der Patienten keine statistischen Unterschiede feststellen, wenn man die verschiedenen Anzahlen der durchgeführten transurethralen Resektionen miteinander vergleicht.

Der Vergleich der Überlebenszeiten innerhalb der T2-Tumoren mit und ohne Mitbeteiligung der prostatichen Urethra ergibt keinen statistischen Unterschied ($p = 0,249$).

Die Beteiligung der Ductus und Acini der Prostata führt zu keinem verschlechterten Überleben im Vergleich zur gesamten untersuchten Gruppe ($p = 0,801$). Der Befall des Prostatastromas zeigt hingegen ein reduziertes Überleben an ($p = 0,027$).

Der Vergleich des Überlebens im log-rank-Test zwischen dem Befall nur der prostatistischen Urethra (auch bei TUTUR) und einem Befall der Prostata ergibt aufgrund der Fallzahlen keinen statistischen Unterschied. Der geschätzte Mittelwert des Überlebens liegt jedoch bei Beteiligung nur der prostatistischen Urethra bei 43,5 Monaten und bei Prostatabefall bei nur 27,0 Monaten.

Bei Befall der Samenblasen beträgt die mittlere geschätzte Überlebenszeit 11 Monate.

Die Überlebenszeiten zeigen keine statistischen Korrelationen zum Grading des Tumors.

Die Vergleiche der Überlebenskurven bei Multifokalität versus Unifokalität und dem Auftreten versus Nichtauftreten eines Carcinoma in situ ergeben keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das Auftreten von multifokalen Tumoren oder Carcinoma in situ beeinflusste demnach das Überleben der Patienten nicht.

Das Überleben ist jedoch verkürzt, wenn eine Veneninvasion im Zystoprostatektomiepräparat nachgewiesen werden konnte ($p=0,012$).

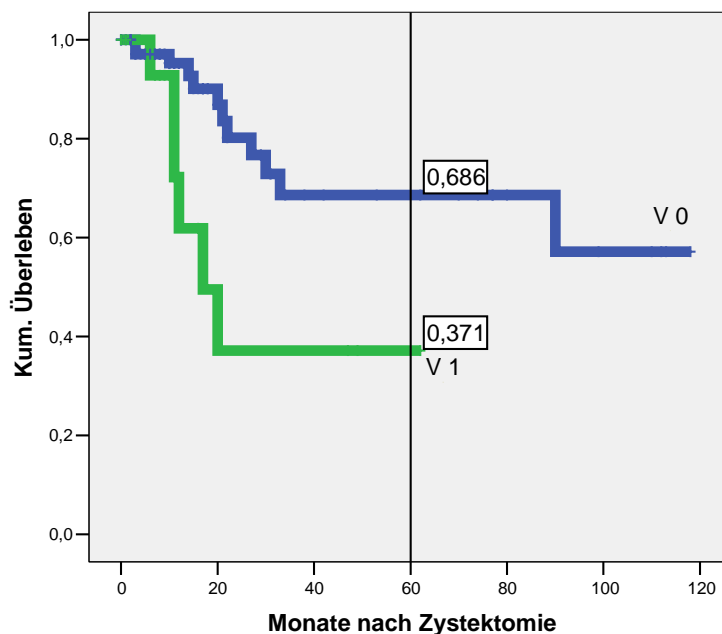


Abbildung 11: Überleben bei Veneninvasion im Zystektomiepräparat

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorüberleben und dem Befall der Lymphgefäße konnte gerade so nicht bewiesen werden ($p=0,052$).

Zwei der Patienten, bei denen ein begleitendes Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, sind im Beobachtungszeitraum an Folgen des Urothelkarzinoms verstorben. Beide verstarben nach Auftreten von Lungenmetastasen, die klinisch dem Urothelkarzinom zugeordnet wurden. Eine Obduktion erfolgte in beiden Fällen nicht.

7.7.2 Progressionsfreie Zeiten

Bis zum Ende des Erfassungszeitraumes trat bei 38 Patienten eine Progression des Tumors auf, d.h. es waren Metastasen oder ein Rezidiv nachweisbar oder der Patient war an Tumorfolgen verstorben. Der geschätzte Mittelwert des progressionsfreien Intervalls nach Meier-Kaplan lag bei 19,1 Monaten.

Die errechneten progressionsfreien Intervalle nach der Kaplan-Meier-Methode für verschiedene Faktoren sind Tabelle 27 zu entnehmen.

Tabelle 27: Mittelwerte des progressionsfreien Intervalls (Kaplan-Meier)

| Faktor | Mittelwert des progressionsfreien Intervalls in Monaten |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| gesamt | 19,1 |
| Ta+T1 | 27,2 |
| T2 | 17,2 |
| T3 | 19,4 |
| T4 | 15,8 |
| N0 | 22,1 |
| N1 | 8,6 |
| N2 | 8,4 |
| Urethrabeteiligung (ohne Prostata) | 17,9 |
| Prostatabeteiligung | 11,3 |
| Samenblasenbeteiligung | 3,5 |

Der statistische Vergleich zwischen den unterschiedlichen T-Kategorien war nicht statistisch signifikant, ebenfalls keine statistische Signifikanz bei Gruppenbildung (muskelinvasiv, organbeschränkt, Beteiligung benachbarter Organe).

Der Vergleich des progressionsfreien Intervalls bei fehlender Lymphknoteninvasion mit den Kategorien N1 und N2 war statistisch signifikant ($p=0,046$; $p=0,002$).

Auffallend sind die kürzer werdenden rezidivfreien Intervalle von reiner urethralen Beteiligung, über die Prostatabeteiligung bis zur Invasion der Samenblasen.

7.8 Harnableitung

Die Harnderivation nach der Zystektomie erfolgte in 100 Fällen über ein Ileum-Conduit, in je einem Fall über ein Colon-oder Sigma-Conduit, einmal über einen Mainz-Pouch-II, in 40 Fällen mittels Neoblase und in 5mal wird der Harn über einen Mainz-Pouch-I abgeleitet.

Tabelle 28: Angewandte Formen der Harnableitung

| Ableitung nach außen | Ableitung in nicht ausgeschalteten Darm | Ableitung in ein Darmreservoir |
|----------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| Ileum-Conduit | Mainz Pouch II | Mainz Pouch I |
| N=100 | N=1 | N=5 |
| Colon-Conduit | | Ileum-Neoblase |
| N=1 | | N=5 |
| Sigma-Conduit | | „Jenaer Harnblase“ |
| N=1 | | N=34 |
| | | Padua-Blase |
| | | N=1 |

Die Harnableitung über eine „Jenaer Harnblase“ erfolgte in 4 Fällen eines papillären Tumors, bei einem T1-Tumor, bei 24 T2-Tumoren und bei 5 Patienten mit T3-Tumoren. In keinem der Fälle lag eine Beteiligung von Urethra, Prostata oder Samenblasen vor.

7.9 Postoperative Komplikationen bei der „Jenaer Harnblase“

Wenn auch eine Darstellung der postoperativen Ergebnisse nicht die Zielstellung dieser Arbeit war, so sei bei der neuen Operationsmethode dennoch auf einige Komplikationen verwiesen.

Es wurden im Beobachtungszeitraum 34 Patienten mit einer Jena-Blase versorgt. An schwereren Komplikationen trat eine gedeckte Kolonperforation auf, die mit Sepsis und dem Tod nach Multiorganversagen endete. Prolongierte Darmpassagestörungen fanden sich in 9 Fällen, wobei bei 2 Patienten sich ein Ileus entwickelte, der einen operativen Eingriff erforderte. Das Auftreten von temporären Harnstauungsniere 1. und 2. Grades war 13mal beschrieben, in 4 Fällen bis 3. Grades. Ureterstentdislokationen traten in bei 4 Patienten auf. Weitere Komplikationen waren Hypokaliämie, Hypocalcämie und Refluxpyelonephritiden bei Harnstauung.

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich 5 Ureterimplantationsstenosen und 3 vesicourethrale Stenosierungen.

4 Monate nach der Operation kam es bei einem Patienten zu einem Lokalrezidiv. Die Ausbreitung des Tumors war mit pT3a, pN0, M0, V1 beschrieben. Die Chemotherapie wurde begonnen, der Patient erlebte das Ende des Beobachtungszeitraumes.

Bei einem anderen Patienten mit primärem T2a-Tumor wurden nach der späteren TUR-P Resttumorzellen des Urothelkarzinoms im Prostatastroma gefunden. Die nachfolgende zweite TUR-P erbrachte keinen Tumor. Neun Monate nach der Zystektomie zeigte sich jedoch ein Lokalrezidiv und eine Metastase. Der Patient verstarb trotz Chemotherapiebehandlung 15 Monate nach Zystektomie.

Die Überlebenszeiten mit „Jenaer Harnblase“ versus andere Operationsmethode sind nicht verschieden ($p=0,39$).

8 Diskussion

8.1 Charakterisierung des Patientengutes und Indikation zur Zystektomie

Die Anzahl der an der Urologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführten Zystektomien ermöglicht im Vergleich mit den untersuchten Populationen anderer Autoren eine aktuelle Studie. Es ist insbesondere im Hinblick auf die neu eingeführte Operationstechnik der „Jenaer Harnblase“ und die steigende Anzahl der durchgeführten Operationen die Untersuchung der Ergebnisse am eigenen Haus angezeigt.

Die Altersverteilung der in dieser Studie betrachteten Patienten entspricht weitgehend den Angaben anderer Autoren (Daneshmand et al 2004, Ficarra 2004). Das Auftreten von Urothelkarzinomen vor dem 30. Lebensjahr ist eine Seltenheit und trat im untersuchten Patientengut nicht auf. Das Erkrankungsmaximum war in der 6. und 7. Lebensdekade zu finden. Nach Angaben der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. waren in den neuen Bundesländern in den Jahren 1995 und 1999 37% der Männer Raucher (Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes Deutschland). Im vorliegenden Patientengut fanden sich unter den Befragten jedoch 46,8% Raucher, was das Rauchen als Risikofaktor unterstreicht.

Die klinischen Indikationen zur Durchführung der Zystektomie entsprechen den Angaben in der aktuellen Literatur (Liedl et al. 2003) und den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Urologie von 1998. Am häufigsten (52,0%) stellte ein nachgewiesener muskelinvasiver Tumor die klinische Indikation zur Harnblasenresektion. An zweiter Stelle fanden sich die high-risk-Tumoren (T1, G3). Die mittels transurethraler Resektion nicht beherrschbare Papillomatose folgte mit 12,2%. 12 der 18 Patienten (also zwei Drittel) mit einer solchen Papillomatose hatten letztlich einen Tumor der Kategorien pT2-4. Immerhin 5,4% der Patienten wurden nach wiederholten transurethralen Resektionen mit Ausbildung von Schrumpfblassen und nahezu vollständiger Inkontinenz operiert. Der Therapie des rezidivierenden oberflächlichen Urothelkarzinoms durch die transurethralen Resektionen sind Grenzen gesetzt. Weiterhin ist zu erwähnen, dass 2 der 7 Patienten mit diesen Schrumpfblassen einen pT4-Tumor trotz der regelmäßigen Kontrollen entwickelt hatten. In den anderen 5 Fällen blieb der Tumor nicht muskelinvasiv.

8.2 Transurethrale Resektionen des Urothelkarzinoms

Die transurethrale Resektion wurde vor der Zystektomie bis zu 11mal durchgeführt (Durchschnitt 7,6, Median1). In 57,4% der Fälle wurde jedoch schon bei der ersten

transurethralen Resektion die Notwendigkeit der radikalen Operation festgestellt. Dies spiegelt das intensive Wachstum des Urothelkarzinoms bei zunächst nur wenig subjektiven Beschwerden des Patienten wieder. Bei 14,9% und 8,1% der Patienten wurde die TUTUR zwei- oder dreimal durchgeführt. In immerhin 14,6% fällt die Indikation erst nach häufigeren Resektionen. May et al. geben 2004 die maximale Anzahl der transurethralen Resektionen mit 16, den Durchschnitt mit 2,3 und den Median ebenfalls mit 1 an.

Die Lage der Tumoren hat keinen Einfluss auf die Prognose des Harnblasenkarzinoms (Rübben 1997). Auffallend im untersuchten Patientengut ist das Auftreten weniger Tumoren an Blasendach und Blasenvorderwand. Die geringere Häufigkeit von Urothelkarzinomen im Trigonum und am Auslass ist mit der Größe der Fläche zu erklären, die kleiner als die z.B. der Seitenwände ist. In über einem Drittel (37,8%) finden sich jedoch multifokale Tumoren, wobei der Multifokalität des Tumors in der Literatur eine Verschlechterung der Prognose des Urothelkarzinoms zugeschrieben wurde. Da im untersuchten Patientengut die Zystektomieindikation bereits gestellt war, findet sich ein hoher Anteil multifokaler Tumoren. Bei der Darstellung der Tiefenausdehnung des Tumors bei der letzten transurethralen Resektion findet sich ein großer Anteil an muskelinvasiven Tumoren. Auch der Anteil der wenig differenzierten Tumoren ist hoch. Tumore mit größerer Tiefenausdehnung sind erwartungsgemäß auch geringer differenziert.

Aufschluss über die Indikationsstellung zur Zystektomie bei Betrachtung der histologischen Untersuchungsergebnisse findet sich in der Tabelle 13 (Seite 33) mit Gegenüberstellung von Differenzierungsgrad und Tiefenausdehnung der Tumore. In 52,0% besteht eine Zystektomieindikation aufgrund eines muskelinvasiven Tumors. In weiteren 3,4% (n=5) erfolgte die Zuweisung der Patienten in die Klinik bei gesichertem muskelinvasiven Urothelkarzinom. 28,4% der Fälle wiesen einen high-risk-Tumor (T1,G3) auf. Die Papillomatose war in 5,4%, die ausgeprägte Rezidivneigung in 4,7% der Patienten Operationsindikation. Die Entscheidung zur Operation stellten Schrumpfblassen mit oberflächlichen Tumoren bei 4,7% der Patienten und bei 1,4% die Kombination mit weiteren Transitionalzell-Karzinomen im Harntrakt. Die Operationsindikationen entsprechen den Empfehlungen in der aktuellen Literatur (Liedl et al 2003, Bichler et al 2000, Deutsche Gesellschaft für Urologie 1998).

Das Carcinoma in situ trat in 8,1% der Patienten auf.

8.3 Ergebnisse der Zystektomie

8.3.1 TNM-Klassifikation und Grading

Die finale histologische Einteilung der Tiefenausdehnung der Urothelkarzinome ist Tabelle 29 zu entnehmen. Zum Vergleich wurden die Zahlen aus drei Studien mit 447 männlichen und weiblichen Patienten (Leissner et al. 2000), mit 192 männlichen Patienten (Nixon et al. 2002) und mit 156 Patienten beider Geschlechter (90,4% männlich, 9,6% weiblich, Novara et al. 2005) beigefügt.

Tabelle 29: Finale T-Kategorie nach TUTUR und Zystektomie

| Finale T-Kategorie | Anzahl (eigene Studie) n | Prozent (eigene Studie) % | Kumulierte Prozente % | Leissner et al. 2000 % | Nixon et al. 2002 % | Novara et al. 2005 % |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|
| pTis, pTa | 8 | 5,4 | 5,4 | 25,7 | 21,9 | 26,9 |
| pT1 | 24 | 16,2 | 21,6 | | | |
| pT2 | 56 | 37,8 | 59,4 | 31,1 | 45,3 | 17,9 |
| pT3 | 38 | 25,7 | 85,1 | 32,6 | 23,4 | 37,8 |
| pT4 | 21 | 14,2 | 99,3 | 10,5 | 9,4 | 17,3 |
| 0 | 1 | 0,7 | 100 | | | |

Der Vergleich zeigt, dass die Ergebnisse der untersuchten Patienten im Bereich der drei Studien liegen. Auffallend sind die relativ großen Unterschiede in den Kategorien T2 und T3. Der Vergleich der Lymphknotenmetastasierung der untersuchten Gruppe mit Angaben aus der Literatur zeigt Tabelle 30.

Tabelle 30: Vergleich der Lymphknotenmetastasierung mit Angaben in der Literatur

| Autor | n | N1 % | N2 % | N3 % | N+ % |
|--------------------------|-----|---------|---------|---------|---------|
| Novara et al. 2005 | 156 | | | | 31,4 |
| May et al. 2004 | 230 | 10,4 | 15,7 | 0 | 26,1 |
| Leissner et al. 2000 | 447 | | | | 32,4 |
| Schellhammer et al. 1977 | 350 | | | | 13,4 |
| Jenaer Population | 148 | 5,4 | 12,2 | 0 | 17,6 |

Die beiden aktuelleren Literaturarbeiten zeigen höhere Raten des Lymphknotenbefalles an. Entweder es handelt sich um wahre Verschiebungen der Zahlen, dann wurde bei günstigeren Stadien operiert, oder es sind weniger befallene Lymphknoten bei der histologischen Aufarbeitung festgestellt worden. Gegen die zweite Aussage spricht, dass in der Arbeit von Leissner 2000 in etwa gleiche Zahlen der untersuchten Lymphknoten angegeben werden (Leissner: Durchschnitt=14,6, Median=13, min/max 1-46; Jenaer Population: Durchschnitt=14,0, Median=11, min/max 1-44).

Wie bereits in Tabelle 18 Seite 44 dargestellt, war eine stärkere Tiefenausdehnung der Tumoren mit einem vermehrten der Befall der Lymphknoten verbunden.

In 2 Fällen bestanden Fernmetastasen. Bei einem Patient war die Metastase bekannt, bei bestehender Symptomatik wurde operiert. Bei nur einem Patienten wurde eine Beteiligung der parietalen Serosa intraoperativ entdeckt. Da entsprechend aktuellen Literaturempfehlungen eine radikale Zystektomie im metastasierten Stadium nicht durchzuführen ist, entsprechen diesbezüglich die Ergebnisse den Erwartungen.

Das Carcinoma in situ ließ sich im Zystektomiepräparat in 4,7% nachweisen. Nixon et al. (2002) stellen bei 192 Zystektomien in 80 Fällen (41,7%) ein Carcinoma in situ bei der Zystektomie in verschiedenen T-Kategorien fest. Hier ist eine deutliche Diskrepanz festzustellen, die bei Vergleichen der Jenaer Population mit anderen Gruppen beachtet werden muss.

Ein multifokaler Tumor ist in 22 Fällen beschrieben, das sind 14,9%.

Beim histopathologischen Grading fanden sich im Zystektomiepräparat bei vorliegendem Resttumor vorwiegend G3-Tumoren mit 66,4%, G2-Tumoren waren in 31,9% nachweisbar, G1-Tumoren selten (1,6%). Novara et al. 2005/Nixon et al.2002 finden G3-Tumoren in 93,6%/59,1%, G2-Tumoren in 6,4%/36,1% und G1-Tumoren in 0%/0,5%. Die Ergebnisse in Jena sind vergleichbar mit denen von Nixon et al. 2002.

Vollständige Tumorresektionen werden in 92,6% erreicht, nur histologische Resttumoren treten in 6,8% der Fälle auf, R2-Resektionen sind selten (0,7%).

Die Angaben zur Venen- und Lymphgefäßinvasion sind bei sehr unvollständigen Angaben mit der Literatur nicht vergleichbar. Es liegen nur Ergebnisse von 93 Patienten vor. Es handelt sich nicht um obligate Angaben. In der Literatur sind eine Beteiligung der Lymphgefäße in 14,1% und der Einbruch in das Venensystem in 25,6% der Fälle ($n_{\text{ges}} = 156$) beschrieben (Novara et al. 2005).

8.3.2 Beteiligung der prostatistischen Urethra

Der häufigste Ausbreitungsweg der Urothelkarzinome in die Prostata erfolgt über das Urothel der prostatistischen Harnröhre (Revelo et al. 2004). Daher ist die Tumorbeteiligung der prostatistischen Urethra bei geplanter Prostataspärender Operation ein wichtiger Aspekt.

Im vorliegenden Patientengut liegt ein gleichzeitiger Befall von Harnblase und prostatistischer Harnröhre in 12,2% aller Zystektomiepräparate vor. Über zwei Drittel der Fälle zeigen dabei einen gleichzeitigen Einbruch in das Prostatagewebe, der Tumor wird jetzt als T4a-Tumor klassifiziert.

Auffallend ist der gut doppelt so hohe Anteil der regionalen Lymphknotenbeteiligung. Liegt er in der gesamten Untersuchungsgruppe bei N1-Befall bei 5,4%, so sind bei positiver Urethrabeteiligung 11% befallen. Ebenso ist der N2-Befall in der Gesamtgruppe bei 12,2%, bei Urethrabeteiligung jedoch bei 28%. Da der Tumor in 5 Fällen auch den distalen Resektionsrand der Urethra befällt, steigt auch die Anzahl der R1-Resektionen.

Canda et al (2004) finden bei der Untersuchung von 290 Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom in 6,6% eine Beteiligung der prostatistischen Urethra. Andere Autoren geben in Studien mit über 100 Patienten bis zu 12% (Orihuela et al. 1989) an. Ein gleicher Anteil findet sich in der vorliegenden Studie. Bei der Untersuchung von 283 zystektomierten Patienten finden Njinou Ngninkeu et al. 2003 (Belgien) in 58 Fällen (20,5%) eine Beteiligung der prostatistischen Urethra. 22% dieser Patienten hatten einen positiven Lymphknotenbefall, in der untersuchten Jenaer Gruppe waren dies 25%. Weitere Studien zeigt

Tabelle 31:

Tabelle 31: Beteiligung der prostatistischen Urethra bei Urothelkarzinom der Harnblase

| Autor | Jahr | Gesamtzahl | Beteiligung der prostatistischen Urethra |
|-------------------|------|------------|------------------------------------------|
| Sved et al. | 2004 | 235 | 11% |
| Ngninkeu et al. | 2003 | 350 | 16,6% |
| Nixon et al. | 2002 | 192 | 15,6 |
| Sakamoto et al. | 1993 | 134 | 28% |
| Jenaer Population | 2006 | 143 | 12,2% |

Der Anteil der Beteiligung der prostatistischen Urethra ist bei den meisten Studien der genannten Literatur etwas höher.

8.3.3 Beteiligung der Prostata

Die Beteiligung der Prostata beim Urothelkarzinom der Harnblase hat für die Prognose der Tumorerkrankung und für die Therapie entscheidenden Einfluss.

In der durchgeführten Studie findet sich eine Beteiligung der Prostata in 18 von 148 Fällen, das sind 12,2%. Die Literaturangaben zur prostatistischen Beteiligung in den Zystoprostatektomiepräparaten schwanken sehr stark. Dies liegt insbesondere an den verschiedenen Schnitttechniken für die histologische Untersuchung. Bei Standard-Untersuchung (Schellhammer et al. 1977, Mootha et al 1997, Nixon et al. 2002) findet sich eine geringere Prostatabeteiligung als bei sagittaler oder transversaler Großschnitttechnik (whole mount sectioning) mit kleinen Schnittabständen durch die gesamte Blase und/oder die Prostata (Liedberg et al. 2003, Donat et al. 2001, Wood et al. 1989, Mootha et al. 1997, siehe Tabelle 32). Mootha et al beschreiben einen statistisch signifikanten Unterschied der Prostatabeteiligungen bei verschiedenen Schnitttechniken.

Tabelle 32: Literaturdaten der Prostatabeteiligung bei Urothelkarzinom der Harnblase

| Autor | Jahr | Gesamt- zahl | Schnitt- technik | Prostata- beteiligung | Ductus/ Acini | Stroma |
|---------------------|------|-----------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|--------|
| | | | | | bei Prostatabeteiligung | |
| Revelo et al. | 2004 | 121 | Großschnitt | 48% * | | 31% |
| Liedberg et al. | 2003 | 43 | Großschnitt | 30% | | 62% |
| Donat et al. | 2001 | 246 | Großschnitt | 40% | | 45% |
| Wood et al. | 1989 | 84 | Großschnitt | 43% | 67% | 39% |
| Sakamoto et al. | 1993 | 134 | Großschnitt | 28% | 40% | 43% |
| Mootha et al. | 1997 | 60 | Großschnitt | 43% | 39% | 46% |
| | | 74 | Standard | 22% | 56% | 31% |
| Nixon et al. | 2002 | 192 | Standard | 16% | 33% | 33% |
| Schellhammer et al. | 1977 | 350 | Standard | 12% | 42% | 58% |
| Esrig et al. | 1996 | 489 | | 29% | | |
| Jenaer Population | 2006 | 148 | Standard | 12% | 61% | 72% |

*einschließlich schwerer Dysplasie

Die Daten der Jenaer Studie sind demnach vergleichbar. Es besteht ein systematischer Fehler beim Aufsuchen der Prostatabeteiligung. Die entsprechend der Literatur zu erwartenden Werte liegen mindestens doppelt so hoch wie die gefundenen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die histologische Aufarbeitung nicht zu Studienzwecken sondern in der

Routine eingesetzt und die Indikation zur Operationstechnik bereits im Vorfeld getroffen wurde.

Die Verteilung des Tumors in der Prostata wird in der Literatur nach verschiedenen Merkmalen beschrieben und die entsprechenden Prozentangaben sind daher nicht sicher vergleichbar. Auch die besonders wichtigen Angaben über die Stromabeteiligung streuen erheblich, wobei die Werte bei den Großschnittstechniken etwas homogener erscheinen. Der Wert der Stromabeteiligung bei Befall der Vorsteherdrüse bewegt sich demnach zwischen 31 und 62%. Gerade in diesen Fällen besteht jedoch eine schlechtere Überlebensprognose.

In der vorliegenden Studie lag bei Befall der Prostata der Anteil der Tumorbeteiligung der Ductus und Acini bei 61%, der Anteil mit Stromabefall bei 72%.

Ein positiver regionaler Lymphknotenbefall fand sich in der Gesamtstudie bei 17,6% aller zystektomierten Patienten. Der Anteil bei Befall der Prostata lag bei 44%, bei Beteiligung der Ductus und Acini bei 36% und bei Stromaler Invasion bei 46%. Die Beteiligung der Prostata zog erwartungsgemäß einen vermehrten Lymphknotenbefall nach sich ($p=0,002$).

8.3.4 Beteiligung der Samenblasen

Die Beteiligung der Samenblasen durch das Urothelkarzinom ist mit einer schlechten Prognose verbunden (Daneshmand et al. 2004), soweit der Tumor über das Stadium eines Carcinoma in situ hinausgeht (Montie et al 1997). Die präoperative Diagnostik ermöglicht keine sichere Vorhersage. So konnte mittels transrektaler Ultraschalldiagnostik nur in 5 von 30 Fällen (16%) ein Samenblasenbefall nachgewiesen werden (Volkmer et al. 2003).

In der vorliegenden Studie war die Untersuchung von Samenblasenanteilen in 143 Fällen beschrieben. Bei 4 Patienten fand sich eine Tumorbeteiligung, das entspricht 2,7%.

In der Literatur finden sich dazu folgende Angaben (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Literaturdaten zur Samenblasenbeteiligung bei Urothelkarzinom der Harnblase

| Autor | Jahr | Gesamtzahl | Samenblasenbeteiligung |
|-------------------|------|------------|------------------------|
| Daneshmand et a. | 2004 | 1682 | 2,8% |
| Volkmer et al. | 2003 | 1125 | 2,7% |
| Ro et al | 1987 | 187 | 3,2% |
| Jenaer Population | 2006 | 143 | 2,7% |

Die gefundenen Ergebnisse entsprechen den Literaturangaben.

Eine Metastasierung in die regionalen Lymphknoten fand sich in 3 von 4 Fällen. Ein statistischer Vergleich ist wegen der geringen Fallzahl nicht sinnvoll.

Ein Carcinoma in situ ist in keinem Fall histologisch beschrieben, obwohl Ro et al. 1987 und Montie et al. 1997 den Befall der Samenblasen über ein Carcinoma in situ, welches sich über Urethra und Ductus ejaculatorius in die Samenblasen ausbreitet, als den häufigsten Invasionsweg bezeichnen. Der Befall erfolgte vielmehr über extravasikales Fettgewebe, als der beschriebene zweithäufigste Weg mit der schlechteren Prognose. Die Überlebenszeiten werden unter Punkt 8.5 diskutiert.

8.3.5 Beteiligung benachbarter Strukturen – Invasionswege des Urothelkarzinoms

Für den Befall von Urethra, Prostata und Samenblasen bei bestehendem Urothelkarzinom der Harnblase kann es verschiedene Wege geben:

1. In seltenen Fällen entsteht ein Transitionalzell-Karzinom im Übergangsepithel der prostatistischen Urethra und der Ductus de novo. Die Inzidenz wird durch mehrere Autoren in einer Größenordnung von 1,5-4% angegeben (Schellhammer et al. 1977). Der typische Befall der Prostata erfolgt jedoch sekundär. Montie et al. beschreiben 1997 auch die theoretische Möglichkeit der de-novo-Entstehung des Tumors in der Samenblase, halten diesen Entstehungsweg jedoch für recht unwahrscheinlich.
2. Eine weitere Möglichkeit ist die Zell-Implantation aus proximal im Harntrakt gelegenen Tumoren. So werden in der Literatur Mitbeteiligungen der prostatistischen Urethra und der Prostata bei bestehendem Transitionalzellkarzinom der oberen Harnwege von 2,4% bis 8,5% angegeben (Balagi et al. 1999, Malkowitz et al. 1990, Zincke et al. 1984, Schellhammer et al. 1976, Kerworthy et al. 1996, Mufti et al. 1988, Hastie et al. 1991, Herranz et al. 1999, Tsuji et al. 1996, Huguet-Perez et al. 2001). Ebenso ist eine intravasale Streuung des Blasentumors in die Prostata möglich, wie von Liedberg 2003 beschrieben (monoklonale Tumorentwicklung). Montie et al (1997) halten die Implantation von Tumorzellen mit dem Harn in die Samenblasen für wenig wahrscheinlich.
3. Da die prostatistische Urethra mit Übergangsepithel ausgekleidet ist, ist auch das Auftreten eines primären Zweit-Transitionalzell-Karzinom möglich (polyklonale Tumorentstehung, Liedberg et al 2003).
4. Eine direkte Ausdehnung des Harnblasenkarzinoms in die prostatistische Harnröhre wird in der Literatur als häufigster Ausbreitungsweg beschrieben. Diese Annahme ist durch histologische Untersuchungen gesichert. Schellhammer et al. beschreiben in ihren

histologischen Untersuchungen keine acinäre Drüsenbeteiligung ohne eine Beteiligung der Ductus als Zeichen der Ausdehnung von proximal (Schellhammer et al. 1977). Weitere Autoren bestätigen diesen Ausbreitungsweg (Sakamoto et al. 1993, Nixon et al. 2002, Donat et al. 2001). Die Ausbreitung durch die Urethra führt zunächst zu muköser Beteiligung, kann jedoch auch in das periurethrale Gewebe einbrechen. In den Ductus und Acini der prostatistischen Drüse kann der Tumor auf das Übergangsepithel begrenzt bleiben oder durch die Basalmembran in das Stroma vordringen. Dieser Ausbreitungsweg wird besonders durch Blasen Tumoren des Blasenhalbes und des Trigonums beschriffen (Ravelo et al. 2004). Der gleiche Mechanismus mit pagetoider Tumorausbreitung kann auch zur Beteiligung der Samenblasen führen (Montie et al. 1997, Ro et al. 1987)

5. Die Beteiligung der Prostata kann bei weit fortgeschrittenem invasiven Blasenkarzinom auch über extravasikales Gewebe erfolgen (Donat et al. 2001). Dieser Weg wird insbesondere von Tumoren beschriffen, die ihre primäre Lage in der Seitenwand der Blase haben (Revelo et al. 2004). Dieser Weg ist für den Großteil der Samenblasenbeteiligung verantwortlich (Daneshmand et al. 2004, Ro et al. 1987).

6. Der Befall der Prostata kann durch direktes Einwachsen des Tumors durch die Muskulatur des Blasenhalbes erfolgen. Dieser Weg wurde vermutet (Schellhammer et al. 1977) und von Donat et al 2001 histologisch nachgewiesen. In diesen Fällen findet sich histologisch eine stromale Prostatabeteiligung ohne nachweisbare Involvierung der mukösen Drüsenanteile. In der Literatur sind stromale Prostatabeteiligungen ohne nachweisbare Beteiligung der glandulären Anteile zwischen 3-24% angegeben worden, wobei insbesondere bei Standard-Schnitttechnik Verbindungen zu Ductus und Acinis nicht gefunden werden müssen, so dass dann diese Zahlen nicht als repräsentativ anzusehen sind.

7. Letztlich besteht auch die Gefahr der Tumorausbreitung durch Zellimplantation während traumatisierender Instrumentation wie bei der transurethralen Resektion.

Die für die Auswertung genutzte histologische Untersuchungstechnik ist für die Frage der Ausbreitungswege nur bedingt geeignet. Es sind keine sagittalen Schnitte im Sinne von „whole mount sectioning“ angelegt worden, da dies zur damaligen Fragestellung einer Tumorbeteiligung der angrenzenden Organe nicht erforderlich war. Die Art der Ausbreitung lässt sich in dieser retrospektiven Studie daher nicht genau festlegen. Aus der histologischen Befundung des Zystoprostatektomiepräparates sind die beschriebenen Ausbreitungswege jedoch zu erwarten.

Wie in Abbildung 7 (Seite 44) dargestellt, fand sich auch in der Jenaer Untersuchungsgruppe als häufigster Weg der Invasion von Urethra und Prostata die pagetoide Ausbreitung entlang des Urothels durch die Harnröhre. Fortgeschrittene Tumoren infiltrieren über das perivesikale Fettgewebe in Samenblase und Prostata. Auch der direkte Invasionsweg durch die Muskularis der Harnblase, wie von Donat et al. 2001 beschrieben, lässt sich nachweisen.

8.3.6 Urothelzell-Karzinome der oberen Harnwege und der Harnblase

Das Auftreten des Urothelkarzinoms multifokal im gesamten Harntrakt und auch das zeitlich versetzte Erscheinen dieses Tumors sind bekannt. Es sind sowohl die monoklonale Absiedlung als auch das Auftreten polyklonaler Zweittumoren beschrieben (Paiss et al. 2002). So beschreibt Jakse 1997 das Auftreten von Harnblasenkarzinomen bei vorliegendem Urothelkarzinom des Nierenbeckens in 29-52%. Ficarra et al. finden 2004 bei 156 Patienten mit Indikation zur Zystektomie bei bestehendem Harnblasenkarzinom 5,8% begleitende Transitionalzellkarzinome der oberen Harnwege. In der untersuchten Jenaer Population waren bei 4,7% der Fälle auch Urothelkarzinome der oberen Harnwege gefunden worden.

Es kann jedoch auch nach der durchgeführten Zystektomie noch zur Entstehung von Urothelkarzinomen in den oberen Harnwegen kommen. So beschreiben Sved et al. 2004 in 5 von 235 Fällen (2,1%) dieses Auftreten. Im Jenaer Patientengut waren in der Nachbeobachtung solche Fälle nicht beschrieben.

8.3.7 Das koinzidente Prostatakarzinom

Die Prostata ist die häufigste Lokalisation bösartiger Tumoren beim Mann. So werden in Deutschland jährlich 48650 Prostatakarzinome diagnostiziert. In der Todesstatistik rangiert das Prostatakarzinom mit 10,4% an dritter Stelle (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006). Die Koinzidenz zum Harnblasenkarzinom im vorhandenen Patientengut ist insbesondere im Hinblick auf prostatasparende Operationen zur Verbesserung von Kontinenz und Potenz sehr interessant.

Bei den Patienten höheren Alters (über 70 und noch stärker über 80 Jahre) findet sich ein großer Anteil unentdeckter, asymptomatischer Prostatakarzinome. Diese haben oft keinen Einfluss auf die Lebensqualität und Lebenserwartung. Daher ist ein positiver Befund auch entsprechend seiner klinischen Bedeutung zu werten.

Insbesondere ist die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von T1- und T2-Tumoren beim „watchful waiting“ sehr hoch, die T2-Tumoren können jedoch progredient verlaufen und Metastasen bilden (Chodak et al. 1994, Aus et al. 2005).

Tabelle 34: Outcome of deferred treatment in localized CaP in relation to tumour grade

| | Percentage of patients (95% confidence) | |
|-------------------------|-----------------------------------------|------------|
| | 5 years | 10 years |
| Disease-specific | | |
| Grade 1 | 98 (96-99) | 87 (81-91) |
| Grade 2 | 97 (93-98) | 87 (80-92) |
| Grade 3 | 67 (51-79) | 34 (19-50) |
| Metastasis-free | | |
| Grade 1 | 93 (90-95) | 81 (75-86) |
| Grade 2 | 84 (79-89) | 58 (49-66) |
| Grade 3 | 51 (36-64) | 26 (13-41) |

(Tabelle aus: Aus et al. 2005)

Zum anderen hat der Differenzierungsgrad der Prostatakarzinome Einfluss auf die Lebenserwartung. So zeigt ein Gleason-Score von 7 bis 10 eine hohes Risiko für einen Tumortod, ein Gleason-Score von 6 ein mittleres Risiko für den tumorassoziierten Tod der Patienten und ein Gleason-Score von 2-5 ein geringes Risiko (Albertsen et al 1998). Die unten dargestellte Tabelle zeigt den „Risk of cancer death“ als wahres Risiko unter Berücksichtigung des Alters der Patienten und Mortalität aus anderen Gründen in den verschiedenen Altersgruppen, die „Cancer-specific mortality“ bezieht sich auf ein cancer-spezifisches Überleben nach 15 Jahren.

Tabelle 35: The 15-year risk of dying from CaP in relation to Gleason score at diagnosis in patients with localized disease aged 55-74 years

| Gleason score | Risk of cancer | Cancer-specific |
|---------------|----------------|-----------------|
| 2-4 | 4-7% | 8% |
| 5 | 6-11% | 14% |
| 6 | 18-30% | 44% |
| 7 | 42-70% | 76% |
| 8-10 | 60-87% | 93% |

(Tabelle aus: Aus et al. 2005)

Die Therapie des Prostatakarzinoms berücksichtigt zum einen die TNM-Klassifikation, zum anderen aber auch den Allgemeinzustand, zusätzliche Erkrankungen und die zu erwartende natürliche Lebenszeit des Patienten. Folgende allgemeine Therapieempfehlungen werden gegeben (Aus et al. 2005, Breul et al. 2003):

Eine verzögerte Behandlung (watchful waiting) ist möglich bei vermutlich lokalisiertem Prostatakarzinom (Nx-N0, M0) im Stadium T1a mit gut oder moderat differenzierten Tumoren, wenn bei Patienten mit einer Lebenserwartung größer 10 Jahren die entsprechenden regelmäßigen klinischen Kontrollen erfolgen. Ebenfalls indiziert ist das „watchful waiting“ in den Stadien T1b bis T2b, wenn die Tumoren gut oder moderat differenziert sind und die Lebenserwartung unter 10 Jahren liegt.

Das „watchful waiting“ ist eine Behandlungsoption

- bei vermutlich lokalisiertem Prostatakarzinom (Nx-N0, M0)
 1. bei G1-Tumoren oder Gleason-Score 2-4, wenn der Patient gut informiert ist und seine Lebenserwartung 10-15 Jahre beträgt.
 2. der Patient die Nebenwirkungen anderer Behandlungsformen nicht akzeptiert
 3. bei gut informierten Patienten mit hohen PSA-Werten mit wenig Aussicht auf Heilung
- bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom der Stadien T3 und T4
 - bei asymptomatischen Patienten mit gut oder moderat differenzierten Tumoren und einer nur kurzen Lebenserwartung
- bei metastasiertem Prostatakarzinom
 - bei wenigen Patienten, die symptomfrei sind und bei denen der Tod voraussichtlich bald eintritt

Die Indikation zur radikalen Prostatektomie mit dem Ziel der Heilung steht bei Patienten mit Tumorstadium T1b und T2, Nx oder N0 ohne Fernmetastasen und Lebenserwartung über 10 Jahre. Die Option zur operativen Therapie besteht auch bei langer Lebenserwartung und T1a-Stadium und bei T3a-Erkrankung mit Gleason-Score größer 8 und PSA kleiner 20ng/ml.

Eine definitive Radiotherapie ist beim lokalisierten T1c- bis T2c- (N0, M0) Tumor möglich. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit besteht in der transperinealen interstitiellen Brachytherapie. Die hormonalen Therapiemöglichkeiten kommen derzeit nur bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom zum Einsatz.

Ab dem Tumorstadium T3 oder T4 ist mit oder ohne Metastasen mit einer Heilung nicht mehr zu rechnen. Therapieziele sind die Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität (Austrian Health Communication 2005).

In der Jenaer Untersuchungsgruppe fanden sich 10 Patienten mit in der histologischen Untersuchung neu entdecktem Prostatakarzinom (siehe Tabelle 19, Seite 46):

- Bei 5 Patienten lag ein pT2a-Tumor mit Gleason-Score von maximal 5 vor. Die 15-Jahre-Mortalität dieser Prostatakarzinome liegt jedoch unter 14%. Bei all diesen Patienten erfolgte die radikale Zystoprostektomie. Für die Prognose war das Urothelkarzinom der Harnblase der entscheidende Tumor.
- Ein Patient mit pT1a-Tumor und Gleason-Score 6 erhielt eine Hemiprostatektomie vor Anlage einer Jena-Blase und wurde nach der histologischen Untersuchung des Präparates nachresiziert, wobei sich keine weiteren Tumoranteile fanden. Das Risiko des Tumortodes durch das Prostata-Ca liegt nach 15 Jahren bei 44%. Er war jedoch schon zum Zeitpunkt 78 Jahre alt, so dass das Risiko des Todes am Prostatakarzinom zu vernachlässigen ist.
- 3 Patienten mit pT2a- oder pT2b-Prostata-Karzinom erhielten wegen des Urothelkarzinoms eine radikale Zystoprostektomie. Bei einem Gleason-Score bis 5 ist die Wahrscheinlichkeit eines Todes am Prostatakarzinom gering. Auch hier ist das Urothelkarzinom der prognostisch entscheidende Tumor.
- Ein Patient wurde bei einem pT2c-Prostata-Karzinom der Strahlentherapie zugeführt. Der Gleason-Score des Patienten war ebenfalls 5.

Ein Patient hatte bereits präoperativ ein bekanntes Prostatakarzinom. Er wurde mit einer radikalen Zystoprostektomie mit Anlage eines Ileumkonduit therapiert. Im Präparat fanden sich keine weiteren Anteile eines Prostatakarzinoms.

Interessant war, dass in einem Fall ein Rezidiv eines Prostatakarzinoms auftrat, obwohl im Zystoprostektomiepräparat keine Tumoranteile gefunden wurden.

In der Literatur werden insbesondere bei intensiver histologischer Aufarbeitung in etwa 40% der Zystoprostektomiepräparate Prostatakarzinome gefunden (Hautmann und Stein 2005). 20%, davon also insgesamt 8%, können klinisch relevant werden (Revelo et al. 2004). 79% der klinisch relevanten lagen im Apexbereich. Eine Literaturübersicht ergibt die modifizierte Tabelle 36, die an die Arbeit von Hautmann und Stein 2005 angelehnt ist. Die Anzahl der gefundenen Tumoren ist natürlich von der Schnittdicke bei der histologischen Untersuchung abhängig.

Tabelle 36: Inzidenz des Prostata-Karzinoms im Zystektomiepräparat

| Autor | Anzahl | Altersdurchschnitt | Prostata-Ca in % | Step-Section |
|---------------------|--------|--------------------|------------------|--------------|
| Kabalin et al. 1989 | 66 | 64 | 38 | Yes (3mm) |
| Montie et al. 1989 | 84 | 64 | 46 | Yes (4-5 mm) |
| Revelo et al. 2004 | 121 | 67 | 41 | Yes (2-3 mm) |
| Stein et al. 2001 | 843 | 67 | 29 | No |
| Hautmann 2000 | 133 | 60 | 44 | Yes (3 mm) |
| Jenaer Gruppe | 116 | 66 | 9 | No |

Kein Patient verstarb infolge des koinzidenten Prostatakarzinoms im Beobachtungszeitraum. Auch die errechneten Überlebenszeiten ergeben keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Vergleich der Patienten mit vorliegendem koinzidentem Prostata-Karzinom versus kein Prostatakarzinom ($p=0,51$).

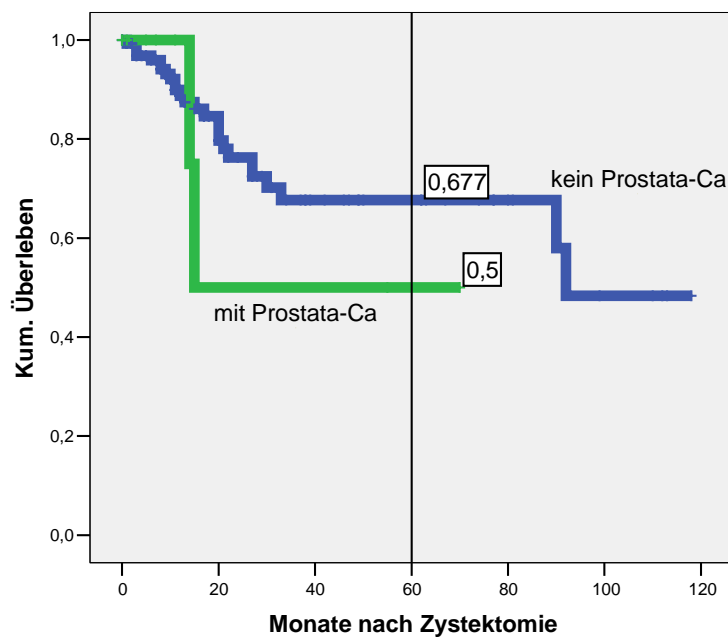


Abbildung 12: Überleben bei koinzidentem Prostata-Karzinom

Die Jenaer Daten weisen darauf hin, dass die Durchführung der Hemiprostatektomie bei entsprechender Voruntersuchung kein erhöhtes Risiko bezüglich des koinzidenten Prostata-Karzinoms in sich birgt.

8.4 Vergleich der Ergebnisse der transurethralen Resektionen mit den Ergebnissen der Zystektomien

Die Frage, ob die Durchführung mehrfacher transurethraler Resektionen zu einem vermehrten Tiefenwachstum der Urothelkarzinome führt, konnte unter Punkt 7.6.1 Seite 47 beantwortet werden. Demnach besteht bei mehrfachen transurethralen Resektionen die Möglichkeit, dass fortschreitende Tumoren zu spät erkannt werden. Eine Festlegung, ab welcher Anzahl von transurethralen Resektionen sich ein erhöhtes Risiko für das Fortschreiten des Tumors ergibt, lässt sich anhand der Jenaer Daten nicht treffen.

In der Literatur wird die Anzahl der durchgeführten Resektionen in ähnlicher Größenordnung angegeben. So beschreiben May et al. 2004 1 bis 16 durchgeführte transurethrale Resektionen, Median 1. Novara et al. untersuchen 2005 prognostische Faktoren für die Überlebensraten, die gehäufte Anzahl von transurethralen Resektionen wurde jedoch nicht untersucht.

Ein sicherer Nachweis, dass mehrfach durchgeführte transurethrale Resektionen auch den Lymphstatus verschlechtern, ließ sich entsprechend Punkt 7.6.2 Seite 47 nicht nachweisen. Da sich jedoch vermehrt T4-Tumoren bei mehrfachen transurethralen Resektionen zeigten, ist dieses Ergebnis unter Umständen nur den geringen Fallzahlen zuzuschreiben.

In 16,8% der Fälle war eine vollständige Tumorsektion durch die vorausgegangene transurethrale Resektion erreicht worden (siehe Punkt 7.6.3 Seite 48). May et al. beschreiben 2004 eine Tumorfreiheit im Zystektomiepräparat in 10 von 230 untersuchten Fällen (23%), eine in etwa gleiche Größenordnung wie in der Jenaer Gruppe.

Mit dem Vergleich des klinischen und des pathologischen Staging beschäftigten sich mehrere Arbeitsgruppen. So wird der Vorteil von wiederholten transurethralen Resektionen bei klinischen T1-Tumoren, bei G3-Tumoren, bei Spänen ohne Muskelanteile und histologisch positiven Spänen in makroskopisch tumorfreien Arealen herausgestellt. Dies wurde im klinischen Verlauf der Jenaer Gruppe bereits berücksichtigt. Dennoch kommt es zu Understaging in beachtenswertem Ausmaß. Ein Vergleich mit Literaturangaben zeigt

Tabelle 37:

Tabelle 37: Literaturdaten zum klinischen Understaging beim Urothelkarzinom

| Klinisches Staging | Autor | Jahr | Gesamtzahl | Understaging in % | Understaging in % Jenaer Population |
|--------------------|----------------|------|------------|-------------------|-------------------------------------|
| Ta | Freeman et al. | 1995 | 182 | 19 | 27* |
| T1 | Freeman et al. | 1995 | 182 | 40 | 55* |
| ≤T1 | Amling et al. | 1994 | 220 | 37 | 51*/37** |
| | Freeman et al. | 1995 | 182 | 34 | |
| | Dutta et al. | 2001 | 78 | 37 | |
| | Ficarra et al. | 2004 | 156 | 42,9 | |
| pT2 | Ficarra et al. | 2004 | 156 | 74,3 | 44 |
| Alle T-Kategorien | Pagano et al. | 1991 | 261 | 44 | 39,9 |
| | Soloway et al. | 1994 | 130 | 41,5 | |
| | Ghoneim et al. | 1997 | 1026 | 62 | |
| | Cheng | 2000 | 105 | 52,3 | |
| | Chang | 2001 | 169 | 46 | |

* Das Abbrechen der TUTUR wegen endoskopisch nicht beherrschbarer Tumoren ist nicht berücksichtigt

** Abbruch der TUTUR bei endoskopisch nicht beherrschbarem Tumor berücksichtigt

In der Literatur wird in den klinischen Kategorien Ta und T1 ein geringerer Anteil von Understaging als in der Jenaer Population beschrieben. Es ist hierbei zu beachten, dass die Einteilung in der Jenaer Gruppe auch dann in die Kategorien Ta und T1 erfolgte, wenn der Tumor als nicht mittels transurethraler Resektion beherrschbar galt und somit stets eine R2-Resektion erfolgte. Es ist daher zu erwarten, dass invasive Tumoranteile nicht rezidiert wurden. Dies bestätigt sich bei Beachtung dieses Faktus. Ein Anteil von 37% Understaging in dieser Gruppe ist mit den Literaturdaten in etwa gleich. Bei den klinischen T2-Tumoren besteht ein deutlich geringerer Prozentsatz von Understaging als von Ficarra et al. 2004 beschrieben. Der Vergleich über alle T-Kategorien zeigt ein gutes Ergebnis für die in Jena untersuchten Fälle am unteren Rand im Literaturvergleich. Es besteht jedoch immer noch ein Understaging von nahezu 40%. Häufig handelt es sich dabei um gering differenzierte Tumoren.

Wie unter 7.6.4 Seite 50 dargestellt, fand sich in 9,9% der Fälle ein ungünstigeres Grading im Zystoprostatektomiepräparat. Die Fälle waren zumeist mit einer ungünstigeren Tiefenausdehnung des Urothelkarzinoms verbunden. Dass schlecht differenzierte Tumoren invasiver wachsen ist erwartungsgemäß.

Die Invasion in Lymph- und Blutgefäße sind keine obligaten Beschreibungen beim Urothelkarzinom, was die Bewertung und den Vergleich der Ergebnisse, wie unter 7.6.5 Seite 51 beschrieben, erschwert. Das gehäufte Auftreten des Befalles im Zystektomiepräparat

erklärt sich aus dem größeren Volumen der Gewebeproben. Ein Nichtbefall bei der transurethralen Resektion schließt tumorpositive Blut- und Lymphgefäße nicht aus. Die Beteiligung der Lymphgefäße zieht nicht in jedem Fall auch einen nachgewiesenen Lymphknotenbefall nach sich.

In der Literatur wird das Auftreten eines multifokalen Urothelkarzinoms als prognostischer Faktor für die Beteiligung der prostatistischen Urethra beschrieben (Donat et al 2003, Elmajian 2001, Nixon et al. 2002, Liedberg et al 2003). Nixon et al finden ein 15fach erhöhtes Risiko für ein urethrales Transitionalzell-Karzinom bei Vorliegen eines multifokalen Tumors. In der untersuchten Gruppe von 192 Patienten gab es keine Beteiligung der prostatistischen Urethra, wenn kein Carcinoma in situ oder ein multifokaler Tumor vorlag. Donat et al. benennen die Multifokalität des Tumors ebenfalls als Risikofaktor für die Beteiligung der Prostata. Auch in der untersuchten Jenaer Patientengruppe finden sich statistisch signifikant mehr Fälle von Multifokalität bei den pT4-Tumoren ($p=0,045$). Auch finden sich bei Multifokalität nahezu doppelt so viele T4- wie T3-Tumoren, was eine schnellere Invasion des Tumors besonders in die Prostata widerspiegelt. Das Auftreten multifokaler Blasen Tumoren bei den transurethralen Resektionen sollte bei der Wahl des Operationsverfahrens beachtet werden, wobei die Multifokalität als alleiniger Fakt eine prostatasparende Operation nicht ausschließt.

Auch das Carcinoma in situ stellt einen Risikofaktor einer Beteiligung von prostatistischer Urethra und Prostata dar (Wood et al 1989, Donat et al. 2001, Nixon et al. 2002, Liedberg et al. 2003). So zeigen Wood et al. im eigenen Patientengut eine Prostatabeteiligung von 75%, wenn ein Carcinoma in situ allein oder in Verbindung mit einem papillären oder invasiven Tumor auftritt. Auch Nixon et al finden bei einem Carcinoma in situ der Blase in 31,3% einen Befall der prostatistischen Urethra, und sie beschreiben bei dieser Konstellation ein 12fach erhöhtes Risiko. Das Auftreten eines Karzinoms in der prostatistischen Harnröhre ohne Vorliegen eines Carcinoma in situ der Blase liegt nur bei 4,5%. Liedberg et al weisen bei 46% ihrer Fälle mit vorhandener Prostatabeteiligung ein Carcinoma in situ im Trigonum der Harnblase nach. Auch in der untersuchten Jenaer Population finden sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den bei den transurethralen Resektionen nachgewiesenen Carcinomata in situ und dem Auftreten von T4-Tumoren. Der statistische Beweis scheidert jedoch an den niedrigen Fallzahlen ($p=0,062$)

Die Lage der Tumoren in der Harnblase hat entscheidenden Einfluss auf die Beteiligung der Urethra und der Prostata. So ist, wie bereits erwähnt, die direkte Ausdehnung des Harnblasenkarzinoms in die prostatistische Harnröhre als häufigster Ausbreitungsweg des Urothelkarzinoms in benachbarte Organe beschrieben (Schellhammer et al. 1977). Donat et

al. benennen 2001 die Lokalisation des Tumors in Trigonum und Blasenhalss als Risikofaktor der Prostatabeteiligung. Bei den Untersuchungen der Jenaer Gruppe lassen sich diese Aussagen wieder erkennen. So fand sich eine Korrelation zwischen der Beteiligung der Urethra in den der Zystektomie vorausgegangenen transurethralen Resektionen und dem nachgewiesenen Prostata- und Urethrabefall durch den Tumor. Auch die Lage im Blasenauslass führte zu einer vermehrten Urethrabeteiligung. Diese Ergebnisse sind erwartungsgemäß. Interessant jedoch ist die relativ hohe Beteiligung von Prostata und Urethra bei Lage des Tumors an Blasenboden und Blasen hinterwand, auch wenn keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Es erscheint denkbar, dass bei entleerter Harnblase Teile der Hinterwand zum Urothel in Auslassnähe mechanischen Kontakt bekommen, Tumorzellen implantiert werden und so eine erhöhte Beteiligung der Nachbarorgane erklärlich wird. Die Beteiligung der distalen Urethra ist mit 1,4% erwartungsgemäß gering, da die distale Urethra gewöhnlich mit Plattenepithel ausgekleidet ist.

8.5 Prognose des Urothelkarzinoms

Eine gute Prognose haben die papillären und die T1-Urothelkarzinome. Hier besteht das Problem der hohen Rezidivneigung und der späteren Invasivität. Solange die Mukosa nicht überschritten wird, werden 5-Jahres-Überlebensraten bis 85% erreicht (Liedl et al. 2003).

Die Überlebensrate der Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom hängt entscheidend von der Infiltrationstiefe des Tumors ab. Miller untersuchte 1994 die Lebenserwartung bei 365 Patienten nach radikaler Zystektomie. Es werden ähnliche 5-Jahresüberlebensraten bei der Tumorstadien pT1, pT2 und pT3a jeweils von 69-71% beschrieben. Ab Tumorstadium pT3b kam es zu einer signifikanten Lebensverkürzung mit einem 5-Jahres-Überleben von 36%. 1998 publiziert die Deutsche Gesellschaft für Urologie eine 5-Jahres-Überlebensrate bei pT2, pN0-Tumoren mit 70-80% und bei pT3, pN0-Tumoren mit 20-36%. Nach neueren Angaben zeigt die radikale Zystektomie allein bei lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom ohne Systembeteiligung (pN0) eine Heilungsrate von 60% (Otto und Rübber 2003).

Ein weiterer Prognosefaktor ist das Ausmaß des regionalen Lymphknotenbefalles. Miller beschreibt 1994 ein etwas besseres korrigiertes 5-Jahres-Überleben, wenn keine Lymphknoten befallen waren. Im Vergleich von Nichtauftreten versus Auftreten der Lymphknotenmetastasierung werden für Stadium pT1 73% versus 70%, für Stadium pT2 70% versus 71%, für Stadium pT3a 78% versus 69% und Stadium pT3b 43% versus 36%

angegeben. Eine adjuvante Chemotherapie war hierbei nicht berücksichtigt. Alle Patienten im Tumorstadium pN2 verstarben innerhalb von 27 Monaten. Stein et al. beschreiben 2001 eine verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate von 42% bei Befall von bis zu 4 Lymphknoten im Vergleich zu nur 20% bei Befall von 5 und mehr Lymphknoten. Die erweiterte Lymphadenektomie bis zur Aortenbifurkation erbringt laut Poulsen et al. 1998 einen Vorteil bezüglich des krankheitsfreien 5-Jahres-Überleben im Vergleich zur Lymphadenektomie, die sich auf die Fossa obturatoria beschränkt. Dies trifft jedoch nur für Tumoren bis zur Kategorie T3a zu. Als entscheidender Prognosefaktor wird bei positivem Befall der Lymphknoten das Ausmaß der Metastasierung angegeben. Auch andere Autoren beschreiben, dass eine ausgedehnte Entfernung der regionalen Lymphknoten (möglichst über 20 Lymphknoten, Leissner et al 2000) oder eine Ausweitung bis zum Abgang der A. mesenterica inferior vorteilhaft für das 5-Jahres-Überleben sein soll (Abdel-latif 2003). Vieweg et al. beschreiben jedoch den Nutzen einer erweiterten Lymphadenektomie lediglich bei vorliegender N1-Erkrankung, währenddessen bei N2- und N3-Befall keine Vorteile für das Überleben bestehen.

Der Einsatz moderner Chemotherapie hat das 5-Jahres-Überleben bei lokal fortgeschrittenem Blasenkarzinom (positiver Lymphknotenbefall) jedoch deutlich verbessert. Es werden unter adjuvanter Therapie mit verschiedenen Chemotherapeutika (MVAC, Gemcitabin/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel) 5-Jahres-Überlebenszeiten von 40 bis 54% erreicht (Lehmann et al. 2003, Lehmann et al. 2002, Von der Maase et al. 2000). Die Behandlung ist aufgrund der Toxizität für die Patienten jedoch nicht immer zu tolerieren.

Die medianen Überlebenszeiten bei metastasierten Urothelkarzinomen liegen trotz Einsatzes von systemischen Chemotherapeutika nur bei bis zu 15 Monaten (Lehmann et al. 2003).

Eine zusammenfassende Darstellung erstellt Jost 2003 aus Literatur der Jahre 2001 bis 2003, die hier modifiziert in Tabelle 38 dargestellt wird:

Tabelle 38: Überlebensraten bei Urothelkarzinom (Literatur)

| Primär-tumor | Nll.-Metastasen | Fern-Metastasen | Rezidivrisiko/Prognose nach DeVita | 5-Jahres-Überleben nach kurativer Zystektomie |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Ta (papillär) | N0 | M0 | Mehrheit mit Rezidiven <30% höheres Stadium | T0, Ta, Tis: 85% |
| Tis | N0 | M0 | Mehrheit mit Rezidiven >30% höheres Stadium | |
| T1 | N0 | M0 | Meist high-grade, oft mit multifokalem Tis, 50% Rezidive nach einem und 80% nach 3 Jahren, 50-80% muskelinvasiv in 5 Jahren | pT1 N0: 64-76% |
| T2 | N0 | M0 | 5-Jahres-Überleben ca. 57% | pT2 pN0: 68-77% |
| T3a-4a | N0 | M0 | 5-Jahres-Überleben ca. 31% | pT3 pN0: 49-55% pT4a pN0: 32-44% |
| T4b | N0 | M0 | 5-Jahres-Überleben ca. 24% | |
| Jedes T | N1-3 | M0 | 5-Jahres-Überleben ca. 14% | pTx N+: 26-31% |
| Jedes T | Jedes N | M1 | | Medianes Überleben mit Chemotherapie ca. 1 Jahr |

Novara et al. untersuchen 2005 weitere Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben bei Urothelkarzinomen und vergleichen mit Studien der vergangenen Jahre. Wie oben beschrieben werden als prognostische Faktoren die Invasionstiefe und der Lymphknotenbefall benannt. Bezüglich des Alters, des Tumorgradings und der vaskulären und perineuralen Invasion bestehen unterschiedliche Angaben, wobei in der Mehrzahl der Publikationen keine signifikanten Korrelationen beschrieben werden.

Das errechnete 5-Jahresüberleben ohne Klinikletalität lag in der Jenaer Population bei der Gruppe der papillären und T1-Tumoren bei 95%, also etwas günstiger als im Literaturvergleich. Auch die T2-Tumoren zeigten in Jena ein besseres Überleben von 83,2% versus ca. 77% in der Literatur. Das Überleben bei den T3-Tumoren lag mit 47,2% knapp unter dem erwarteten Bereich. Die T4-Tumoren haben eine erwartungsgemäße Prognose bezüglich des 5-Jahres-Überlebens. In der Literatur wird zumeist keine eindeutige Angabe bezüglich der angeführten Überlebenszeiten gemacht, insbesondere ob nur die

tumorspezifische Überlebenszeit berechnet ist oder die Krankenhausmortalität einbezogen wurde.

Von großem, prognostischem Wert ist, ob die Blasenwand überschritten wurde (Jost 2003), da dann die Überlebensrate deutlich absinkt. Auch in der untersuchten Patientengruppe findet sich ein signifikant schlechteres Überleben ab der Kategorie T3, so dass diese Aussage bestätigt wurde.

Weiterhin fanden sich die oben genannten Aussagen über den prognostischen Wert der Lymphknotenbeteiligung in der untersuchten Patientengruppe bestätigt. Eine signifikant schlechtere Überlebensrate war bei Lymphknotenbefall der Kategorie N2 nachweisbar, die progressionsfreie Zeit war sowohl für N1- als auch für N2-Tumoren verkürzt.

Bei Novara et al. 2005 ist das Grading des Tumors nicht als einzelner prognostischer Wert für das Überleben der Patienten beschrieben. Auch in der untersuchten Jenaer Population lassen sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge erkennen.

In der von Novara et al. 2005 untersuchten Literatur gab es zum Überleben bei Venen- und Lymphgefäßbeteiligung konträre Ergebnisse, wobei überwiegend keine Korrelationen gefunden wurden. In der Jenaer Gruppe war eine schlechtere Prognose bei Veneninvasion erkannt worden, der statistische Beweis für die Lymphgefäßbeteiligung verfehlte nur knapp die Signifikanzgrenze. Als Ergebnis für den klinischen Alltag ist festzustellen, dass eine Beteiligung von Lymphgefäßen und Venen tendenziell als ungünstiger für die Prognose zu werten sind.

Das Auftreten von multifokalen Tumoren oder Carcinoma in situ sind in der Literatur nicht als prognostische Faktoren beschrieben worden. Beides beeinflusste das Überleben der Patienten auch in der untersuchten Jenaer Patientengruppe nicht.

Bei der Analyse der Überlebensdaten muss beachtet werden, dass die Zahl der Zystektomien an der Universität Jena in den letzten Jahren stark angestiegen war. Daher waren die Nachbeobachtungszeiten für statistische Aussagen teilweise zu kurz. Dies zeigte sich bei den Untersuchungen bei Befall von Urethra, Prostata und Samenblasen. So fand sich bei Beteiligung der prostatistischen Urethra eine geschätzte Überlebenszeit von 43,5 Monaten, bei Beteiligung der Prostata eine geschätzte Überlebenszeit von 27 Monaten und bei Samenblasenbeteiligung von 11 Monaten. Dennoch konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen bezüglich des Überlebens nicht nachgewiesen werden.

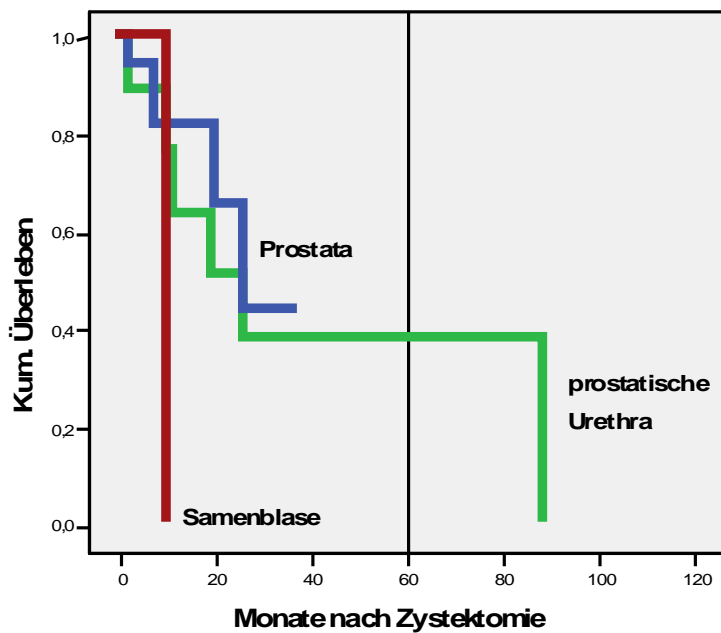


Abbildung 13: Überleben bei Beteiligung von Urethra, Prostata und Samenblasen

Bei oberflächlichen Harnblasentumoren mit Beteiligung der prostatistischen Urethra geben Herr et al. 1999 die 15-Jahres-Überlebensrate mit 82% an, wenn das Prostatastoma nicht befallen war. Esrig et al. 1996 finden nach radikaler Zystektomie ein 5-Jahres-Überleben von 74,3% bei urethralem Befall ohne Stromabeteiligung. Im untersuchten Jenaer Patientengut zeigte sich jedoch nur ein geschätztes 5-Jahres-Überleben von 38,1%. Es ist zu fragen, ob die standardisierte histologische Aufarbeitung jegliche stromale Prostatabeteiligung wirklich erfassen konnte. In der verglichenen Studie erfolgte keine Angabe zur durchgeführten histologischen Aufarbeitung.

Bei Befall der Vorsteherdrüse verschlechtert sich die Prognose, wenn das Stroma der Prostata infiltriert ist. Das wird auch in der Jenaer Population deutlich. Die Überlebenszeiten waren in bei Beteiligung der prostatistischen Urethra und bei Befall von Ductus und Acini der Prostata nicht signifikant schlechter als in der Gesamtpopulation. Im Gegensatz dazu zeigt die stromale Invasion eine signifikante Verringerung des Überlebens. Das Einbrechen des Tumors durch die Basalmembran der prostatistischen Ductus in das Stroma im Zystoprostatektomiepräparat war bei Untersuchungen von Wishnow und Ro 1988 bei fünf von fünf Patienten mit dem Auftreten von Metastasen verbunden. Ein nichtinvasiver intraurethraler oder ductaler Tumor soll die Überlebenszeit bei T3b-Tumoren nicht reduzieren (Esrig et al. 1996). Herr und Donat fanden 1999 bei oberflächlichen Blasentumoren mit stromaler Prostatabeteiligung 15-Jahres-Überlebensraten von 48%. Bei der stromalen

Invasion hängt die Prognose entscheidend vom Weg der Invasion ab. Es besteht eine bessere Prognose mit 15-Jahres-Überleben von 75% bei intraurethralem Ausbreitungsweg versus 9 % bei nichtorgangebundener extravesikaler Ausbreitung. Esrig et al. 1996 fanden nach Zystektomie eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 35,8% bei urethralem Befall mit Stromainvasion, bei extravesikaler Stromainvasion zeigten sich Raten von 21%. Volkmer et al. 2003 geben 5-Jahresüberleben nach Zystektomie bei stromaler Prostatabeteiligung von 41,1%, das 5-Jahres-progressionsfreie Intervall lag bei 32,1%. Festzustellen bleibt, dass die Stromabeteiligung der Prostata prognostisch ungünstig ist und Infiltration der Prostata pagetoid entlang der Mukosa eine bessere Prognose birgt, als beim extravesikalen Ausbreitungsweg. Im untersuchten Patientengut war bei 13 von 18 Fällen mit Prostatabeteiligung auch eine Stromainfiltration zu erkennen. In 5 Fällen ist ein extravesikaler Infiltrationsweg anzunehmen. Dies erklärt die geschätzte mittlere Überlebenszeit von 27 Monaten.

Daneshmand et al. (2004) untersuchten in einer Beobachtungszeit von 1971-2001 132 Männer mit extravesikaler Ausbreitung des Urothelkarzinoms in die Prostata und Samenblase. Sie werteten das klinische Outcome und das rezidivfreie Intervall aus. Patienten mit Ausbreitung über die prostatiche Urethra wurden ausgeschlossen. Hierbei fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit prostaticher Stroma- und Samenblasenbeteiligung und Patienten mit alleiniger Samenblasenbeteiligung. Das 5-Jahres-Überleben für jegliche Samenblasenbeteiligung lag bei 10% und war signifikant schlechter als das der stromalen Prostatabeteiligung (38%) ohne Samenblaseninvolvierung und lag gleich zur Gruppe der T4b-Tumoren (7%). Das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben lag bei Samenblasenbeteiligung bei 14% und war ebenfalls schlechter als bei prostaticher Stromainvasion allein (68%), aber gleich zu der Gruppe der T4b-Tumoren (25%). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Beteiligung der Samenblasen als T4b-Tumor klassifiziert werden sollte. Volkmer et al. 2003 geben bei jeglicher Samenblasenbeteiligung an, dass von den untersuchten 30 von 1125 zystektomierten Patienten mit Samenblasenbeteiligung keiner eine Überlebenszeit von 5 Jahren erreichte. In der Jenaer Gruppe fanden sich 4 Patienten mit Samenblasenbeteiligung. Ein Patient verstarb bei kardialer Dekompensation 4 Wochen nach Zystektomie. Ein Patient zeigte jedoch 4 Monate nach Zystektomie Metastasen und verstarb nach 11 Monaten. Zwei Patienten lebten zum Zeitpunkt des Studienabschlusses (8 und 10 Monate), einer wies jedoch bereits einen Monat nach Zystektomie Metastasen auf. Die Prognose gestaltet sich demnach auch in der untersuchten Jenaer Gruppe sehr ungünstig.

9 Schlussfolgerungen

Das Harnblasenkarzinom ist der vierthäufigste Tumor des Mannes in Europa. Die Ansprüche der betroffenen Patienten an die erreichbare Lebensqualität trotz Tumorleiden steigen. Die Entwicklung neuer Behandlungsverfahren, wie die Anlage der „Jenaer Harnblase“, soll diesen Anforderungen gerecht werden.

Bei der „Jenaer Harnblase“ wird die Ausdehnung der Tumorchirurgie vermindert, um eine verbesserte Lebensqualität, insbesondere im Hinblick auf Kontinenz und Potenz, zu erreichen. Dies sollte jedoch nicht in einer Progression des Tumorgeschehens münden. Bei dieser Operationstechnik werden Anteile von Urethra, Prostata und Samenblasen erhalten. Die Häufigkeit des Befalls dieser Strukturen ist daher von großem Interesse. Deshalb wurden die Patientendaten, die Ergebnisse der transurethralen Resektionen und die Ergebnisse der pathologischen Untersuchung der Zystoprostatektomiepräparate von 148 männlichen Patienten ausgewertet, die vom 1.1.1996 bis zum 31.12.2005 an der Universitätsklinik für Urologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena aufgrund eines Harnblasenkarzinoms zystektomiert wurden.

Die transurethrale Resektion zeigt beim invasiven Harnblasenkarzinom im untersuchten Patientengut ein Understaging von fast 40%. Dies betrifft insbesondere erwartete T1- und T2-Tumoren und Tumoren mit geringer Differenzierung. Klinisch ist dies besonders bei den erwarteten T1-Tumoren relevant.

Eine Beteiligung von Urethra und Prostata ließ sich bei je 12,2% der zystektomierten Patienten nachweisen. Der Befall der Samenblasen ist mit 2,7% selten.

Die standardisierte histologische Aufarbeitung der Prostata kann die wirkliche Beteiligung der Prostata beim Harnblasenkarzinom nicht sicher widerspiegeln. Andere histologische Aufarbeitungen mit Großschnitttechnik (whole mount sectioning) zeigen wesentliche höhere Raten einer Tumorbeteiligung der Prostata an. Dieser Fehler hatte jedoch keinen Einfluss auf die Prognose des Tumorgeschehens.

Das Auftreten multifokaler Tumoren und begleitender Carcinomata in situ findet sich gehäuft bei T4-Tumoren. Ihr Auftreten führt innerhalb dieser Gruppe jedoch nicht zu verkürzten Überlebenszeiten. Bei der Wahl des Operationsverfahrens ist daher zu beachten, dass ein prostatasparender Eingriff in diesen Fällen nicht zu empfehlen ist.

Eine Tumorbeteiligung von Urethra und Blasenauslass bei der transurethralen Resektion führen zu vermehrter Beteiligung von prostaticher Urethra und Prostata. Die Zystektomie mit partiellem Prostataerhalt ist hierbei ebenfalls kontraindiziert. Es bestehen ebenfalls Hinweise

darauf, dass Tumoren an Blasenboden und Blasen hinterwand eine gehäufte Mitbeteiligung von prostatisther Urethra und Prostata bewirken.

Die Tumorbeteiligung führt vom Befall der prostatisthen Urethra über den Befall der Prostata bis zur Beteiligung der Samenblasen zu einer ungünstigeren Prognose bezüglich des progressionsfreien Intervalls. Über die Gesamtprognose kann anhand der vorliegenden Daten noch keine abschließende Bewertung gegeben werden.

Das Auftreten eines koinzidenten, bei der histologischen Untersuchung des Zystoprostektomiepräparates neu entdeckten Prostatakarcinoms hatte bei der Behandlung des invasiven Harnblasenkarzinoms keinen Einfluss auf die Prognose und besitzt deshalb nur eine untergeordnete Bedeutung für die Lebenserwartung bei Patienten mit invasivem Urothelkarzinom der Harnblase.

Die operative Behandlung des invasiven Harnblasenkarzinoms muss sich am Tumorgeschehen und den individuellen Bedürfnissen der Patienten orientieren. Die Methode der Zystektomie mit partiellem Prostataerhalt und die Anlage der „Jenaer Harnblase“ sind ein möglicher Behandlungsweg. Anhand weiterer, längerfristiger Studien sollte an der Urologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität die Einordnung dieses neuen Verfahrens in die Therapie des invasiven Harnblasenkarzinoms untersucht werden.

10 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Latif M, Abol-Enein H, Ghoneim MA
Nodal involvement in invasive bladder cancer
J Urol 2003; 169: 1516
2. Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG:
Indications for urethrectomy in men undergoing single stage radical cystectomy for bladder cancer.
J Urol 1984; 131: 657ff
3. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ:
Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer.
JAMA 1998; 280: 975-980
4. Amling CL, Trasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF
Radical cystectomy for stage Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder
J Urol 1994; 151: 31-5
5. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, van Poppel H, Schmid H-P, Wolff JM, Zattoni F
European Association of Urology-Guidelines on prostate cancer
Eur. Urol. 2005; 48(4): 546-551
6. Austrian Health Communication:
Prostatakarzinom.
<http://www.akh-consilium.at/daten/prostatakarzinom.htm>, 07.07.2005
7. Badalament RA, Ortolano V, Burgers JK:
Recurrent or aggressive bladder cancer. Implications for adjuvant intravesical therapy.
Urol Clin N Am 1992; 19: 485-498
8. Balaji KC, McGuire M, Grotas J, Grimaldi G, Russo P:
Upper tract recurrences following radical cystectomy: an analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation.
J Urol. 1999; 162(5): 1603-1606
9. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F:
Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort.
J Urol 1999, 161: 1494-1497
10. Becker N, Wahrendorf J:
Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990 / Atlas of Cancer Mortality in the Federal Republic of Germany 1981-1990.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York; 1997 3. Aufl. 736 pp.

11. Bichler KH, Becker G, Bokemeyer C, Braunwald H, Buck G, Dammann F, Feil G, Krause FS, Lahme S, Preßler H, Strohmaier WL, Zumbrägel A
Harnblasenkarzinom: Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge
Interdisziplinäres Tumorzentrum Klinikum Eberhard-Karls-Universität
TübingenStand: September 2000
12. Bjerre BD, Johansen C, Steven K:
Sexological problems after cystectomy: bladder substitution compared with ileal
conduit diversion.
Scan J Urol Nephrol 1998; 32: 187-193
13. Breul J, Zimmermann F, Dettmer, Paul R:
Prostatakarzinom in Manual Urogenitale Tumoren .
Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München; 2003; 1-42
14. Chang BS, Kim HL, Yang XJ, Steinberg GD
Correlation between biopsy and radical cystectomy in assessing grade and depth of
invasion in bladder urothelial carcinoma
Urology 2001, 57: 1063-6
15. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL et al.
Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens.
Correlation with 105 matched cystectomy specimens
Am J Clin Pathol 2000; 113: 275-9
16. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW,
Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J:
Results of conservative management of clinically localized prostate cancer.
N Engl J Med 1994; 330: 242-248
17. Daneshmand S, Sten JP, Lesser T, Quek ML, Nichols PW, Miranda G, Cai J, Groshen
S, Skinner EC, Skinner DG:
Prognosis of seminal vesicle involvement by transitional cell carcinoma of the
bladder.
J Urol. 2004, 172: 81-84
18. Deutsche Gesellschaft für Urologie:
Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms.
Urologe A 1998; 37: 440-457
19. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.:
Rauchen – Zahlen und Fakten
www.krebsgesellschaft.de/rauchen_datenzahlenfakten/1050.html; 23.11.2006
20. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA :
Cancer: Principles and Practice of Oncology
Lippincott Williams & Wilkins; 6th Edition 2001: 1352-1361

21. Donat M, Genega E, Herr H, Reuter V:
Mechanism of prostatic stromal invasion in patients with bladder cancer: Clinical relevance.
J Urol 2001; 165: 1117-1120
22. vom Dorp F, Kausch I, Jocham D
Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms
Deutsches Ärzteblatt 2007; 12: 797-802
23. Dutta SC, Smith JA Jr, Shapell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS:
Clinical understaging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy
J Urol 2001; 166: 490-3
24. Elmajian D:
Indications for urethrectomy.
Seminars in Urol Oncol 2001; 19: 37-44
25. Esrig D, Freeman JA, Elmajian DA, Stein JP, Chen SC, Groshen S, Simoneau A, Skinner EC, Lieskovsky G, Boyd SD, Cote RJ, Skinner DG:
Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion.
J Urol 1996; 156(3): 1071-1076
26. Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF:
The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate.
Cancer 1993; 71:3993-4001
27. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen S, Groshen S, Lieskovsky G, Boyd SD, Skinner DG
Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction.
Cancer 1995; 76: 833-9
28. Frohneberg D
Muskelinvasives Harnblasenkarzinom
Deutsches Ärzteblatt 2007; 13: 868-872
29. Game X, Soulie M, Seguin P, Vazzoler N, Tollon C, Pontonnier F, Plante P:
Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality.
Eur Urol 2001; 39: 525-529
30. Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA, El-Attar IA, Ashamallah A:
Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases.
J Urol 1997; 158: 393-9

31. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.:
Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends.
Saarbrücken ,5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, 2006, S.68-70
32. Goebell PJ, vom Dorp F, Rödel C, Frohneberg D, Thüroff JW, Jocham D, Stief C,
Roth S, Knüchel R, Schmidt KW, Kausch I, Zaak D, Wiesner C, Miller K, Sauer R,
Rübgen H:
Nichtinvasives und invasives Harnblasenkarzinom.
Urologe 2006; 45: 873-885
33. Golka K, Goebell PJ, Rettenmeier AW:
Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms
Deutsches Ärzteblatt 2007; 11: 719-723
34. Golka K, Rettenmeier AW, Goebell PJ:
Harnblasenkarzinom – Ursache und Möglichkeiten der Vermeidung.
Der Urologe 2006; 3: 361-367
35. Hardemann SW, Soloway MS:
Urethral recurrence following radical cystectomy.
J Urol 1990; 144: 666-669
36. Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, Boyd S, Lieskowsky G, Skinner DG:
Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal
conduit, or cutaneous or urethral kock pouch.
J Urol 1999; 162: 77-81
37. Hassan JM, Cookson MS, Smith JA, Johnson DL, Chang SS:
Outcome in patients with pathological carcinoma in situ only disease at radical
cystectomy.
J Urol 2004, 172:882-884
38. Hastie KJ, Hamdy FC, Collins MC, Williams JL:
Upper tract tumours following cystectomy for bladder cancer. Is routine intravenous
urography worthwhile?
Br J Urol. 1991; 67(1): 29-31
39. Hautmann RE, Simon J:
Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: path failure and impact on
function in men.
J Urol 1999; 162(6): 1963-1966
40. Hautmann RE, Stein JP:
Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer:
a step in the wrong direction.
Urol. Clin. N Am 2005; 32: 177-185
41. Hautmann RE, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG:
Geänderte Indikationen zur Harnableitung.
Deutsches Ärzteblatt 2007; 16: 1092-1097

42. Helmert U, Bronder E, Klimpel A, Pomer W, Molzahn M, Greiser E:
Risikofaktoren für das Urothelkarzinom: Ergebnisse der Berliner Urothelstudie (BUS).
Gesundheitswesen 2000; 62(5): 270-274
43. Henningsohn L, Wijkstrom H, Dickman PW, Bergmark K, Steineck G:
Distressful symptoms after radical cystectomy with urinary diversion for urinary
bladder cancer: a Swedish population-based study.
Eur Urol 2001; 40: 151-162
44. Herr HW, Donat SM:
Prostatic tumor relapse in patients with superficial bladder tumors: 15 years outcome.
J Urol 1999; 161: 1854-57
45. Hillyard RW, Ladaga I, Schellhammer PF:
Superficial transitional carcinoma of the bladder associated with mucosal involvement
of the prostatic urethra: Results of treatment with intravesical bacillus Calmette-
Guerin.
J Urol 1988; 139: 290-293
46. Honda N, Yamada Y, Okada M, Aoki S, Kamijyo A, Taki T, Mitsui K, Hibi H,
Fukatsu H:
Clinical study of transitional cell carcinoma of the prostate associated with bladder
transitional cell carcinoma.
Int J Urol. 2001;8(12): 662-8
47. Huguet-Perez J, Palou J, Millan-Rodriguez F, Salvador-Bayarri J, Villavicencio-
Mavrich H, Vicente-Rodriguez J:
Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer.
Eur Urol. 2001; 40(3): 318-323
48. Huguet J, Palou J, Serrellach M, Balcells FJS, Salvador J, Viavencio H:
Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder.
Eur Urol 2003; 43: 495-498
49. Iselin CE, Robertson GN, Webster GD, Vieweg J, Paulson DF:
Does prostate transitional cell carcinoma preclude orthotopic bladder reconstruction
after radical cystoprostatectomy for bladder cancer?
J Urol 1997; 158: 2123-2126
50. Jakse G
Nierenbecken- und Harnleiterkarzinom.
In: Rübber H: Uroonkologie.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2.Aufl. 1997: 57-63
51. Kakizoe T, Tobisu K:
Transitional cell carcinoma of the urethra in men and women associated with bladder
cancer.
Japan J Clin Onc 1998; 28: 357-359

52. Kuczyk M, Turkery L, Hammerer P, Ravery V:
Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer?
Eur Urol 2003; 44: 57-64
53. Kulaksizoglu H, Toktas G, Kulaksizoglu IB, Aglamis EA, Ünlüer E:
When should quality of life be measured after radical cystectomy?
Eur Urol 2002; 42: 350-355
54. Jakse G, Stöckle M, Lehmann J, Otto T, Krege S, Rübber H
Metastasiertes Harnblasenkarzinom
Deutsches Ärzteblatt 2007; 15: 1024-1028
55. Johnson DE, Hogan JM, Ayala AG:
Transitional cell carcinoma of the prostate – a clinical morphological study.
Cancer 1972; 2: 287-293
56. Johnson DE, Wishnow KI, Tenney D:
Are frozen-sections examinations of ureteral margin required for all patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer?
Urology 1989; 33: 451-454
57. Jost L:
Das Urothelkarzinom.
Schweiz Med Forum Nr. 25 18. Juni 2003 585-591
58. Kenworthy P, Tanguay S, Dinney CP:
The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter.
J Urol. 1996; 155(2): 501-503.
59. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Koper NP, Verbeek AL, Debruyne FM:
Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the Dutch South-East Co-Operative Urological Group.
BJU 1994; 73: 164–171
60. Knowles MA:
The genetics of transitional cell carcinoma: progress and potential clinical application.
BJU International 1999; 84: 412-427
61. Kulkarni JN, Pramesh CS, Rathi S, Pantvaidya GH:
Long-term results of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy.
BJU International 2003; 91: 485-488
62. Laven BA, Alsikafi NF, Yang XJ, Brendler CB:
Minor modifications in apical dissection of radical retropubic prostatectomy in patients with clinical stage T2 prostate cancer reduce positive surgical margin incidence.
Urology 2004; 63: 95-98

63. Lebret T, Herve JM, Barre P, Gaudez F, Lugagne P, Barbagelatta M, Botto H:
Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder: predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral froze sections during prostate-cystectomy.
Eur Urol 1998; 33: 170-174
64. Lebret T, Herve JM, Yonneau L, Molinie V, Barre P, Lugagne PM, Butreau M, Migt L, Botto H:
After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer?
Eur Urol 2002; 42:344-349
65. Lee KT, Li MK, Cheng WS, Foo KT:
The impact of a modified ilial neobladder on the lifestyle and voiding patterns in Asian patients.
Br J Urol 1998; 81: 705-708
66. Lehmann J, Retz M, Hack M, Siemer S, Stöckle M:
Systemische Chemotherapie des Urothelkazinoms.
Onkologie 2003; 26(4): 18-25
67. Lehmann J, Retz M, Stöckle M:
Chemotherapy in the post-MVAC ea: the case for adjuvant chemotherapy.
World J Urol 2002; 20:144-150
68. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK:
Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: significance for staging and prognosis.
Br J Urol Int 2000; 85: 817-823
69. Liedberg F; Chebil G; Davidsson T; Malmström PU; Sherif A; Månsson W:
Transitional cell carcinoma der Prostata im Zystoprostatektomiepräparat. Transitional cell carcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens.
Aktuelle Urologie 2003; 34 (5); 333-6
70. Liedl B, Zaak D, Schwaibold H, Hungerhuber E, Zimmermann F, Treiber U, Weiss M:
Harnblasenkarzinom in Manual Urogenitale Tumoren. Tumorzentrum München
W. Zuckschwerdt Verlag München; 2003;43-78
71. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF:
Gemcitabine and Cisplatin versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phaser III study.
J Clin Oncology 2000; 17: 3068-3077

72. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H:
Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without
neoadjuvant therapy.
J Clin Oncol 2003; 21: 690-696
73. Manson A, Manson W:
When the bladder is gone: quality of life following different types of urinary
diversion.
World J Urol 1999; 17: 211-218
74. Malkowicz SB, Nicholz P, Lieskovsky G, Boyd SD, Huffmann J, Skinner DG:
The role of cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer
(PA, P1, PIS and P2).
J Urol 1990;144: 641-645
75. Mahadevia PS, Koss LG, Tar IJ:
Prostatic involvement in bladder cancer – prostate mapping in 20 cystoprostatectomy
specimens
Cancer 1986; 58:2096-2102
76. May M, Helke C, Nitzke T, Vogler H, Hoschke B:
Survival rates after radical cystectomy according to tumor stage of bladder carcinoma
at first presentation.
Urol Int 2004; 72: 103-111
77. Meinhardt W, Horenblas S:
Sexuality preserving cystectomy and neobladder (SPCN): functional results of a
neobladder anastomosed to the prostate.
Eur Urol 2003; 43: 646-650
78. Miller K:
Ergebnisse der radikalen Zystektomie beim Harnblasenkarzinom.
In: Otto U, Bach F: Aktuelle Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms.
Zuckerschwerdt Verlag München, 1994: S 94
79. Montie JE, Wojno K, Klein E, Pearsall C, Levin H:
Transitional cell carcinoma in situ of the seminal vesicles: 8 cases with discussion of
pathogenesis and clinical and biological implications.
J Urol 1997, 158: 1895-1898
80. Mootha R, Mezzinoglu B, Kattan M, Wheeler T, Lerner S:
Transitional cell carcinoma of the prostate in radical cystectomy specimens.
J Urol 1997; 157: 382 (Abstr.)
81. Mufti GR, Singh M:
Transitional cell tumours of renal pelvis and ureter - diagnostic considerations.
Indian J Cancer. 1988; 25(4): 191-196

82. Nshiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, Ohshima S, Fujimoto K, Hirao Y, Fukushima M, Ogawa O:
Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan.
Eur Urol 2004;45: 176-181
83. Nixon R, Chang S, Lafleur B, Smith J, Cookson M:
Carcinoma in situ and tumour multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder.
J Urol 2002; 167:502-505
84. Novara G, Ficarra V, Alrabi N, Dalpiaz O, Martignoni G, Galfano A, Cavalleri S, Artibani W:
Prognostic factors in a recent series of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer.
Urol Int 2005; 75: 10-16
85. Orihuela E, Herr HW, Whitmore WF:
Conservative treatment of superficial transitional cell carcinoma of prostatic urethra with intravesical BCG.
Urology 1989; 34(5): 231-237
86. Otto T, Rübber H:
Operative Therapie des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms.
Onkologie 2003; 26(4): 2-5
87. Pagano F, Bassi P, Drago Ferrante GL, Piazza N, Abatangelo G, Pappagallo G, Garbeglio A:
Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of prostate in patients with a concurrent bladder cancer? A necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement.
J Urol 1996; 155(1): 244-247
88. Pagano F, Bassi P, Galetti TP:
Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification.
J Urol 1991; 145: 45-50
89. Paiss T, Wöhr G, Hautmann R, Mattfeldt T, Müller M, Haeussler J, Vogel W:
Some tumours of the bladder are polyclonal in origin.
J Urol 2002; 167: 718-723
90. Pinthus JH, Nam RK, Klotz LH:
Prostate sparing radical cystectomy – not for all, but an option for some.
Can J Urol 2006; 13: 81-87

91. Poulsen AL, Horn T, Steven K:
Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall.
J Urol. 1998; 160: 2015-2019; Abstract
92. Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook F, Smith JA, Shappell SB:
Incidence and location of prostate and urothelial Carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery.
J Urol 2004, 171: 646-651
93. Ro JY, Ayala AG, el-Naggar A, Wishnow KI:
Seminal vesicle involvement by in situ and invasive transitional cell carcinoma of the bladder.
Am J Surg Pathol. 1987; 11(12): 951-958
94. Roehrborn CG, Sagalowsky AL, Peters PC:
Long-term patient survival after cystectomy for regional metastatic transitional cell carcinoma of the bladder.
J Urol 1991; 146: 36-39
95. Rübber H:
Uroonkologie.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2.Aufl. 1997: 85-178
96. Sakamoto N; Tsuneyoshi M; Naito S; Kumazawa J:
An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients.
The Journal of urology 1993; 149 (2): 318-321
97. Schellhammer P, Bean M, Withmore W:
Prostatic involvement by transitional cell carcinoma: Pathogenesis, patterns and prognosis.
J Urol 1977; 118: 399-403
98. Schellhammer P, Ladaga LE, Moriarty RP:
Intravesical Bacillus Calmette-Gueri for treatment of superficial transitional cell carcinoma of the prostatic urethra in association with carcinoma of the bladder.
J Urol 1995; 153(1): 53-56
99. Sobin LH, Wittekind C, Wiley-Liss
(2002) TNM Classification of Malignant Tumors. Sixth Edition.
Wittekind und Wagner G. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5.Auflage
100. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova R, Dumont R, Monros JL:
Late oncological occurrences following radical cystectomy in patients with bladder cancer.
Eur Urol 2003; 43: 489-494

101. Soloway MS, Lopez AE, Patel J, Lu Y:
Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and the effect of chemotherapy.
Cancer 1994; 73: 1926-31
102. Srougi M, Dall'oglio M, Nesrallah LJ, Arruda HO, Ortiz V:
Radical cystectomy with preservation of sexual function and urinary continence: description of a new technique.
International Braz J Urol 2003; 29(4): 336-344
103. Stein JP, Skinner DG:
Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a "reference standard" for high-grade, invasive bladder cancer.
BJU International 2003; 92: 12-17
104. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG:
Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density.
J Urol 2003; 170: 35-41
105. Stöckle M, Lehmann J, Krege S, Gschwend JE, Otto T, Rübber H
Therapie und Prognose des lymphogen metastasierten Harnblasenkarzinoms
Deutsches Ärzteblatt 2007; 14: 959-963
106. Sved PD, Gomez P, Nieder AM, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS:
Upper tract tumor after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: incidence and risk factors.
BJU International 2004; 94: 785789
107. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R:
Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients.
J Clin Oncol 2001; 19: 666-675
108. Thüringer Tumorzentrum:
Tumoren des Urogenitaltraktes im Freistaat Thüringen
Februar 2005
109. Tobisu K, Kanai Y, Sakamoto M, Fujimoto H, Doi N, Horie S, Kakizoe T:
Involvement of the anterior urethra in male patients with transitional cell carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy with simultaneous urethrectomy
Japanese J Clin Onc 1997; 27: 406-409
110. Tongaonkar HB, Dalal AV, Kulkarni JN, Kamat MR:
Urethral recurrence following radical cystectomy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder.
Br J Urol 1993;72:910-914

111. Tsuji Y, Nakamura H, Ariyoshi A:
Upper urinary tract involvement after cystectomy and ileal conduit diversion for primary bladder carcinoma.
Eur Urol. 1996; 29(2): 216-220.
112. Vallancien G, El Fettouh HA, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonnet B:
Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience.
J Urol 2002; 168: 2413-2417
113. Varol C, Studer UE:
Managing patients after an ileal orthotopic bladder substitution.
BJU International 2004; 93: 266-70
114. Vieweg J, Gschwend J, Fair WR:
The impact of pelvic lymphadenectomy on outcome in lymph node positive bladder cancer.
J Urol 1997; 157: 382 (Abstr.)
115. Volkmer BG, Küfer R, Maier S, Bartsch G, Bach D, Hautmann RE, Gschwend JE:
Outcome in patients with seminal vesicle invasion after radical cystectomy.
J Urol 2003; 169: 1299-1302
116. Wagner, Hermanek:
Organspezifische Tumordokumentation.
Springer Verlag 1995
117. Wishnow KI, Ro JY:
Importance of early treatment of transitional cell carcinoma of prostatic ducts.
Urology 1988; 32: 11-12
118. Wood D, Montie J, Pontes E, Vanderbrug-Medendorp S, Levin H:
Transitional cell carcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer.
J Urol 1989; 141: 346-349
119. Zellner M, Riedl R:
Harnableitung nach Zystektomie: Aspekte zur Lebensqualität und Möglichkeiten zur Rehabilitation.
Der Urologe 2005;44: 46-50
120. Zincke H, Garbeff PJ, Beahrs JR.
Upper urinary tract transitional cell cancer after radical cystectomy for bladder cancer.
J Urol. 1984; 131(1):50-52

11 Tabellenverzeichnis

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Indikation zur Zystektomie | 23 |
| Tabelle 2: Primärtumor | 26 |
| Tabelle 3: Regionäre Lymphknotenbeteiligung | 26 |
| Tabelle 4: Fernmetastasen | 26 |
| Tabelle 5: Histopathologisches Grading | 27 |
| Tabelle 6: Lymphgefäßinvasion | 27 |
| Tabelle 7: Veneninvasion | 27 |
| Tabelle 8: Residualtumor | 27 |
| Tabelle 9: Verteilung der Zystektomien auf die Jahre | 28 |
| Tabelle 10: Anzahl der transurethralen Resektionen vor Zystektomie | 30 |
| Tabelle 11: Lokalisation und Anzahl der Urothelkarzinome bei den transurethralen Resektionen | 31 |
| Tabelle 12: T-Kategorie bei der letzten transurethralen Resektion | 32 |
| Tabelle 13: Höchste T-Kategorie versus höchstes Grading über alle TUTURes | 33 |
| Tabelle 14: Resttumor der Urothelkarzinome am Zystektomiepräparat (n=148) | 36 |
| Tabelle 15: Tumorbeteiligung der prostatistischen Urethra | 38 |
| Tabelle 16: Tumorbeteiligung der Prostata | 41 |
| Tabelle 17: Samenblasenbeteiligung im Zystektomiepräparat | 42 |
| Tabelle 18: T-,N- und L-Kategorie im Zystektomiepräparat | 44 |
| Tabelle 19: Klassifikation der Prostatakarzinome | 46 |
| Tabelle 20: Anzahl der transurethralen Resektionen und lokale Tumorausbreitung | 47 |
| Tabelle 21: Anzahl der transurethralen Resektionen und Lymphknotenbefall | 48 |
| Tabelle 22: T-Kategorie bei TUTUR versus T-Kategorie im Zystektomiepräparat | 49 |
| Tabelle 23: Ungünstigstes Grading bei TUTUR versus Grading im Zystektomiepräparat | 51 |
| Tabelle 24: Lokale Tumorausbreitung bei multifokalem Tumor und Carcinoma in situ | 52 |
| Tabelle 25: Tumorgrading bei multifokalem Tumor und Carcinoma in situ | 53 |
| Tabelle 26: Lage des Tumors bei TUR und Beteiligung benachbarter Organe am Zystektomiepräparat | 54 |
| Tabelle 27: Mittelwerte des progressionsfreien Intervalls (Kaplan-Meier) | 59 |
| Tabelle 28: Angewandte Formen der Harnableitung | 60 |
| Tabelle 29: Finale T-Kategorie nach TUTUR und Zystektomie | 64 |
| Tabelle 30: Vergleich der Lymphknotenmetastasierung mit Angaben in der Literatur | 64 |
| | 99 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 31: Beteiligung der prostatistischen Urethra bei Urothelkarzinom der Harnblase | 66 |
| Tabelle 32: Literaturdaten der Prostatabeteiligung bei Urothelkarzinom der Harnblase | 67 |
| Tabelle 33: Literaturdaten zur Samenblasenbeteiligung bei Urothelkarzinom der Harnblase | 68 |
| Tabelle 34: Outcome of deferred treatment in localized CaP in relation to tumour grade | 72 |
| Tabelle 35: The 15-year risk of dying from CaP in relation to Gleason score at diagnosis in patients with localized disease aged 55-74 years | 72 |
| Tabelle 36: Inzidenz des Prostata-Karzinoms im Zystektomiepräparat | 75 |
| Tabelle 37: Literaturdaten zum klinischen Understaging beim Urothelkarzinom | 77 |
| Tabelle 38: Überlebensraten bei Urothelkarzinom (Literatur) | 81 |

12 Abbildungsverzeichnis

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Altersspezifische Inzidenz in Deutschland | 11 |
| Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland | 11 |
| Abbildung 3: Darstellung der konventionellen Op-Technik der radikalen Zystektomie | 20 |
| Abbildung 4: Nervenschonende Zystektomie bei der „Jenaer Harnblase“ | 21 |
| Abbildung 5: „Jenaer Harnblase“ | 22 |
| Abbildung 6: Alter der Patienten bei Diagnosestellung (n=148) | 28 |
| Abbildung 7: Invasionswege des Harnblasenkarzinoms in Nachbarorgane | 44 |
| Abbildung 8: Verteilung der Urothelkarzinome im Harntrakt | 45 |
| Abbildung 9: Überleben und Tumorspezifisches Überleben | 56 |
| Abbildung 10: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier entsprechend der T-Kategorie | 57 |
| Abbildung 11: Überleben bei Veneninvasion im Zystektomiepräparat | 58 |
| Abbildung 12: Überleben bei koinzidentem Prostata-Karzinom | 75 |
| Abbildung 13: Überleben bei Beteiligung von Urethra, Prostata und Samenblasen | 83 |

Anhang

Codierung der Daten

| <u>Patientendaten</u> | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------|
| | laufende Nummer | | | | |
| | Geburtsdatum | | | | |
| | | | | | |
| <u>Epidemiologische Daten</u> | | | | | |
| | Nikotin: | | Risikofaktoren: | | Datum der Estbeschwerden |
| 0 | Nichtraucher | 1 | Berufliche Exposition | | |
| 1 | Raucher (auch ehem.) | 2 | Blasensteine | | |
| 9 | Keine Angabe | 3 | Langzeitdauerkatheter | | |
| | | 9 | Keinen Angabe | | |
| | | | | | |
| | Hämaturie: | | Tumoren im Harnsystem | | Andere Tumoren |
| 1 | Keine | 0 | Keine | 0 | Keine |
| 2 | Mikrohämaturie | 1 | Nierenkelchsystem | 1 | Prostata-Tm |
| 3 | Makrohämaturie | 2 | Ureteren | 2 | Lebenserwartungsrelevanter Tumor |
| 9 | Keine Angabe | 3 | Urethra | | |
| | | | | 3 | Andere Tumoren |
| | | | | | |
| <u>1. Transurethrale Resektion</u> | | | | | |
| | Datum der 1. TUTUR | | Lage des Tumors: | je | Blasendach |
| | | 0 | nein | | Seitenwand rechts |
| | | 1 | ja | | Seitenwand links |
| | Tumorart: | 9 | Keine Angabe | | Hinterwand |
| 0 | Kein Tumor | | | | Vorderwand |
| 1 | Urothel-Karzinom | | T-Kategorie: | | Blasenboden |
| 2 | Plattenepithel-Karzinom | 0 | Kein Tm | | Trigonum |
| 3 | Adeno-Karzinom | 1 | pTa | | Auslaß |
| 4 | Darm-Tumor | 10 | pT1 | | Urethra |
| | | 20 | Mindestens pT2 | | Divertikel |
| | Grading: | 21 | pT2a | | Multifokales Auftreten |
| 0 | Kein Tumor | 22 | pT2b | | Mehrere Bereiche betreffend |
| 1 | G1 | 31 | pT3a | | |
| 2 | G2 | 32 | pT3b | | |
| 3 | G3-4 | 41 | pT4a | | |
| | | 42 | pT4b | | |
| | | | | | Carcinoma in situ: |
| | | | | 0 | Kein Cis |
| | | | | 1 | Cis vorhanden |
| | | | | | |
| <u>Letzte Transurethrale Resektion</u> | | | | | |
| | Verschlüsselung wie 1. TUTUR | | | | |
| | | | | | |
| <u>Betrachtung aller durchgeführter transurethraler Resektionen</u> | | | | | |
| | Anzahl der transurethralen Resektionen | | Verschlüsselung wie oben mit jeweils ungünstigster T-Kategorie und Grading | | |
| | | | | | |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------|---|----------------------------|
| <u>Instillationstherapie vor Zystektomie</u> | | 0 | keine | | |
| | | 1 | BCG | | |
| | | 2 | Mitomycin | | |
| | | 3 | Doxorubicin | | |
| <u>Präoperative Diagnostik</u> | | | | | |
| | Oktantenbiopsie: | | Tumor in | 0 | Kein Tumor |
| 0 | nein | | Oktantenbiopsie: | 1 | Urothel-Karzinom |
| 1 | ja | | | 2 | Prostata- Karzinom |
| | | | | 3 | Andere |
| | | | | 9 | Keine Angabe |
| | Biopsie prostatiche Urethra: | | Tumor bei Biopsie der Prostatichen Urethra: | 0 | Kein Tumor |
| 0 | nein | | | 1 | Urothel-Karzinom |
| 1 | ja | | | 2 | Prostata- Karzinom |
| | | | | 3 | Andere |
| | | | | 9 | Keine Angabe |
| <u>Operation</u> | | | | | |
| | Indikation: | | OP-Datum | | Harnderivation: |
| 1 | Muskelinvasiver Tumor | | | 1 | Ileumkonduit |
| 2 | G3-Tumor (wenn T _≥ pT ₂ , Dann 1) | | OP-Risiko: | 2 | Neoblase |
| | | 1 | ASA 1 | 3 | Mainz-Pouch |
| 3 | R2-Resektion bei TUTUR | 2 | ASA 2 | | |
| 4 | Häufige Rezdivrate | 3 | ASA 3 | | |
| 5 | L1 oder V1 | 4 | ASA 4 | | |
| 6 | Schrumpfblase/Inkontinenz | 5 | ASA 5 | | |
| 7 | Adeno-Ca | 9 | Keine Angabe | | |
| 8 | Plattenepithel-Ca | | | | |
| 9 | andere | | | | |
| <u>Histologischer Befund</u> | | | | | |
| | Untersuchte Gewebe: | | | | T-Kategorie: |
| 1 | komplettes Zystoprostatektomiepräparat | | | | Wie oben |
| 2 | Blase mit Prostatabasis mit Samenblasen | | | | |
| 3 | Blase mit Prostatabasis ohne Samenblasen | | | | N-Kategorie: |
| 4 | Blase mit Prostata Schnitt im Apexbereich | | | 0 | N0 |
| 5 | Zystoprostatektomiepräparat mit primärer Urethrektomie | | | 1 | N1 |
| 6 | Zystoprostatektomiepräparat mit sekundärer Urethrektomie | | | 2 | N2 |
| 9 | 9=keine Angabe | | | 3 | N3 |
| | Grading: | | Carcinoma in situ: | | L- und V-Kategorie: |
| | Wie oben | | Wie oben | | Wie oben |
| | Multifokalität: | | Residualtumor: | | |
| | Wie oben | 0 | R0 | | |
| | | 1 | R1 | | |
| | | 2 | R2 | | |

| Beteiligung angrenzender Organe | | | | | |
|----------------------------------------|------------------------------|---|-----------------------------------|---|-------------------------|
| | prostatische Urethra: | | Prostata-Ductus/Acini: | | Prostata-Stroma: |
| 0 | nein | 0 | nein | 0 | nein |
| 1 | ja | 1 | ja | 1 | ja |
| | | | | | |
| | Distale Urethra: | | Samenblase: | | |
| 0 | nein | 0 | nein | | |
| 1 | Ja | 1 | ja | | |
| | | | | | |
| | Prostata-Karzinom | | Metastasen bei Zystektomie | | |
| 0 | nein | 0 | nein | | |
| 1 | ja | 1 | ja | | |
| | | | | | |
| | Follow up | | | | |
| | Rezidiv: | | Metastasen: | | Tod: |
| 0 | Nein | 0 | Keine | 0 | Nein |
| 1 | Lokalrezidiv | 1 | Lunge | 1 | Ja |
| 2 | Urethra | 2 | Leber | 9 | Keine Angabe |
| 3 | Ureteren | 3 | Knochen | | |
| 4 | Niere | 4 | Lymphknoten | | Todesdatum |
| 5 | Lymphknoten | 5 | Hirn | | |
| | | 6 | Darm | | Tumorbedingter |
| | Rezidivdatum | 7 | multiple | | Tod: |
| | | 8 | andere | 0 | Nein |
| | | 9 | Keine Angabe | 1 | ja |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Danksagung

Herrn PD Dr. med. Heiko Wunderlich, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Urologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, danke herzlich für die Überlassung des Themas und die vielfältige Unterstützung und kritische Begleitung der Arbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei PD Dr. med. Annelore Altendorf-Hofmann, Leiterin des Tumorzentrums Jena e.V. bedanken, die mir mit Rat und Tat zur Seite stand und eine unschätzbare Hilfe war.

Mein Dank gilt ferner den Mitarbeiterinnen des Archivs der Urologischen Universitätsklinik Jena für ihre hilfreiche Unterstützung und gute Zusammenarbeit.

Schließlich danke ich ganz herzlich den Bibliothekarinnen des Südharzkrankenhauses Nordhausen für ihre Hilfe bei der Literaturrecherche.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Robert Voita
Geburtsdatum: 20.09.1967
Geburtsort: Magdeburg
Anschrift: Thüringer Straße 33
99734 Nordhausen
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung

1974 - 1984 Polytechnische Oberschule Neuhaus/Rwg.
1984 - 1986 Erweiterte Oberschule Neuhaus/Rwg.

Wehrdienst

1986-1989 3jähriger Wehrdienst in der NVA

Hochschulausbildung

1989-1995 Medizinstudium an der Universität Leipzig

Facharztprüfung

9/2001 Facharzt für Augenheilkunde

berufliche Tätigkeit

1995-1997 Arzt im Praktikum - Klinik für Augenheilkunde am Klinikum Erfurt
1997- 2001 Assistenzarzt - Augenklinik am Südharzkrankenhaus Nordhausen
9/2001 – 8/2006 angestellter Augenarzt - Augenklinik am Südharzkrankenhaus
Nordhausen
10/2006 – 1/2007 angestellter Augenarzt - Augenarztpraxis SR. Dr. med. M. Noske,
Nordhausen
seit 1.2.2007 niedergelassener Augenarzt in Nordhausen

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Frau PD Dr. med. A. Altendorf-Hofmann (Leiterin des Tumorzentrums e.V. Jena) und Herr PD Dr. med. H. Wunderlich (Klinik für Urologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Nordhausen, den 11.06.2007